



Ministério da Educação e Cultura - MEC
Universidade Federal do Piauí – UFPI
Pró-Reitoria de Ensino e Pós-Graduação – PRPG
Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição - PPGAN

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**RESTRIÇÃO DIETÉTICA E CÂNCER
HEPÁTICO: REVISÃO SISTEMÁTICA
E META-ANÁLISE DE ESTUDOS *IN
VIVO.***

Dallyla Jennifer Morais de Sousa

TERESINA
2023

DALLYLA JENNIFER MORAIS DE SOUSA

**RESTRIÇÃO DIETÉTICA E CÂNCER HEPÁTICO: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ESTUDOS *IN VIVO*.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

**ORIENTADOR: DR FRANCISCO LEONARDO TORRES-
LEAL**

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À
VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELA ALUNA DALLYLA
JENNIFER MORAIS DE SOUSA E
ORIENTADA PELO FRANCISCO
LEONARDO TORRES-LEAL.

TERESINA
2023

Universidade Federal do Piauí Biblioteca
Setorial do CCS
Serviço de Processamento Técnico

S725r

Sousa, Dallyla Jennifer Morais de.

Restrição dietética e câncer hepático : revisão sistemática e meta-análise de estudos *in vivo* / Dallyla Jennifer Morais de Sousa. – 2023.

78 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, 2023.

“Orientador: Dr Francisco Leonardo Torres-Leal”

Bibliografia

1. Carcinoma Hepatocelular. 2. Restrição Calórica. 3. Dieta Cetogênica. 4. Jejum. 5. Carga Tumoral. 6. Metástase. I. Torres-Leal, Francisco Leonardo. II. Título.

CDD 616.994 362

DALLYLA JENNIFER MORAIS DE SOUSA

**RESTRIÇÃO DIETÉTICA E CÂNCER HEPÁTICO: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ESTUDOS *IN VIVO***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

DATA DA DEFESA: 21/MARÇO/2023

BANCA EXAMINADORA



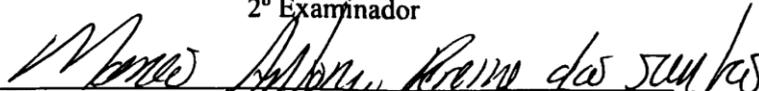
Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal
Presidente



Prof. Dra. Tatiana Sadalla Collese
1º Examinador



Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira
2º Examinador



Prof. Dr. Marcos Antônio Pereira dos Santos
Suplente

AGRADECIMENTOS

À Deus por ser tão maravilhoso e por ter me abençoado com a dádiva de aprender e me especializar. Sou grata por todos os desafios e oportunidades que hoje me fizeram mais forte e me prepararam para a vida profissional. Obrigada por tanto, Senhor!

À Universidade Federal do Piauí por proporcionar a comunidade acadêmica os meios necessários para capacitação profissional e por incentivar a pesquisa científica.

Ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição e seu corpo docente, pelo ensino de qualidade, por estimular o debate científico e por trazer inovações.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo provimento de recursos financeiros que foram fundamentais ao desenvolvimento do trabalho e permitiram minha dedicação exclusiva a pesquisa.

Ao meu orientador Francisco Leonardo Torres-Leal por acreditar em mim e no meu potencial. Obrigada por me direcionar tão bem durante esta jornada: cada reunião científica proporcionou inúmeros aprendizados, levarei seus ensinamentos para minha vida.

Ao DOMEN, por me acolher tão bem e pelo auxílio nas etapas do trabalho. Gratidão especialmente a Irislene que me ajudou com a análise de viés e o registro da revisão; e a Kynnara que me auxiliou nas etapas de pesquisa, seleção de artigos e extração de dados.

À minha família: meus pais, Eliauda e Bartolomeu por todo o amor, carinho e por estarem comigo sempre em todos os momentos; e meus irmãos pelo incentivo e apoio. Sem vocês eu não teria chegado tão longe. Sou imensamente grata por acreditarem em mim.

Ao meu Top 5: Larissa, Diana, Thayanne e Vitória, por toda a amizade, energia e aconchego. Obrigada por serem esse imenso abraço caloroso e acolhedor em cada etapa do mestrado.

Às Ladies: Joseane, Valéria e Josélia por toda a amizade, incentivo e acolhimento em cada momento.

A todos que de alguma forma contribuíram para a execução desse projeto. Obrigada, obrigada e obrigada!

RESUMO

Intervenções dietéticas como restrição calórica, jejum e dieta cetogênica tem sido propostas como terapia metabólica para o tratamento do câncer. Isso se deve ao fato de que as células cancerosas são altamente dependentes do metabolismo glicolítico (efeito Warburg) e a escassez energética pode sensibilizar os tumores à quimioterapia. No entanto, ainda não está completamente esclarecido se a restrição dietética pode trazer benefícios no tratamento do câncer hepático. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito das dietas restritivas em comparação com a alimentação livre (*ad libitum*) no desenvolvimento e progresso do câncer hepático em modelos pré-clínicos *in vivo*. Para isso, a pesquisa foi desenvolvida nas bases de dados Pubmed, Scopus e Web of Science. Os ensaios pré-clínicos foram incluídos se realizados em modelos animais de câncer hepático submetidos a uma das intervenções dietéticas restritivas e se avaliassem desfechos relacionados à iniciação, crescimento e metástase do tumor de fígado. Os estudos foram selecionados de forma independente por dois cientistas usando o software *Rayyan* e avaliados quanto ao viés com a ferramenta SYRCLE. A meta-análise foi realizada através do software *Review Manager* (RevMan) da Colaboração Cochrane, com o modelo de efeitos aleatórios e o método do inverso da variância. Foram incluídos 19 ensaios pré-clínicos *in vivo* desenvolvidos entre 1983 e 2020. Destes, 63,2% investigaram a restrição calórica com diferentes percentuais (20%, 30%, 32%, 40% e 50%), 21% utilizaram a dieta cetogênica e 15,8% analisaram o efeito do jejum. O tempo de intervenção variou entre 48 horas e 221 semanas. Na análise qualitativa, foi verificado se a intervenção poderia reduzir a incidência e o progresso do tumor. No entanto, apenas um estudo verificou efeitos positivos das estratégias dietéticas sobre a ocorrência de metástase. A meta-análise mostrou que há uma menor probabilidade de desenvolver câncer de fígado ao seguir uma dieta restritiva e que essas estratégias dietéticas podem diminuir o tamanho do tumor no fígado. Além disso, foi constatado que a restrição calórica por um período de até 1 ano está relacionada à redução da incidência de câncer hepático. Portanto, os

resultados da revisão são coerentes com a hipótese de que as dietas restritivas têm uma associação protetora contra o desenvolvimento de câncer de fígado, sugerindo que a adoção dessas abordagens nutricionais pode oferecer benefícios adicionais no tratamento do câncer.

Palavras-chave: Carcinoma Hepatocelular; Restrição Calórica; Dieta Cetogênica; Jejum; Carga Tumoral; Metástase.

ABSTRACT

Dietary interventions, such as calorie restriction, intermittent fasting, and the ketogenic diet, have been proposed as metabolic therapies for cancer treatment. This is because cancer cells are highly dependent on glycolytic metabolism (the Warburg effect), and energy scarcity can sensitize tumors to chemotherapy. However, it is not yet fully clarified if the dietary restriction can benefit the treatment of liver cancer. Therefore, the objective of this work was to evaluate the effect of restrictive diets in comparison to free feeding (ad libitum) on the development and progression of liver cancer in preclinical in vivo models. To do this, the research was developed in the databases Pubmed, Scopus, and Web of Science. Preclinical trials were included if they had been conducted in animal models of liver cancer submitted to one of the restrictive dietary interventions and if they evaluated outcomes related to the initiation, growth, and metastasis of the liver tumor. Using the Rayyan software, two scientists independently selected the studies, and the SYRCLE tool checked them for bias. The meta-analysis was performed through the Review Manager (RevMan) software of the Cochrane Collaboration with the random effects model and the inverse variance method. Nineteen in vivo preclinical trials developed between 1983 and 2020 were included. Of these, 63.2% investigated calorie restriction with different percentages (20%, 30%, 32%, 40%, and 50%), 21% used the ketogenic diet, and 15.8% analyzed the effect of fasting. The intervention time varied between 48 hours and 221 weeks. In the qualitative analysis, it was verified if the intervention could reduce the incidence and progression of the tumor. However, only one study verified the positive effects of dietary strategies on the occurrence of metastasis. The meta-analysis revealed that there is a significantly lower risk of developing liver cancer when using a restrictive diet and that these dietary strategies reduce the hepatic tumor volume. Furthermore, it was found that calorie restriction implemented for a period equal to or less than 1 year is associated with a reduction in the incidence of liver cancer. Therefore, the findings of the review are consistent with the hypothesis that restrictive diets have a protective

association against the development of liver cancer, suggesting that the implementation of these nutritional approaches may provide an additional beneficial effect to oncological treatment.

Keywords: Carcinoma Hepatocellular; Caloric Restriction; Ketogenic Diet; Fasting; Tumor Burden; Metastase.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1. Critérios de elegibilidade da revisão sistemática.	17
Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.	21
Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão.	36
Figura 3. Gráfico de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão.	37
Figura 4. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a incidência de câncer hepático em modelos <i>in vivo</i>	38
Figura 5. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a incidência de câncer hepático em modelos <i>in vivo</i> de acordo com o tipo de dieta implementada.	39
Figura 6. Efeito da restrição calórica sobre a incidência de câncer hepático em modelos <i>in vivo</i> de acordo com o tempo de intervenção.	40
Figura 7. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre o volume tumoral hepático (mm ³) de modelos <i>in vivo</i>	40
Figura 8. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a glicose sérica (mg/dL) de modelos <i>in vivo</i>	41
Figura 9. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a insulina sérica (ng/mL) em modelos <i>in vivo</i>	41
Figura 10. Funnel plot dos estudos que avaliaram o efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a incidência de câncer hepático.	42
Figura 11. Funnel plot dos estudos que avaliaram o efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a incidência de câncer hepático por tipo de dieta.	42
Figura 12. Funnel plot dos estudos que avaliaram o efeito da restrição calórica sobre a incidência de câncer hepático por tempo de intervenção.	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais dos ensaios pré-clínicos in vivo sobre o efeito da restrição calórica no câncer de fígado.	23
Tabela 2. Características gerais dos ensaios pré-clínicos in vivo sobre o efeito da dieta cetogênica no câncer de fígado.	25
Tabela 3. Características gerais dos ensaios pré-clínicos in vivo sobre o efeito do jejum no câncer de fígado.	26
Tabela 4. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a incidência de tumor em modelo experimental de câncer de fígado.	29
Tabela 5. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre o crescimento de câncer de fígado em modelo experimental.	34
Tabela 6. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre o desenvolvimento de metástase em modelo experimental de câncer de fígado.	35

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 METODOLOGIA	16
3.1 TIPO DE ESTUDO E PERGUNTA DE PESQUISA	16
3.2 REGISTRO E ESTRATÉGIA DE BUSCA	16
3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	17
3.4 SELEÇÃO DOS ARTIGOS	18
3.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA	18
3.6 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS	20
4 RESULTADOS	21
4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS <i>IN VIVO</i>	21
4.2 EFEITO DA RESTRIÇÃO DIETÉTICA NA INCIDÊNCIA DE TUMOR HEPÁTICO	27
4.3 EFEITO DA RESTRIÇÃO DIETÉTICA SOBRE O CRESCIMENTO TUMORAL HEPÁTICO	32
4.4 EFEITO DA RESTRIÇÃO DIETÉTICA SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE METÁSTASES	33
4.5 RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS <i>IN VIVO</i>	36
4.6 META-ANÁLISE	37
4.6.1 Restrição dietética e incidência de câncer hepático .	37
4.6.2 Restrição dietética e progressão do tumor hepático .	40
4.6.3 Restrição dietética e níveis de glicose e insulina	41
4.6.4 Viés de publicação	41
5 DISCUSSÃO	44
6 CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	53
ANEXO	70

1 INTRODUÇÃO

O câncer hepático primário é a terceira causa mais comum de morte relacionada ao câncer, ocupando o sexto lugar no número de casos incidentes. De acordo com dados de 2020, foram registradas cerca de 830.000 mortes e 906.000 novos casos ¹. Esta neoplasia surge com mais frequência no contexto de inflamação crônica do fígado e geralmente é precedido por cirrose hepática ²⁻⁴.

As modalidades terapêuticas atuais incluem opções cirúrgicas, como ressecção ou transplante de fígado, terapia ablativa, tratamento transarterial e terapia sistêmica ^{3,5}. A escolha do tratamento envolve o correto estadiamento do tumor e a atuação de uma equipe multiprofissional. No entanto, a instabilidade genética das células cancerosas pode levar ao desenvolvimento de resistência às terapias medicamentosas, o que é uma limitação na efetividade do tratamento ⁶.

Para superar essa limitação, intervenções dietéticas como restrição calórica, jejum e a dieta cetogênica têm sido propostas como terapia metabólica para o tratamento do câncer. Essas estratégias podem ajudar a limitar a sobrevivência das células malignas e protelar a progressão do câncer, pois elas podem induzir a escassez de glicose, que é necessária para o crescimento e proliferação das células tumorais ⁷⁻¹⁰.

A escassez energética pode levar à redução dos níveis de glicose, insulina e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) no organismo ^{11,12}, inibindo a ativação das vias de sinalização proliferativas como: proteína quinase ativada por mitógeno (RAS/MAPK) e fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase B (PI3K/AKT) ^{13,9,14}. Isso pode resultar na ativação de genes de resistência ao estresse em células normais, o que protege as células contra agentes citotóxicos e promove a sobrevivência e regeneração ^{11,13,7,15}. No entanto, as células cancerosas não são capazes de se adaptar desta maneira, pois os oncogenes regulam negativamente a resistência ao estresse, favorecendo a geração de espécies reativas de oxigênio e morte celular ^{13,16}.

Assim, a combinação de quimioterapia neoadjuvante com intervenções dietéticas restritivas pode ser mais eficaz do que o tratamento convencional e evitar a quimiorresistência^{11,17}. Por isso, é importante realizar estudos que avaliem os efeitos das dietas restritivas na progressão e desenvolvimento do câncer hepático e se essas abordagens dietéticas podem ser implementadas em ensaios clínicos futuros.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se as estratégias de restrição alimentar (restrição calórica, jejum e dieta cetogênica) reduzem o desenvolvimento e progressão do câncer hepático em modelos *in vivo*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar se as intervenções dietéticas tem participação no favorecimento ou prevenção da iniciação tumoral em modelos *in vivo* de câncer hepático;
- Analisar se a implementação de estratégias de restrição alimentar pode reduzir o tamanho do tumor hepático de modelos *in vivo*;
- Verificar se a implementação de estratégias de restrição alimentar afeta a formação de metástase do tumor hepático em modelos *in vivo*;
- Investigar se as intervenções dietéticas restritivas promovem redução das concentrações de insulina e glicose séricas em modelos *in vivo* de câncer hepático.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO E PERGUNTA DE PESQUISA

Trata-se de uma revisão sistemática conduzida entre setembro de 2021 e dezembro de 2022, utilizando a metodologia para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA) ¹⁸. A questão norteadora do estudo foi definida como: “Quais os efeitos das estratégias de restrição alimentar sobre o desenvolvimento e progressão do câncer hepático?”.

A estratégia PICOS foi utilizada para estabelecer Pacientes (Modelos *in vivo* com câncer hepático), Intervenção (Estratégias de restrição alimentar: restrição calórica, jejum intermitente e dieta cetogênica), Comparação (Modelos *in vivo* com alimentação sem restrição/*ad libitum*), Desfecho (Favorecimento ou prevenção da iniciação tumoral, redução do tamanho do tumor ou metástase, modulação de vias associadas ao metabolismo tumoral) e Tipo de estudo (Ensaio pré-clínicos) ¹⁹.

3.2 REGISTRO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Após a formulação da pergunta norteadora, foi verificado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) se havia alguma revisão sistemática em desenvolvimento sobre o tema. Com a confirmação de que não havia, procedeu-se a elaboração e registro do protocolo da revisão que foi aprovado sob o código CRD42021267023.

A pesquisa foi realizada por dois autores (DJMS e KGFO) de forma independente, recuperando publicações em inglês, espanhol ou português, indexadas no Pubmed, Scopus ou Web of Science e restritas a criação das bases de dados. As estratégias de busca foram adaptadas de acordo com cada base de dados a fim de recuperar o maior número de artigos sobre o assunto, sendo desenvolvidas a partir dos descritores do *Medical Subject Headings* (MeSH) e empregando os operadores booleanos “AND” e “OR”. Dessa forma, a pesquisa foi realizada com base na seguinte equação: ("high-fat diet" OR "calorie restriction" OR

"caloric restriction" OR "intermittent fasting" OR "carbohydrate restriction" OR "ketogenic diet" OR "fasting") AND ("liver cancer" OR "hepatocellular carcinoma" OR "liver neoplasm" OR "primary liver carcinoma" OR HepG2) AND (development OR initiation OR promotion OR progression OR metastasis).

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de elegibilidade foram definidos com base na estratégia PICOS descrita anteriormente, considerando as características da população, a intervenção utilizada, o comparador, os principais desfechos de interesse e o tipo de estudo. Estudos que não correspondiam à pergunta norteadora da revisão foram considerados inelegíveis (Quadro 1).

	Artigos elegíveis	Artigos inelegíveis
P	Modelos animais de câncer hepático.	Linhagens celulares de câncer hepático e humanos com câncer de fígado.
I	Implementação de estratégias de restrição alimentar (restrição calórica, dieta cetogênica e jejum intermitente).	Implementação de outras formas de intervenções dietéticas; Pesquisas com foco em intervenções medicamentosas.
C	Implementação de dieta sem restrição/ <i>ad libitum</i> .	-----
O	Avaliação de favorecimento ou prevenção da iniciação tumoral, redução do tamanho do tumor ou metástase.	Ausência da análise em parâmetros como favorecimento ou prevenção da iniciação tumoral, redução do tamanho do tumor ou metástase.
S	Ensaio pré-clínicos.	Ensaio clínico, artigos de revisão ou de opinião, estudos observacionais e série de casos.

Quadro 1. Critérios de elegibilidade da revisão sistemática.

Para confirmar o diagnóstico de câncer hepático dos modelos experimentais foi verificado nos estudos se houve realização de método cirúrgico com análise histopatológica ²⁰.

Neste trabalho foram consideradas como restrição dietética intervenções que promovem uma redução crônica ou intermitente da ingestão alimentar sem desnutrição, bem como aquelas que fornecem baixas quantidades de carboidratos ²¹. A restrição calórica foi considerada quando havia redução crônica de pelo menos 20% na ingestão energética padrão dos animais sem causar desnutrição ^{22,7}. Todas as modalidades de jejum foram incluídas tais como: alimentação com restrição de tempo (consumo de calorias restrito a determinadas horas do dia), jejum completo de 24 horas em dias alternados e jejum de 1 ou 2 dias não consecutivos por semana ^{23,24}. Por fim, para ser denominada como dieta cetogênica foi verificado se a alimentação dos animais apresentava baixo teor de carboidratos (menos de 10% da energia total) ^{25,26}.

3.4 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Os resultados da busca em cada banco de dados foram importados para o gerenciador de revisão sistemática *Rayyan* ²⁷, no qual os estudos foram avaliados como “elegíveis”, “inelegíveis” ou marcados como duplicatas por dois revisores (DJMS e KGFO) de forma independente e cega. Inicialmente foram lidos os títulos e os resumos para triagem dos artigos e, em seguida, foi realizada leitura na íntegra para confirmar se o estudo correspondia aos critérios de elegibilidade ²⁸.

Ao finalizar a triagem e seleção dos artigos, foi realizada uma busca manual na lista de referências dos artigos incluídos de forma independente para encontrar possíveis estudos que atendam aos critérios de elegibilidade e que não tenham sido recuperados por meio de busca nas bases de dados eletrônicas ²⁹.

3.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os artigos selecionados por cada revisor foram organizados em uma única planilha do Microsoft Office Excel para identificação de possíveis divergências que foram discutidas por dois revisores (DJMS e KGFO) e, em alguns casos, um terceiro pesquisador (FLTL) decidiu sobre a inclusão do artigo na revisão sistemática.

Para análise qualitativa foram coletados e sintetizados em tabelas os seguintes dados: primeiro autor, ano da publicação, país, tipo de intervenção (estratégia de restrição alimentar implementada, percentuais de macronutrientes, tempo de tratamento), modelo animal utilizado, método de indução e principais resultados identificados (favorecimento ou prevenção da iniciação tumoral, redução do tamanho do tumor ou metástase e modulação de vias associadas ao metabolismo tumoral).

Com relação a análise quantitativa, foram coletados e organizados em planilhas do Microsoft Office Excel dados como: número de animais que apresentaram câncer e total de modelos *in vivo* em cada grupo, quando as variáveis eram dicotômicas; e média, desvio padrão e tamanho amostral, quando as variáveis eram contínuas. Os dados referentes ao volume tumoral e aos níveis de glicose e insulina foram requisitados aos autores do estudo primário, entretanto apenas Byrne et al⁴⁷ e Jia et al⁴¹ forneceram as informações solicitadas. Dessa forma, a extração dos demais dados contínuos foi realizada através do software *WebPlot-Digitizer*, que permite a obtenção de dados numéricos a partir de gráficos^{30, 31}.

O software *Review Manager* (RevMan) da Colaboração Cochrane foi utilizado para realização da meta-análise³⁰. O risco relativo (RR) foi determinado para descrever o efeito relacionado a dados dicotômicos, visto que é uma medida fácil de interpretar e a opção alternativa (*odds ratio* - OR) poderia superestimar o efeito da intervenção. Para investigar o efeito referente a dados contínuos foi utilizada a diferença de média (DM), pois este método é indicado quando os estudos analisados apresentam a mesma escala para mensurar o desfecho de interesse.

Considerando que os dados foram obtidos de estudos realizados independentemente e que provavelmente não são funcionalmente idênticos foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios. Com relação ao método estatístico, o inverso da variância foi implementado em todas as análises, visto que é o método mais simples, além de poder ser usado para todas as métricas dos desfechos dicotômicos e contínuos. Foi adotado o intervalo de confiança de 95% e os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$ ³⁰.

A heterogeneidade entre os estudos foi determinada através dos testes estatísticos I-quadrado (I^2), chi-quadrado (Chi^2) e tau-quadrado (T^2). Para avaliar a magnitude de heterogeneidade foi considerado que um I^2 superior a 50% refere heterogeneidade substancial e, acima de 75%, heterogeneidade considerável ^{30,33}.

3.6 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos pré-clínicos incluídos na revisão foi realizada por dois revisores (DJMS e ICP) de forma independente, e opiniões divergentes foram resolvidas por um acordo entre eles. Foi utilizada a ferramenta de viés do SYRCLE que apresenta as seguintes categorias de avaliação para estudos em animais: viés de seleção, viés de performance, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e outras fontes de viés. Dez perguntas foram aplicadas aos artigos incluídos na revisão sistemática, cujas respostas poderiam ser “SIM”, o que indica baixo risco de viés, “NÃO”, o que indica alto risco de viés, e “INCERTO”, o que indica risco de viés incerto ^{32,34}.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS *IN VIVO*.

Um total de 1820 referências foram identificadas no PubMed (n = 551), Scopus (n = 677) e Web of Science (n = 592). Após selecionar e remover artigos duplicados, 24 artigos foram identificados como elegíveis. Entretanto 08 ensaios foram excluídos, pois avaliavam desfechos não relacionados ao escopo desta revisão (06) e porque não atendiam aos critérios de elegibilidade (02). Posteriormente 03 artigos foram encontrados através da busca manual na lista de referências dos estudos inclusos. Ao final de todo o procedimento 19 ensaios pré-clínicos foram incluídos nesta revisão sistemática, pois analisavam os efeitos de estratégias de restrição alimentar no desenvolvimento e progressão de câncer hepático. Os detalhes da seleção são mostrados na figura 1.

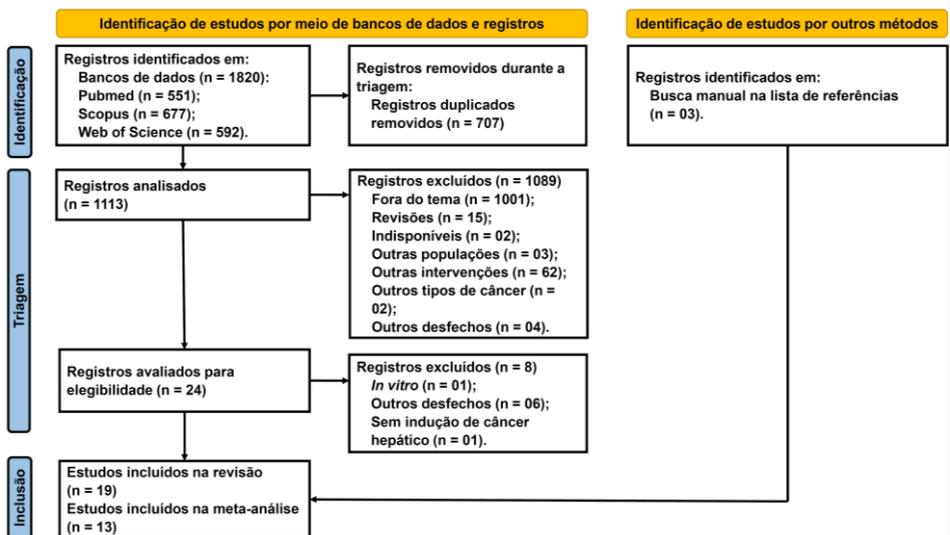


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.

Os estudos inclusos nesta revisão foram desenvolvidos entre os anos de 1983 e 2020 (Tabelas 1, 2 e 3). A maioria das pesquisas foi realizada nos Estados Unidos (n = 7) e as demais foram conduzidas em diferentes países: Japão (n = 3), China (n = 2), Itália (n = 2), Suíça (n = 2), Suécia (n = 1), Taiwan (n = 1) e Holanda (n = 1).

Diferentes modelos animais foram utilizados nos experimentos (Donryu, Wistar, Fisher, Sprague-Dawley, Swiss, F-344, NOD/SCID, BALB/C, B6C3F, C57BL/6N), porém o mais frequentemente relatado refere-se aos camundongos C57BL/6 (n = 5).

Com relação ao método de indução de câncer hepático, a maioria dos estudos (n = 5) aplicou uma dose intraperitoneal com 25mg/kg de dietilnitrosamina (DEN), entretanto alguns experimentos (n = 3) utilizaram doses de 10 e 200 mg/kg de DEN associadas ou não a outros carcinógenos. Quatro estudos induziram o câncer por xenoinxerto e dois utilizaram animais geneticamente modificados. Além disso, outros realizaram técnicas como hepatectomia parcial, indução radioativa e injeção de carcinógenos como 6-Nitrocristeno (6-NC) e tioacetamida.

No que se refere à estratégia de restrição alimentar implementada, 63,2% (n = 12) das pesquisas avaliaram os efeitos da restrição calórica (Tabela 1) com diferentes percentuais (20%, 30%, 32%, 40% e 50%) sendo o de 30% o mais frequente entre os estudos (n = 7). Quanto aos demais, 21% (n = 4) dos ensaios pré-clínicos investigaram os desfechos relacionados a dieta cetogênica (Tabela 2) e 15,8% (n = 3) analisaram resultados referentes ao jejum (Tabela 3). O tempo de intervenção variou entre 48h e 221 semanas. 68,4% (n = 13) das pesquisas implementaram a estratégia de restrição alimentar por um período de até 1 ano, enquanto 31,6% (n = 6) avaliaram os efeitos das dietas por um período superior.

Sobre os percentuais de macronutrientes adotados nas dietas, em 63,2% (n = 12) dos estudos não houve relato dessa informação. Dos 36,8% (n = 7) que especificaram a distribuição de nutrientes na metodologia, quatro pesquisas implementaram a dieta cetogênica utilizando baixos teores de carboidratos (0%, 2%, 7% e 7%), dois ensaios realizaram restrição calórica com 24,8% de proteínas, 69,6% de carboidratos e 5,6% de lipídios e um estudo descreveu apenas o percentual de lipídios (25% do valor energético total).

Autores	País	Modelo Animal	Método de indução	Tempo da intervenção (semanas)	Desfechos avaliados		
					I	P	M
Rao, Jago e Reddy ⁴⁴	Estados unidos	Ratos machos da linhagem F-344.	Injeção intraperitoneal com 50 mg/kg de peso corporal de tioacetamida associada a alimentação com lasiocarpina na concentração de 50 ppm.	52	•		•
Lagopoulos e Stalder ³⁹	Suíça	Camundongos Swiss OF1 de 8 semanas de idade	Injeção intraperitoneal com DEN (0,4 μmol/g peso corporal) dissolvido em soro fisiológico com 8% de DMSO e 10% de polissorbato 80.	36	•		
Lagopoulos <i>et al</i> ³⁸	Suíça	Camundongos Swiss OF1 de 7 semanas de idade.	Injeção intraperitoneal com DEN (0,4 μmol/g peso corporal) dissolvido em soro fisiológico com 8% DMSO e 10% polissorbato 80,5 p solução/g peso corporal.	48	•		
Fu <i>et al</i> ³⁷	Estados Unidos	Camundongos B6C3F machos com 14 semanas de idade	Tratamento 1: injeção intraperitoneal com 1/7, 2/7 e 4/7 da dose total de 6-NC (400 nmol em 35 μl de DMSO por camundongo). Tratamento 2: injeção intraperitoneal com 3/7 e 4/7 da dose total de 6-NC.	48	•		
Wang <i>et al</i> ³⁶	Suécia	Ratos machos Wistar	Injeção intraperitoneal com 200 mg/kg de peso corporal de DEN associada a 0,02% (p/p) de 2-AAF (Fluca) misturado na	51	•		

				dieta padrão duas semanas após a iniciação.			
Van Ginhoven et al ⁵²	Holanda	Camundongos machos	BALB/c	Xenoenxerto: injeção intra-esplênica de 5×10^4 de células C26 para o experimento 1. Injeção intra-esplênica de 10×10^4 de células C26 para o experimento 2.	2		•
Shang et al ⁴³	Japão	Camundongos machos F1 híbridos B6C3F1/Crlj com 7 semanas de idade.		Indução radioativa com raios X de 3,8 Gy.	221	•	
Gentileschi et al ⁴⁰	Itália	Camundongos FVB knockout para Mdr2 (Mdr2-KO) com 8 semanas de idade.		Animal geneticamente modificado.	120	•	
Ma et al ⁵⁰	China	Camundongos fêmeas BALB/c de 6-8 semanas de idade		Xenoenxerto: injeção subcutânea de $1,5 \times 10^7$ de células HepG2.	2-3		•
Ploeger et al ³⁵	Estados unidos	Camundongos machos de 4 semanas de idade.	C57BL/6	Injeção intraperitoneal com 25 mg/kg de peso corporal de DEN.	49	•	
Duan et al ⁴²	China	Camundongos machos com 2 semanas de idade.	C57BL/6	Injeção intraperitoneal com 25 mg/kg de peso corporal de DEN.	30	•	•
Jia et al ⁴¹	Japão	Camundongos machos de 8-12 semanas de idade.	C57BL/6	Animal geneticamente modificado.	60	•	•

Tabela 1. Características gerais dos ensaios pré-clínicos in vivo sobre o efeito da restrição calórica no câncer de fígado. Legenda: I, Incidência; P, Progressão; M, Metástase; DEN, Dietilnitrosamina; 2-AAF, 2-Acetilaminofluoreno; DMSO, Dimetilsulfóxido; 6-NC, 6-Nitrocriseno.

Autores	País	Modelo Animal	Método de indução	Tempo da intervenção (semanas)	Desfechos avaliados		
					I	P	M
Healy <i>et al</i> ⁴⁶	Estados unidos	Camundongos C57BL/6N machos e fêmeas de 6 semanas de idade.	Injeção intraperitoneal com 25 mg/kg de peso corporal de DEN.	26	•		
Healy <i>et al</i> ⁴⁵	Estados unidos	Camundongos C57BL/6 fêmeas de 6 semanas de idade.	Injeção intraperitoneal com 25 mg/kg de peso corporal de DEN.	34	•		
Byrne <i>et al</i> ⁴⁷	Estados Unidos	Camundongos C57BL/6 machos de 2 semanas de idade.	Injeção intraperitoneal com 25 mg/kg de peso corporal de DEN.	8	•	•	
Wang, Suk e Liao ⁵¹	Taiwan	Camundongos NOD/SCID machos de 7-8 semanas de idade.	Xenoinxerto: injeção subcutânea de 5 x 10 ⁶ de células Hep3B.	2		•	

Tabela 2. Características gerais dos ensaios pré-clínicos in vivo sobre o efeito da dieta cetogênica no câncer de fígado. Legenda: I, Incidência; P, Progressão; M, Metástase; DEN, Dietilnitrosamina.

Autores	País	Modelo Animal	Método de indução	Tempo da intervenção (semanas)	Desfechos avaliados		
					I	P	M
Hikita, Vaughan e Pitot ⁴⁹	Estados Unidos	Ratos Sprague-Dawley fêmeas.	Hepatectomia parcial (PH) de 70% associada a administração de 10 mg/kg de peso corporal de DEN dissolvido em tricaprilina.	20	•		
Tomasi <i>et al</i> ⁴⁸	Itália	Ratos Fischer machos de 8 semanas de idade.	Injeção intraperitoneal com 200 mg/kg de peso corporal de DEN.	6	•	•	•
Muraoka <i>et al</i> ⁵³	Japão	Ratos Donryu machos de 5 semanas de idade.	Xenoenxerto: Injeção de 2×10 ⁵ de células AH109A radiomarcadas ou não radiomarcadas na veia porta.	48h-3			•

Tabela 3. Características gerais dos ensaios pré-clínicos in vivo sobre o efeito do jejum no câncer de fígado. Legenda: I, Incidência; P, Progressão; M, Metástase; DEN, Dietilnitrosamina.

4.2 EFEITO DA RESTRIÇÃO DIETÉTICA NA INCIDÊNCIA DE TUMOR HEPÁTICO.

Quinze ensaios pré-clínicos relataram desfechos referentes aos efeitos das estratégias de restrição alimentar sobre a incidência de câncer de fígado (Tabela 4). Destes 33,3% (n = 5) verificaram que a intervenção foi eficaz em reduzir a incidência de tumor, 60% (n = 9) não observaram diferenças em relação ao grupo controle e em 6,7% (n = 1) constatou-se a presença de efeitos negativos da terapia.

No estudo de Ploeger *et al*³⁵ foram avaliados os efeitos independentes e potencialmente sinérgicos do exercício, RC e composição lipídica da dieta na tumorigênese hepática. Os animais receberam dietas com banha ou azeite de oliva e foram distribuídos em 3 grupos: sedentário, exercitado ou restrição calórica. Os autores verificaram incidência maior de tumores nos grupos sedentário e exercitado, enquanto nenhum nódulo de superfície foi observado no grupo com restrição, demonstrando assim que a estratégia promove proteção contra a tumorigênese hepática.

Wang *et al*³⁶ e Fu *et al*³⁷ demonstraram que a restrição calórica pode inibir a progressão de células pré-neoplásicas em CHC. Wang *et al*³⁶ verificaram que o número de animais com CHC e o número de tumores por animal foi significativamente menor no grupo com dieta restrita em comparação com o controle; e Fu *et al*³⁷ observaram que a maioria dos animais do grupo *ad libitum* desenvolveu carcinoma hepatocelular e adenomas pulmonares, enquanto no grupo restrito a incidência de tumores hepáticos ou pulmonares foi mínima ou nula, respectivamente.

No estudo de Lagopoulos *et al*³⁸ os animais iniciaram a restrição calórica em diferentes momentos: ao desmame, com 12, 24 ou 36 semanas de idade. Foi verificada uma incidência significativamente menor de carcinomas hepatocelulares no grupo com alimentação restrita desde o nascimento, revelando que quanto mais cedo foi implementada a restrição, melhores foram os resultados. Em uma pesquisa anterior Lagopoulos e Stalder³⁹ identificaram a formação de carcinomas hepáticos em todos animais do grupo *ad libitum*, enquanto

no grupo restrito não houve incidência de tumor maligno durante todo o experimento, entretanto não há dados sobre a significância estatística.

A análise histológica realizada na pesquisa de Gentileshi *et al*⁴⁰ revelou características patológicas tais como infiltração de células inflamatórias, fibrose e proliferação ductal mais proeminentes nos animais com dieta *ad libitum* associada a uma progressão mais rápida da doença. Por outro lado, a restrição calórica promoveu atraso no aparecimento e progressão do câncer, resultando em uma melhor condição geral dos camundongos e tempo de sobrevivência significativamente mais prolongado em relação ao controle, porém não foi realizado um cálculo estatístico para verificar a diferença entre os grupos.

Os estudos de Jia *et al*⁴¹, Duan *et al*⁴², Shang *et al*⁴³ e Rao, Jago e Reddy⁴⁴ não verificaram diferença estatística significativa quanto a incidência de tumor. Jia *et al*⁴¹, Duan *et al*⁴² e Shang *et al*⁴³ constataram outros resultados como níveis significativamente mais baixos de mediadores inflamatórios, presença de menor número de tumores hepáticos, atraso no desenvolvimento do câncer e maior vida útil de animais do grupo com alimentação restrita. Em contrapartida Rao, Jago e Reddy⁴⁴ afirmaram que a restrição calórica não foi capaz de inibir a progressão de nódulos hiperplásicos para câncer hepático, destacando que em todos os grupos experimentais, o período de latência e a porcentagem de CHC desenvolvidos foram os mesmos.

Autores	Intervenção/Composição dietética	Desfechos observados
Rao, Jago e Reddy ⁴⁴	RC: 50%.	Não houveram diferenças estatísticas significativas entre os grupos com relação a dieta implementada.
Lagopoulos e Stalder ³⁹	RC: 30%.	Os adenomas progrediram para CHC em todos os animais do grupo com alimentação <i>ad libitum</i> . Por outro lado, nenhum dos animais restritos desenvolveu carcinomas, porém sem dados sobre a significância estatística.
Lagopoulos <i>et al</i> ³⁸	RC: 30%.	Houve menor incidência de CHC no grupo restrito, com diferença estatística significativa.
Fu <i>et al</i> ³⁷	RC: 40%.	Apenas 4% dos animais RC desenvolveram CHC no Tratamento 1 e nenhum apresentou tumores no Tratamento 2 com diferença significativa em relação ao grupo controle.
Hikita, Vaughan e Pitot ⁴⁹	Jejum: 5 dias de jejum + 2 dias de realimentação + 5 dias de jejum.	O volume percentual de focos hepáticos alterados (FHA) foi significativamente maior no grupo submetido ao jejum.
Tomasi <i>et al</i> ⁴⁸	Jejum: 3 ciclos de jejum/realimentação (3 dias de jejum seguidos por 11 dias de realimentação).	O câncer de fígado foi diagnosticado e histologicamente confirmado como CHC em 72% dos animais do grupo jejum, enquanto a incidência foi apenas de 36% nos animais controle, porém não há dados sobre a significância estatística.
Wang <i>et al</i> ³⁶	RC: 20-25%.	Todos os animais do grupo controle desenvolveram CHC, enquanto a incidência no grupo restrito foi de 58%. Além disso, o número médio de tumores malignos por animal foi significativamente maior no grupo <i>ad libitum</i> .
Shang <i>et al</i> ⁴³	RC: 32%.	Não houveram diferenças estatísticas significativas entre os grupos com relação a dieta implementada.
Healy <i>et al</i> ⁴⁶	KD: PTN 16%, LIP 77%, CHO 7%.	A incidência do tumor foi semelhante entre os grupos de dieta.
Healy <i>et al</i> ⁴⁵	KD: PTN 16%, LIP 77%, CHO 7%.	Camundongos que consumiram dietas com alto teor de açúcar tiveram risco significativamente maior de incidência de tumor

		hepático em comparação com camundongos que consumiram dietas com baixo teor de açúcar (KD).
Gentileschi <i>et al</i> ⁴⁰	RC: 40%.	Animais alimentados com dieta restrita desenvolveram CHC mais tarde (após 16 meses), porém não há dados sobre a significância estatística.
Ploeger <i>et al</i> ³⁵	RC: 30%.	Houve presença significativamente maior de tumores em animais sedentários ou submetidos ao exercício, enquanto no grupo RC não foram observados nódulos de superfície em nenhum camundongo.
Duan <i>et al</i> ⁴²	RC: 30%.	Não houve significância estatística para a incidência de tumor entre os grupos.
Byrne <i>et al</i> ⁴⁷	KD: PTN 8%, LIP 90%, CHO 2%.	Os dois grupos tiveram incidência e multiplicidade tumoral semelhante.
Jia <i>et al</i> ⁴¹	RC: 30%.	Houve menor incidência tumoral no grupo RC, porém sem significância estatística.

Tabela 4. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a incidência de tumor em modelo experimental de câncer de fígado. Legenda: RC, Restrição Calórica; KD, Dieta Cetogênica; PTN, Proteína; LIP, Lipídeo; CHO, Carboidrato; CHC, Carcinoma Hepatocelular.

Com relação à avaliação da dieta cetogênica, na pesquisa de Healy *et al*⁴⁵ foi observado que os grupos que receberam dietas com alto teor de açúcar tiveram incidência de tumor aumentada, enquanto nenhum animal em dieta cetogênica desenvolveu tumores hepáticos. Os autores destacaram que os animais do estudo foram altamente suscetíveis aos efeitos promotores de tumores do açúcar da dieta, em especial da frutose. Em outro estudo publicado no ano anterior, os pesquisadores observaram que a incidência do tumor foi semelhante entre os grupos de dieta, no entanto, a carga tumoral e a multiplicidade foram significativamente maiores nos grupos alimentados com dietas ricas em açúcar, sugerindo que o consumo de açúcar da dieta é mais significativo para o crescimento do tumor do que o excesso de gordura na dieta⁴⁶. Já no estudo mais recente conduzido pelo grupo, as análises por ressonância magnética (MRI) demonstraram que houve incidência e multiplicidade de tumor semelhante em ambos os grupos de dieta, destacando que o regime cetogênico não é eficaz em prevenir o surgimento de tumor hepático⁴⁷.

No que diz respeito aos ensaios referentes a implementação do jejum, Tomasi *et al*⁴⁸ e Hikita, Vaughan e Pitot⁴⁹ relataram que a intervenção pode atuar como promotor da carcinogênese hepática. Tomasi *et al*⁴⁸ verificaram que houve incidência maior de CHC nos animais submetidos ao jejum, porém não consta no estudo dados estatísticos sobre a diferença entre os grupos avaliados. Os autores relataram ainda que os tumores eram maiores e de maior grau histológico no grupo jejum, destacando que o impacto global do jejum/realimentação é estimulador, e não inibitório, para o crescimento de lesões focais, levando a um aumento da incidência de câncer. Já no estudo de Hikita, Vaughan e Pitot⁴⁹ foi verificada a ausência de focos hepáticos alterados (FHA) no grupo intervenção logo após o período de jejum, enquanto houve aumento significativo do número e volume percentual de FHA nos ratos controle. Entretanto ao final de 140 dias o volume percentual de FHA foi significativamente maior no grupo submetido ao jejum. Nesta pesquisa foi demonstrado que a atividade proliferativa mensurada pelo índice de marcação de bromodesoxiuridina (BrdU) foi reduzida e a incidência de corpos

apoptóticos aumentou durante os períodos de jejum, porém não há dados sobre a diferença estatística entre os grupos.

4.3 EFEITO DA RESTRIÇÃO DIETÉTICA SOBRE O CRESCIMENTO TUMORAL HEPÁTICO.

Seis estudos apresentaram resultados com relação ao efeito das estratégias de restrição alimentar sobre o crescimento de câncer hepático (Tabela 5). Foi verificado que 83,3% (n = 5) dos ensaios pré-clínicos houve redução da progressão do tumor e em apenas 16,7% (n = 1) a intervenção não foi eficaz em diminuir ou prevenir o crescimento do câncer.

Jia *et al*⁴¹ verificaram que o número e o volume do tumor foram significativamente menores no grupo com restrição dietética, além disso a expressão de alguns componentes relacionados a proliferação celular (ciclina D1 e B1, insulina, IGF-1) também foram significativamente reduzidos no grupo que recebeu a intervenção. Nos estudos de Duan *et al*⁴² e Ma *et al*⁵⁰ foi demonstrado que a restrição calórica reduziu o tamanho do tumor e aumentou significativamente a apoptose.

Com relação a dieta cetogênica, Wang, Suk e Liao⁵¹ constataram que o tamanho e a taxa de crescimento do tumor foram significativamente menores no grupo restrito. Por outro lado, Byrne *et al*⁴⁷ não observaram diferenças entre o volume tumoral dos grupos avaliados, destacando que a dieta cetogênica não é eficaz em diminuir ou prevenindo o crescimento de tumor hepático.

O estudo de Tomasi *et al*⁴⁸ foi o único que utilizou o jejum como intervenção e apresentou resultados sobre crescimento tumoral. Os autores verificaram que houve redução significativa do índice mitótico associada ao aumento do índice apoptótico no período em jejum, ao passo que no período de realimentação foi observada uma tendência oposta (aumento do índice mitótico e redução do índice apoptótico) revelando que essa estratégia de restrição alimentar causou uma diminuição na taxa proliferativa e um aumento na morte celular.

4.4 EFEITO DA RESTRIÇÃO DIETÉTICA SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE METÁSTASES.

Quatro estudos relataram informações referentes ao efeito da restrição dietética e o desenvolvimento de metástase (Tabela 6), um deles verificou efeito positivo da estratégia, dois não observaram significância estatística e um constatou maior ocorrência de metástase no grupo intervenção.

Nos estudos de Van Ginhoven *et al*⁵² e Rao, Jago e Reddy⁴⁴ foram avaliados os efeitos da restrição calórica (30% e 50% respectivamente). Van Ginhoven *et al*⁵² verificaram que houve redução significativamente na carga tumoral e na expressão de E-selectina no grupo restrito, sugerindo que a intervenção pode atenuar a ocorrência de metástases; e a pesquisa de Rao, Jago e Reddy⁴⁴ relatou que não foram observadas metástases no grupo com restrição dietética (em comparação com 18-28% dos animais dos demais grupos experimentais), entretanto não há dados sobre a diferença estatística.

Os ensaios conduzidos por Muraoka *et al*⁵³ e Tomasi *et al*⁴⁸ implementaram o jejum como estratégia (2 dias em jejum e 3 ciclos de jejum/realimentação respectivamente). Muraoka *et al*⁵³ observaram um número significativamente maior de nódulos metastáticos no grupo jejum; e Tomasi *et al*⁴⁸ constataram que um animal do grupo jejum/realimentação apresentou metástase de CHC para os pulmões (com base na análise histológica), porém não foi realizado teste estatístico para avaliar a diferença entre os grupos.

Autores	Intervenção/Composição dietética	Desfechos observados
<i>Tomasi et al</i> ⁴⁸	Jejum: 3 ciclos de jejum/realimentação (3 dias de jejum seguidos por 11 dias de realimentação).	O índice mitótico reduziu significativamente no jejum e aumentou no dia 2 da realimentação, enquanto o índice apoptótico permaneceu elevado durante o jejum e declinou significativamente no dia 2 da realimentação, revelando que a intervenção inibiu o crescimento do câncer.
<i>Ma et al</i> ⁵⁰	RC: 30%.	A RC reduziu significativamente o volume médio e o crescimento do tumor e contribuiu para aumento significativo da apoptose.
<i>Duan et al</i> ⁴²	RC: 30%.	O número e o diâmetro dos tumores hepáticos foram significativamente menores no grupo que recebeu a RC.
<i>Byrne et al</i> ⁴⁷	KD: PTN 8%, LIP 90%, CHO 2%.	A dieta cetogênica não foi eficaz em diminuir ou prevenir o crescimento do tumor hepático.
<i>Wang, Suk e Liao</i> ⁵¹	KD: PTN 24,8%, LIP 57,3%, CHO 0%, FIBRA: 9,6% (5TJQ, TestDiet, Richmond, IN, EUA).	O tamanho, a taxa de crescimento e o peso do tumor foram significativamente menores em camundongos alimentados com dieta cetogênica.
<i>Jia et al</i> ⁴¹	RC: 30%.	O número e o volume dos tumores hepáticos foram significativamente reduzidos no grupo RC em comparação com o grupo controle.

Tabela 5. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre o crescimento de câncer de fígado em modelo experimental. Legenda: RC, Restrição Calórica; KD, Dieta Cetogênica; PTN, Proteína; LIP, Lipídeo; CHO, Carboidrato.

Autores	Intervenção/Composição dietética	Desfechos observados
Rao, Jago e Reddy ⁴⁴	RC: 50%.	Nenhuma metástase foi observada no grupo RC, entretanto não há dados sobre a significância estatística.
Tomasi <i>et al</i> ⁴⁸	Jejum: 3 ciclos de jejum/realimentação (3 dias de jejum seguidos por 11 dias de realimentação).	Um animal do grupo jejum apresentou metástase de CHC para os pulmões, entretanto não há dados sobre a significância estatística.
Van Ginhoven <i>et al</i> ⁵²	RC: 30%.	A RC pré-operatória reduziu significativamente a expressão da E-selectina no fígado e a carga tumoral hepática após exposição a células tumorais circulantes (CTCs) (experimento 1).
Muraoka <i>et al</i> ⁵³	Jejum: 48h sem alimentação.	O número médio de nódulos hepáticos metastáticos foi significativamente maior no grupo jejum em relação ao controle.

Tabela 6. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre o desenvolvimento de metástase em modelo experimental de câncer de fígado. Legenda: RC, Restrição Calórica; CHC, Carcinoma Hepatocelular.

4.5 RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS *IN VIVO*.

Com relação a análise metodológica dos ensaios pré-clínicos incluídos nesta revisão, foi constatado que não haviam relatos específicos sobre o processo de geração da sequência aleatória, assim como do alojamento dos animais aos diferentes grupos e suas características de base. Informações sobre aspectos relacionados a avaliação e relatório de resultados também não foram encontradas. Um dos estudos relatou que investigador não estava cego quanto à alocação do grupo durante o experimento, além disso apenas duas pesquisas declararam que houve cegamento do avaliador de resultados. Foi verificado em três estudos que houve tratamento de dados incompletos. Por fim, outros possíveis riscos de viés que se referem principalmente a diferenças entre a forma e composição da ração entregue aos animais foram identificados em quatro ensaios. Os detalhes sobre a avaliação do risco de viés podem ser visualizados nas Figuras 2 e 3.

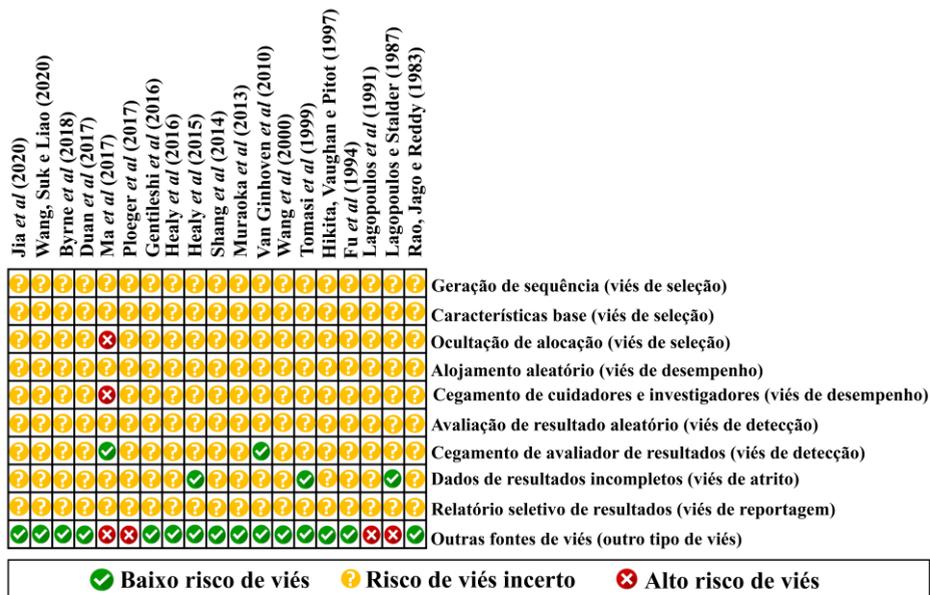


Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão.

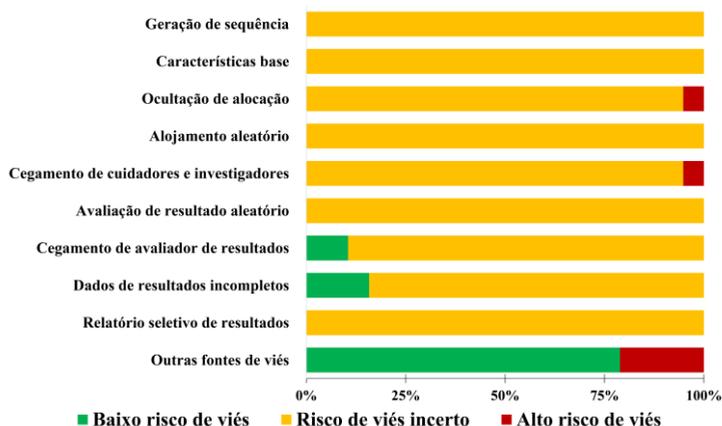


Figura 3. Gráfico de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão (Adaptado de Ai *et al* 2017).

4.6 META-ANÁLISE

4.6.1 Restrição dietética e incidência de câncer hepático.

Treze ensaios pré-clínicos com um total de 491 animais foram incluídos na meta-análise para verificar o efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a incidência de câncer de fígado (Figura 4). Na análise conjunta, foi verificado um risco relativo de desenvolver neoplasia de 0,67 (IC95%: 0,47 a 0,94) no grupo que recebeu a intervenção dietética restritiva. A heterogeneidade entre os estudos foi substancial ($I^2 = 68\%$).

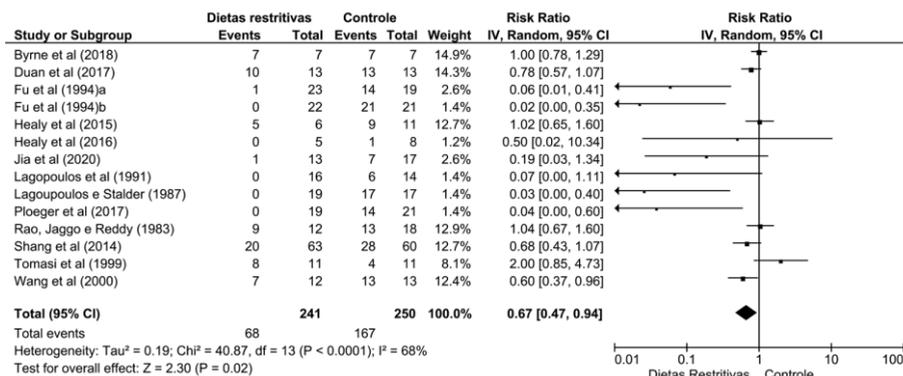


Figura 4. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a incidência de câncer hepático em modelos *in vivo*.

Considerando que os tipos de dietas restritivas podem ter efeitos diferentes sobre a incidência de câncer hepático, foi realizada uma meta-análise com doze estudos de acordo com o tipo de intervenção utilizada. Conforme o ilustrado na Figura 5, foi constatado um risco relativo de desenvolver neoplasia de 0,43 (IC95%: 0,26 a 0,71) no grupo com restrição calórica. Por outro lado, não houve diferença estatística significativa nos grupos que consumiram a dieta cetogênica. A heterogeneidade entre os estudos de restrição calórica foi substancial (I² = 71%).

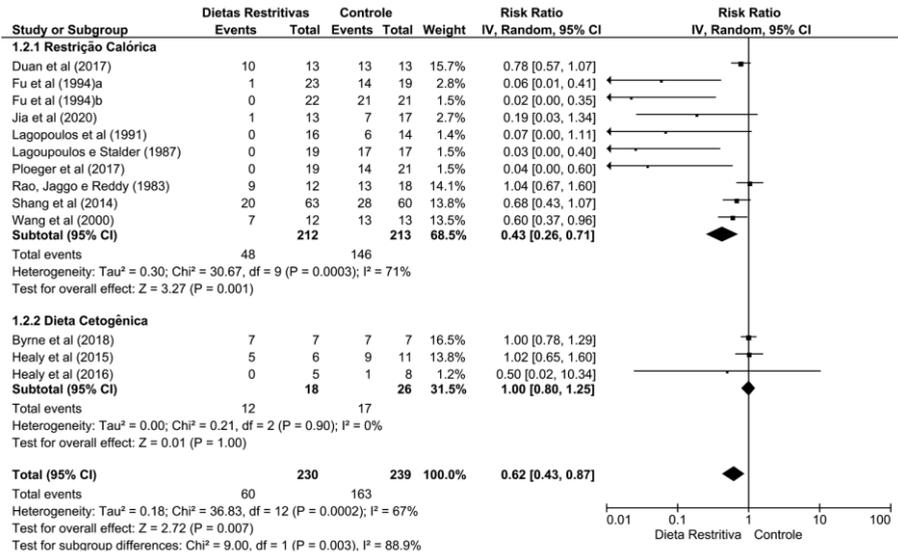


Figura 5. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a incidência de câncer hepático em modelos *in vivo* de acordo com o tipo de dieta implementada.

Como a restrição calórica foi a intervenção mais utilizada, foi realizada ainda uma meta-análise para investigar se havia diferença na redução da incidência tumoral quando essa estratégia foi implementada em diferentes períodos de tempo. De acordo com a Figura 6, foi observado que a restrição calórica realizada por um período igual ou inferior a 1 ano reduziu o risco de desenvolver tumor hepático em 0,09 (IC95%: 0,01 a 0,59). Não houve diferença estatística significativa entre aqueles que realizaram a intervenção por período superior. A heterogeneidade entre os estudos foi considerável e substancial, respectivamente ($I^2 = 81\%$ e 58%).

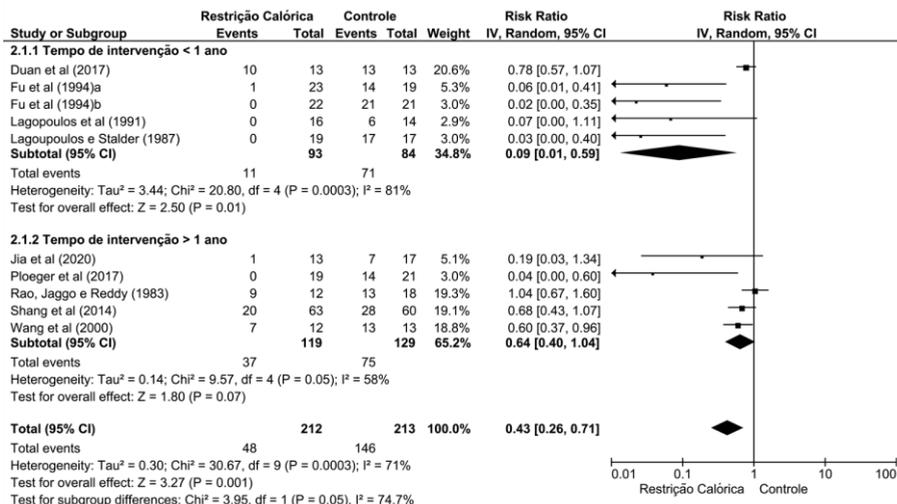


Figura 6. Efeito da restrição calórica sobre a incidência de câncer hepático em modelos *in vivo* de acordo com o tempo de intervenção.

4.6.2 Restrição dietética e progressão do tumor hepático.

Três ensaios pré-clínicos com um total de 38 animais foram incluídos na meta-análise para verificar o efeito das estratégias de restrição alimentar sobre o crescimento tumoral. De acordo com o exposto na Figura 7, foi constatado que as dietas restritivas reduziram significativamente o volume tumoral hepático dos animais em 281,45 mm³ (IC95%: 518,17 a 44,74 mm³). A heterogeneidade entre os estudos foi substancial (I² = 70%). Vale ressaltar que o experimento de Jia et al⁴¹ não foi incluído na análise pois apresenta resultados totalmente conflitantes em relação aos demais estudos.

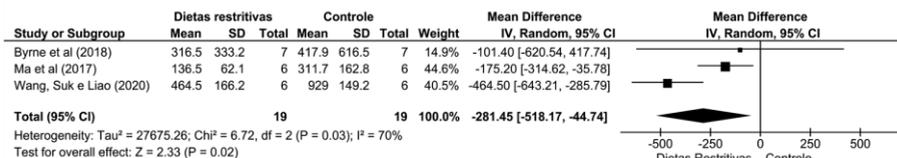


Figura 7. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre o volume tumoral hepático (mm³) de modelos *in vivo*.

4.6.3 Restrição dietética e níveis de glicose e insulina.

Uma vez que os níveis de glicose e insulina podem ser influenciados pela redução da oferta de nutrientes durante a restrição dietética, foi realizada uma meta-análise com três ensaios pré-clínicos envolvendo 60 animais para verificar o efeito das estratégias de restrição alimentar sobre esses parâmetros bioquímicos (Figuras 8 e 9). Entretanto, não houve diferença estatística significativa entre os grupos em nenhum dos dois desfechos avaliados. A heterogeneidade entre os estudos foi considerável ($I^2 = 88\%$ e 100% respectivamente).

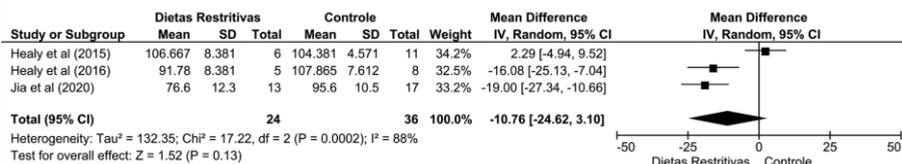


Figura 8. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a glicose sérica (mg/dL) de modelos *in vivo*.

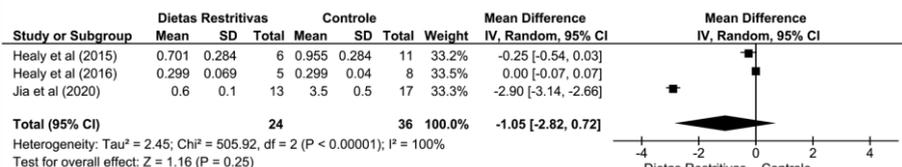


Figura 9. Efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a insulina sérica (ng/mL) em modelos *in vivo*.

4.6.4 Viés de publicação.

O viés de publicação dos estudos inclusos na análise de incidência de câncer hepático foi avaliado por meio de um gráfico de funil. A assimetria do Funnel Plot apresentada por cada desfecho (Figuras 10, 11 e 12) demonstra que possivelmente resultados relevantes não foram publicados e, portanto, não puderam ser analisados e incluídos na presente meta-análise. Cabe destacar que a avaliação do viés de publicação dos demais desfechos não foi realizada em razão da pouca quantidade de estudos incluídos³⁰.

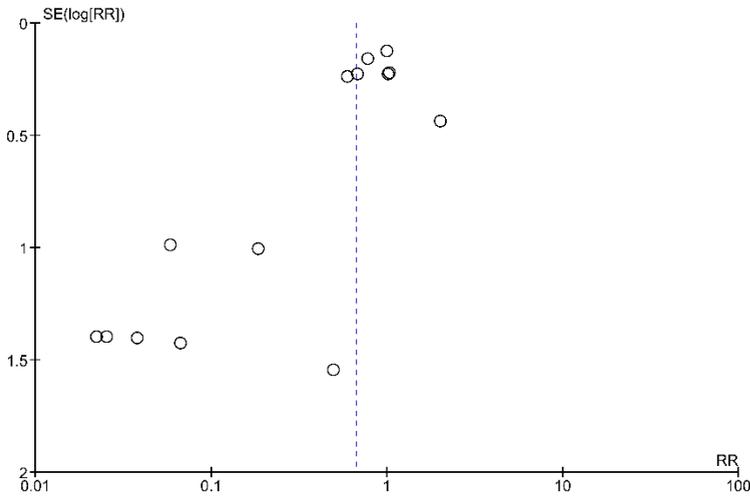


Figura 10. Funnel plot dos estudos que avaliaram o efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a incidência de câncer hepático.

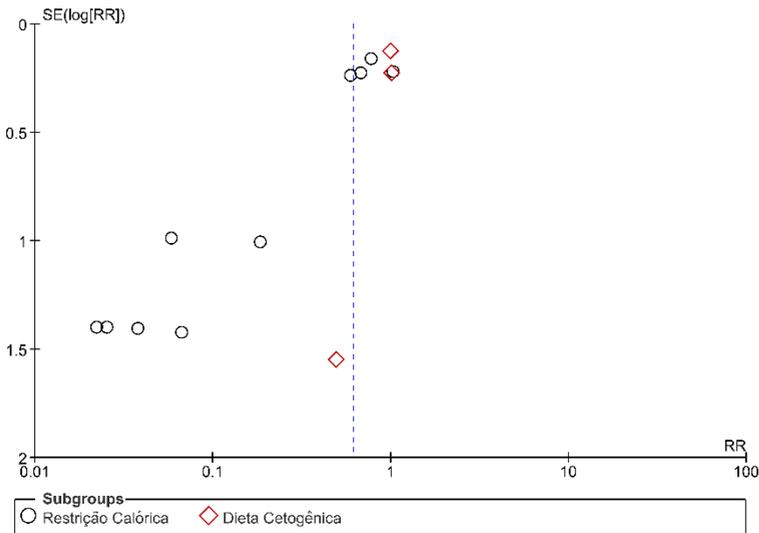


Figura 11. Funnel plot dos estudos que avaliaram o efeito das estratégias de restrição alimentar sobre a incidência de câncer hepático por tipo de dieta.

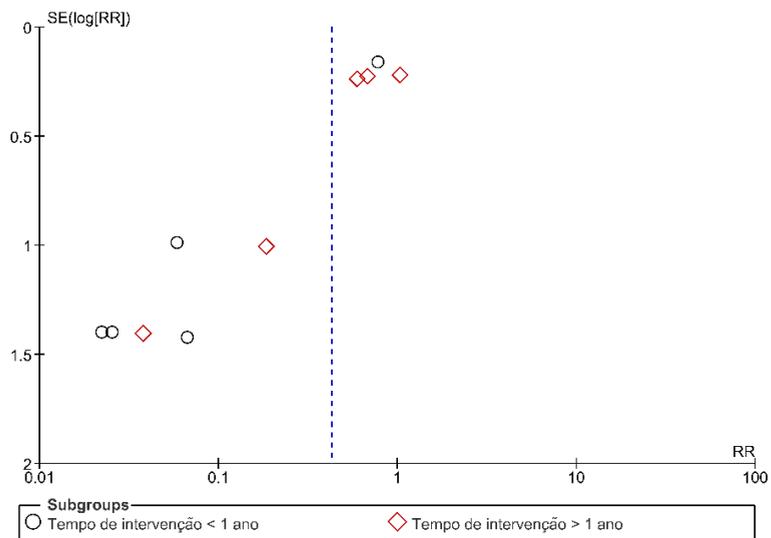


Figura 12. Funnel plot dos estudos que avaliaram o efeito da restrição calórica sobre a incidência de câncer hepático por tempo de intervenção.

5 DISCUSSÃO

Esta é a primeira revisão sistemática com meta-análise que contribui para destacar os principais resultados relacionados ao efeito da restrição calórica (RC), da dieta cetogênica e do jejum na iniciação, progressão e metástase do câncer hepático. Ela proporciona esclarecimentos sobre a implementação de diferentes regimes alimentares na terapia oncológica. Ao agrupar os resultados dos artigos foi encontrada uma associação estatística significativa entre o uso de dietas restritivas e redução da incidência e progressão do câncer hepático. A RC foi a estratégia mais utilizada pelos ensaios pré-clínicos e demonstrou maior eficiência na inibição da iniciação tumoral em comparação as demais, especialmente quando implementada por um período igual ou inferior a 1 ano.

Os resultados desta revisão estão de acordo com a meta-análise de Lv et al ⁵⁴, que avaliou o papel das estratégias de restrição alimentar no desenvolvimento de diferentes tipos de cânceres em modelos pré-clínicos *in vivo*. A revisão incluiu 59 estudos e demonstrou que a RC e a dieta cetogênica podem proteger contra o câncer, enquanto o jejum apresentou papel incerto na iniciação e progressão dos tumores.

A presente meta-análise revelou que as dietas restritivas foram capazes de reduzir a incidência de câncer hepático em 33%. De acordo com Saitta, Pollicino e Raimondo ⁵⁵, a obesidade é um fator de risco independente para o desenvolvimento de tumores de fígado, já que promove a ocorrência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e esteatohepatite não alcoólica (NASH), que podem evoluir para cirrose e câncer hepatocelular (CHC).

O efeito benéfico da restrição energética envolve a modificação da concentração de hormônios e fatores de crescimento associada à redução da inflamação ²². Durante a iniciação tumoral hepática, ocorre a ativação de vias inflamatórias, como a do NF-kb e cascatas sinalizadoras proliferativas, como MAPK e PI3K/AKT. Além disso, no ambiente pré-maligno, ocorre a liberação de fatores de crescimento e pró-angiogênicos que favorecem a transformação dos hepatócitos, devido ao acúmulo de mutações genéticas ^{55,57,58}. Nesse contexto, a

restrição de energia pode aumentar a apoptose e promover o reparo do material genético, limitando o número de lesões pré-neoplásicas ^{59,60}.

No presente estudo, foi verificado que a RC reduziu significativamente o risco de desenvolver câncer hepático, chegando a uma redução de 57%. Já a dieta cetogênica não apresentou diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à incidência tumoral.

As células tumorais possuem uma forte dependência do metabolismo da glicose para produzir energia e para a biossíntese de substratos essenciais à proliferação. Portanto, acredita-se que altos níveis de açúcares circulantes podem ser utilizados pelo fígado para promover o crescimento do tumor ^{60,45}. No entanto, a dieta cetogênica pode reduzir os níveis de glicose circulante e induzir cetose, limitando a sobrevivência das células cancerosas e promovendo uma adaptação no metabolismo de células normais, fazendo com que elas utilizem corpos cetônicos como fonte de energia ⁶². Além disso, o regime cetogênico pode reduzir os níveis de insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) que estão envolvidos na ativação de vias proliferativas ⁶³.

Dentre estudos inclusos na revisão, a pesquisa de Healy et al ⁴⁵ foi a única que demonstrou que a restrição de açúcar na dieta pode ser uma estratégia eficaz para diminuir o risco de desenvolver câncer hepático primário. Já Byrne et al ⁴⁷ e Healy et al ⁴⁶ observaram incidência tumoral semelhante entre os grupos. Dessa forma, embora a dieta cetogênica esteja associada a mecanismos de redução da ativação de vias iniciadoras do tumor hepático, ainda não foi possível estabelecer se esse regime de fato pode trazer benefícios na redução da incidência tumoral devido ao reduzido número de estudos realizados.

No presente trabalho, foi verificado que uma RC de 20-30% foi relacionada a redução da incidência e do crescimento tumoral hepático, além de ter efeito redutor de metástase. Estudos, como os de Nogueira et al ⁶⁴, Harvey et al ⁶⁵ e Simone et al ⁶⁶, confirmam esses achados, mostrando que a intervenção foi eficaz na redução do peso, volume e metástases tumorais, bem como no aumento da sobrevida global de animais com câncer de mama e pâncreas.

No entanto, poucos estudos desta revisão realizaram uma restrição mais severa (acima de 30%). Rao, Jago e Reddy ⁴⁴ avaliaram os efeitos

de uma RC de 50% e destacaram que a intervenção não inibiu a progressão de nódulos hiperplásicos para CHC. O estudo foi conduzido por 52 semanas, então o tempo de experimento bastante longo (superior a 1 ano) pode ter sido o responsável pela ausência de efeito benéfico da intervenção. Resultados semelhantes foram obtidos por Harris et al ⁶⁷ e Galet et al ⁶⁸, que implementaram uma RC a 40% por poucos dias e observaram uma redução significativa da incidência e do peso dos tumores em animais com câncer de mama e de próstata, enquanto Koc Yildirim e Balkaya ⁶⁰ utilizaram uma RC de 50% por apenas 6 semanas e observaram redução do volume total dos tumores mamários preexistentes em animais.

A presente meta-análise revelou que a implementação de uma RC por um período igual ou inferior a 1 ano pode reduzir significativamente o risco de desenvolver câncer hepático. Isso sugere que restrições alimentares mais rigorosas podem trazer benefícios ainda maiores quando implementadas por períodos curtos. Entretanto, é importante realizar mais estudos para avaliar o efeito da RC superior a 30% no desenvolvimento e progressão do câncer hepático.

Nesta revisão sistemática os estudos mostraram que o jejum pode estimular a iniciação do tumor hepático ^{48,49}. Em contrapartida, Das et al ⁶⁸ e Lee et al ¹⁷ verificaram que o jejum resultou em atraso significativo no início do tumor de mama e pode ser tão eficaz quanto a quimioterapia na redução da progressão do câncer de mama, melanoma e neuroblastoma.

É importante destacar que o jejum atua de forma similar às outras estratégias de restrição alimentar, limitando a disponibilidade de glicose, insulina e fatores de crescimento, o que conseqüentemente reduz a ativação de vias proliferativas envolvidas na iniciação tumoral ¹¹. Existem diversas variações de jejum, como jejum completo de 24 horas em dias alternados, jejum de 1 ou 2 dias não consecutivos por semana ou alimentação com restrição de tempo, na qual o consumo de calorias é limitado a uma janela de tempo específica ²³.

No estudo de Tomasi et al ⁴⁸ os animais foram submetidos a três ciclos de jejum/realimentação: os animais jejuaram por três dias e foram realimentados por onze dias. Nesta pesquisa os autores relataram que o efeito promotor de câncer pode ser explicado em parte por alterações

no turnover celular observadas durante a realimentação, que causou uma onda de proliferação de hepatócitos. Já no estudo de Hikita, Vaughan e Pitot ⁴⁹ os animais foram submetidos a dois períodos de jejum de curto prazo com duração de cinco dias cada, intercalados por dois dias de realimentação. Os pesquisadores relacionaram a promoção da hepatocarcinogênese ao aumento da proliferação celular compensatória aos ciclos de jejum, destacando que o aumento da proliferação celular após a realimentação pode ser regulado por mitógenos hepatotróficos, como fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento de hepatócitos e fator de crescimento transformador alfa; e envolver a expressão aumentada de genes como c-fos e c-myc. Semelhante a esses achados, Thomas et al ⁷⁰ realizaram um estudo com jejum de 24h duas vezes por semana em camundongos com câncer de próstata e não encontraram diferenças significativas em relação ao grupo controle, destacando que em dias sem jejum, os camundongos foram alimentados *ad libitum*, permitindo que comessem demais, neutralizando o jejum.

Em contrapartida, no estudo de Berrigan et al ⁷¹ no qual a disponibilidade de alimentos em dias sem jejum foi controlada para evitar excesso de alimentação compensatória, o jejum de um dia seguido por seis dias de realimentação em camundongos com deficiência de p53 atrasou significativamente o aparecimento de tumores. Dessa forma sugere-se que o efeito contrário dessa intervenção pode estar relacionado a um consumo exacerbado e não controlado durante o período de realimentação.

No presente trabalho, foi encontrada uma redução significativa do volume tumoral hepático em animais submetidos às dietas restritivas. Os estudos de Jia et al ⁴¹, Ma et al ⁵⁰ e Duan et al ⁴² utilizaram RC a 30% e encontraram efeito benéfico da estratégia na redução da progressão tumoral do câncer de fígado. De forma semelhante, Saleh et al ⁷² e Phoenix et al ⁷³ verificaram que uma RC a 30% proporcionou redução significativa das taxas de crescimento tumoral em modelo animal de câncer de mama triplo negativo.

De acordo com Alidadi et al ²², vários mecanismos e fatores de transcrição estão envolvidos na regulação da homeostase redox durante a restrição energética, sendo os principais efetores de sinalização a

proteína quinase ativada por AMP (AMPK), a proteína O1 da forkhead box (FOXO1), o fator nuclear derivado do eritróide 2 (Nrf2) e as sirtuínas (SIRT). A AMPK promove a fosforilação de inibidores de mTOR, diminuindo a atividade proliferativa das células. Durante o estresse energético, essa proteína mantém os níveis de ATP através da desativação de processos anabólicos (como a biossíntese de lipídios) e da ativação de vias catabólicas (como a oxidação de ácidos graxos e a autofagia)⁷⁴. FOXO1 regula positivamente a expressão de genes pró-apoptóticos e está envolvido na regulação do ciclo celular, enquanto Nrf2 ativa vários genes-chave para a proteção antioxidante (como a glutatona, heme oxigenase 1, SOD e CAT) e enzimas desintoxicantes^{22,59,75}. Por fim, SIRT1 realiza a desacetilação de genes que codificam enzimas glicolíticas, o que leva a uma redução na glicólise²².

A restrição energética também promove o aumento dos níveis de adiponectina, resultando na ativação de AMPK e no bloqueio das vias de sinalização PI3K/AKT, MAPK e NF-κB. Isso leva à inibição da adesão de células tumorais, migração e proliferação^{22,76}.

Quanto a dieta cetogênica, Wang, Suk e Liao⁵¹ encontraram uma redução significativa do volume tumoral hepático. Neste estudo, os camundongos foram alimentados com a dieta cetogênica duas semanas antes da implantação subcutânea das células tumorais. Entretanto, Byrne et al⁴⁷ não observaram efeitos benéficos da dieta restritiva quando realizaram a intervenção nutricional 37 semanas após a indução do tumor com DEN (25mg/kg). Eles atribuíram esse resultado ao momento de início da dieta, sugerindo que as dietas cetogênicas são mais protetoras quando iniciadas antes do transplante do tumor.

A pesquisa de Morscher et al⁷⁷ foi diferente desses achados. Os camundongos receberam a intervenção dietética após a injeção subcutânea de duas linhagens celulares de neuroblastoma (quando o tumor atingiu um tamanho de 150 mm³). Nesse estudo, foi verificado que houve uma redução significativa do volume tumoral nos grupos que receberam o regime cetogênico, com ou sem restrição calórica.

Uma meta-análise realizada por Klement et al⁷⁸ avaliou o efeito da dieta cetogênica no combate a tumores em modelos animais. Os resultados mostraram que a intervenção impede o crescimento do tumor e aumenta a sobrevivência dos animais. No entanto, os pesquisadores

destacaram que a dieta cetogênica como monoterapia apresentou menor eficácia quando implementada em tumores já manifestados, sugerindo que pode ser mais eficaz quando combinada com tratamentos convencionais. Além disso, os estudos sugerem que a dieta cetogênica é mais eficaz quando utilizada de forma preventiva. Ainda assim, a relação entre a dieta cetogênica e a redução do volume tumoral hepático ainda não está completamente esclarecida, pois poucos estudos sobre este assunto foram realizados até o momento.

Apenas quatro estudos relataram efeitos das dietas restritivas no desenvolvimento de metástases hepáticas. Van Ginhoven et al ⁵² descobriram que a RC de 30% antes da indução do câncer pode reduzir a expressão de E-selectina, uma molécula que medeia a adesão de células tumorais e desempenha um papel crucial no processo de formação de metástases hepáticas. Phoenix et al ⁷³ descobriram que uma dieta com o mesmo percentual de carboidratos restritos reduziu significativamente o número de nódulos metastáticos nos pulmões em um modelo de câncer mamário triplo negativo agressivo.

De acordo com os achados da revisão, a RC e o jejum podem ter efeitos benéficos no tratamento do câncer hepático. Por outro lado, também existem evidências contraditórias sobre o papel dessas estratégias na ocorrência de metástases.

Muraoka et al ⁵³ descobriram que o número de lesões metastáticas no tecido hepático foi significativamente maior no grupo que recebeu jejum de 48h em comparação com o grupo controle. Os pesquisadores destacaram que o aumento de metástases estava mais fortemente relacionado a imunidade celular do que as moléculas de adesão, visto que encontraram linfopenia associada a expressão de TNF α e IL-1b significativamente reduzida no grupo restrito. Por outro lado, Chen, Lin e Li ⁷⁹ observaram pouca ou nenhuma metástase para linfonodos e pulmões em animais submetidos ao jejum de 48 horas. Isso sugere que ainda há incerteza quanto aos benefícios da RC ou o jejum na redução de metástases hepáticas.

Quanto aos níveis de glicose e insulina séricas em animais com câncer hepático submetidos as dietas restritivas, a meta-análise não mostrou diferenças estatísticas significativas entre os grupos. No entanto, é importante lembrar que altas concentrações de glicose,

insulina e IGF-1 podem aumentar diretamente a mitogênese e, conseqüentemente, a proliferação celular e inibição da apoptose^{22,60}.

A dieta cetogênica pode ser efetiva no tratamento oncológico devido às suas baixas quantidades de glicose. Isso ocorre porque as células neoplásicas parecem não conseguir metabolizar corpos cetônicos para gerar energia⁸⁰. Em um estudo foi demonstrado que uma dieta cetogênica por 56 dias reduziu significativamente os níveis de glicose e insulina em modelo de câncer de mama⁸¹. Entretanto, os estudos pré-clínicos que implementaram o regime cetogênico no câncer de fígado não observaram redução significativa desses parâmetros bioquímicos. De forma semelhante, em uma meta-análise realizada por Klement et al⁷⁸ também não foram observadas diferenças significativas nos níveis de glicose no sangue entre os dois grupos de tratamento.

Segundo Petersen, Vatner e Shulman⁸², no estado de jejum, o fígado realiza gliconeogênese para manter a euglicemia e alimentar células que precisam obrigatoriamente de glicose, como neurônios, glóbulos vermelhos e células medulares renais. Assim, as evidências sugerem que apesar da dieta cetogênica reduzir o fornecimento de glicose, pode ter ocorrido uma possível adaptação metabólica para manter os níveis de glicose no sangue. Nesse contexto, Oleksyszyn⁸³ sugere a implementação da dieta cetogênica em associação com inibidores da gliconeogênese, pois o fígado e o rim poderiam fornecer uma quantidade significativa de glicose a partir de aminoácidos glicogênicos.

Em contraste com os outros estudos, Jia et al⁴¹ utilizaram a RC a 30% e verificaram que houve redução significativa dos níveis de glicose e insulina séricas em modelo animal de câncer de fígado. Phoenix et al⁷³ e Pomatto-Watson et al⁸⁴ também utilizaram a mesma estratégia dietética e constataram que a RC (30%) foi capaz de reduzir significativamente os níveis de glicose no sangue em um modelo animal de câncer mamário. Além disso, Harvey et al⁶⁵ demonstraram que uma RC (30%) por 21 semanas antes da indução de câncer de pâncreas reduziu a insulina em jejum. Entretanto é necessário cautela na interpretação desse resultado, pois o estudo de Jia et al⁴¹ foi o único dentre os doze ensaios que implementou a RC que forneceu dados sobre esses parâmetros bioquímicos, o que torna necessário realizar mais

experimentos para esclarecer o papel da RC na redução dos níveis de fatores mitogênicos no contexto do câncer hepático.

No estudo piloto de Zorn et al ⁸⁵ foi avaliada a influência de um jejum modificado de curto prazo (mSTF) com composição cetogênica (75% de gordura, 15% de proteína e 10% de carboidratos) no tratamento do câncer ginecológico. Durante o mSTF, o nível de restrição calórica foi limitado a 25% da necessidade calórica diária de cada paciente (entre 400 e 600 kcal/dia) e teve duração total de 4 dias (96 horas). Ao final do tratamento foi verificado que os níveis de insulina e de IGF-1 caíram significativamente. Dessa forma, pode ser que a combinação da RC ou jejum com o regime cetogênico seja mais eficaz na redução dos níveis de fatores mitogênicos, o que consequentemente poderia ter um efeito benéfico na redução da progressão tumoral.

Uma alternativa mais tolerável para reduzir as dificuldades na implementação das restrições dietéticas em humanos é a dieta que mimetiza o jejum (DMJ). Esse tipo de regime possui um teor muito baixo de calorias (entre 300 e 1.100 kcal por dia), açúcares e proteínas. Ele fornece os efeitos do jejum apenas com água, mas com melhor adesão do paciente e risco nutricional reduzido ^{86,87,88}.

Em ensaios clínicos, a implementação da DMJ em combinação com a quimioterapia durante 1 a 5 dias a cada 3-4 semanas não apresentou eventos adversos graves, o que confirma que as intervenções dietéticas baseadas na restrição calórica podem ser implementadas com segurança, melhorando o tratamento oncológico ^{86,89,90}.

Este estudo revisou e sintetizou dados experimentais de três regimes de restrição alimentar sobre a incidência, progressão e metástase de tumores hepáticos em animais. Embora tenha algumas limitações, como a impossibilidade de analisar a relação entre a distribuição de macronutrientes e os efeitos terapêuticos, a presença de heterogeneidade nos dados e a falta de experimentos clínicos envolvendo câncer de fígado, os pontos fortes incluem a relação estabelecida entre as estratégias de restrição alimentar e o câncer hepático, a busca exaustiva na literatura em três bases de dados relevantes e a utilização de uma metodologia rigorosa.

6 CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão sistemática e meta-análise sugerem que as dietas restritivas têm uma associação protetora no desenvolvimento de HCC. Isso foi comprovado pelo fato de que o risco de incidência e volume tumoral para o HCC foram menores nos subgrupos submetidos a uma das estratégias de restrição alimentar. Além disso, as evidências apontam que a restrição calórica (20-30%) por período igual ou inferior a um ano tem efeito superior em relação às outras intervenções dietéticas. No entanto, é importante realizar mais estudos para investigar a eficácia e segurança dessas modalidades de tratamento dietético e sua associação com a terapia oncológica padrão. Além disso, é necessário levar em consideração o controle da ingestão e da composição dos alimentos durante o período de realimentação dos pacientes, pois isso pode influenciar o efeito benéfico da terapia. Em resumo, os achados sugerem que alterações na alimentação do paciente podem fornecer efeito adicional ao tratamento do câncer hepático.

REFERÊNCIAS

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 6]; 71(3):209-249. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/> doi: 10.3322/caac.21660.
- 2 Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *Annu Rev Med* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jan 6]; 67:103-17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26473416/> doi: 10.1146/annurev-med-090514-013832.
- 3 Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-Kelly SM, Kamel IR, Ghasebeh MA, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. *Surg Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jan 6]; 25(2):74-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27312032/> doi: 10.1016/j.suronc.2016.03.002.
- 4 Li L, Wang H. Heterogeneity of liver cancer and personalized therapy. *Cancer Lett* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jan 6]; 379(2):191-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26213370/> doi: 10.1016/j.canlet.2015.07.018.
- 5 Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 6]; 34(2):153-159. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108047/> doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.011.
- 6 Silva RG, Silva WE, Belian MF. Quimioterápicos Antineoplásicos à Base de Platina Sob a Luz da Biologia Evolutiva. *Rev Virtual Quim* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 6]; 10 (5): 1140-1167. Available from:

<http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v10n5a04.pdf> doi: 10.21577/1984-6835.20180081

7 Brandhorst S, Longo VD. Fasting and Caloric Restriction in Cancer Prevention and Treatment. *Recent Results Cancer Res* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jan 6]; 207:241-66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557543/> doi: 10.1007/978-3-319-42118-6_12.

8 Chung HY, Park YK. Rationale, Feasibility and Acceptability of Ketogenic Diet for Cancer Treatment. *J Cancer Prev* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 6]; 22(3):127-134. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29018777/> doi: 10.15430/JCP.2017.22.3.127.

9 O'Flanagan CH, Smith LA, McDonnell SB, Hursting SD. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Med* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 6]; 15(1):106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28539118/> doi: 10.1186/s12916-017-0873-x.

10 Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 6]; 161(1):106-118. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25815989/> doi: 10.1016/j.cell.2015.02.020.

11 Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 6]; 18(11):707-719. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30327499/> doi: 10.1038/s41568-018-0061-0.

12 Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, de Graffenried LA, Hursting SD. The role of the insulin/IGF system in cancer: lessons learned from clinical trials and the energy balance-cancer link. *Front*

Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 6]; 6:77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26029167/> doi: 10.3389/fendo.2015.00077.

13 Buono R, Longo VD. Starvation, Stress Resistance, and Cancer. Trends Endocrinol Metab [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 6]; 29(4):271-280. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463451/> doi: 10.1016/j.tem.2018.01.008.

14 Shin JW, Chung YH. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: current and future. World J Gastroenterol [Internet]. 2013 [cited 2023 Jan 6];19(37):6144-6155. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3787343/> doi:10.3748/wjg.v19.i37.6144

15 Caffa I, D'Agostino V, Damonte P, Soncini D, Cea M, Monacelli F, et al. Fasting potentiates the anticancer activity of tyrosine kinase inhibitors by strengthening MAPK signaling inhibition. Oncotarget [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 6]; 6(14):11820-11832. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25909220/> doi: 10.18632/oncotarget.3689.

16 Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. Cell Metab [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 6]; 19(2):181-92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3946160/> doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.008.

17 Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. Sci Transl Med [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 6]; 4 (124). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608686/> doi:10.1126/scitranslmed.3003293

18 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 6]; 134:178-189. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71> doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.001.

19 Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 6]; 23(1):183-184. Available from: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000100018&lng=pt doi: 10.5123/S1679-49742014000100018.

20 Thoolen B, Maronpot RR, Harada T, Nyska A, Rousseaux C, Nolte T, et al. Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Hepatobiliary System. *Toxicologic Pathology* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jan 6]; 38 (7_supl): 5S-81S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21191096/> doi: 10.1177 / 0192623310386499

21 Fontana L, Ghezzi L, Cross AH, Piccio L. Effects of dietary restriction on neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *J Exp Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 27]; 218(2):e20190086. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7802371/> doi: 10.1084/jem.20190086.

22 Alidadi M, Banach M, Guest PC, Bo S, Jamialahmadi T, Sahebkar A. The effect of caloric restriction and fasting on cancer. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 6]; 73:30-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32977005/> doi: 10.1016/j.semcancer.2020.09.010.

23 Clifton KK, Ma CX, Fontana L, Peterson LL. Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. *CA Cancer J Clin* [Internet].

2021 [cited 2023 Jan 6]; 71(6):527-546. Available from:
<https://profiles.wustl.edu/en/publications/intermittent-fasting-in-the-prevention-and-treatment-of-cancer> doi: 10.3322/caac.21694.

24 De Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 6]; 381:2541–2551. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31881139/> doi: 10.1056/NEJMra1905136

25 Nei M, Ngo L, Sirven JI, Sperling MR. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 6]; 23(6):439–442. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24675110/> doi:10.1016/j.seizure.2014.02.015

26 Li HF, Zou Y, Ding G. Therapeutic Success of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: a Meta-analysis. *Iran J Pediatr* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jan 6]; 23(6):613-620. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4025116/>

27 Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jan 6]; 5:210. Available from:
<https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4#citeas> doi: 10.1186/s13643-016-0384-4

28 Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev bras fisioter* [Internet]. 2007 [cited 2023 Jan 6]; 11(1): 83-89. Available from:
<https://www.scielo.br/j/rbfis/a/79nG9Vvk3syHhnSgY7VsB6jG/abstract/?lang=pt>

29 Pereira MG, Galvão TF. Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. *Epidemiol Serv Saude* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 6]; 23(2):369-371. Available from:

<https://www.scielo.br/j/ress/a/JsrzXSjNydMpnBtCg4jNcJQ/?lang=pt&format=pdf> doi: 10.5123/S1679-49742014000200019

30 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Ministério da Saúde, 2021 [cited 2023 Jan 6]. 93 p. Available from:

https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622_Diretriz_Revisao_Sistematica_2021.pdf

31 Drevon D, Fursa SR, Malcolm AL. Intercoder Reliability and Validity of WebPlotDigitizer in Extracting Graphed Data. Behav Modif [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 27]; 41(2):323-339. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27760807/> doi: 10.1177/0145445516673998.

32 Pereira MG, Galvão TF. Extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para revisão sistemática. Epidemiol Serv Saúde [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 6]; 23(3):577-578. Available from: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v23n3/v23n3a21.pdf> doi: 10.5123/S1679-49742014000300021

33 Pereira MG, Galvão TF. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. Epidemiol Serv Saúde [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 6]; 23(4):775-778. Available from: <https://www.scielo.br/j/ress/a/pzKQYqR7BscfXg9J7HKGx7M/?lang=pt> doi: 10.5123/S1679-49742014000400021

34 Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Med Res Methodol [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 6]; 14:43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667063/> doi: 10.1186/1471-2288-14-43.

35 Ploeger JM, Manivel JC, Boatner LN, Mashek DG. Caloric Restriction Prevents Carcinogen-Initiated Liver Tumorigenesis in Mice. *Cancer Prev Res (Phila)* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 6]; 10(11):660-670. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847977/> doi: 10.1158/1940-6207.

36 Wang GS, Olsson JM, Eriksson LC, Stål P. Diet restriction increases ubiquinone contents and inhibits progression of hepatocellular carcinoma in the rat. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2000 [cited 2023 Jan 6]; 35(1):83-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10672840/> doi: 10.1080/003655200750024588. PMID: 10672840.

37 Fu PP, Dooley KL, Von Tungeln LS, Bucci T, Hart RW, Kadlubar FF. Caloric restriction profoundly inhibits liver tumor formation after initiation by 6-nitrochrysene in male mice. *Carcinogenesis* [Internet]. 1994 [cited 2023 Jan 6]; 15(2): 159-161. Available from: <https://academic.oup.com/carcin/article-abstract/15/2/159/330396?redirectedFrom=fulltext>

38 Lagopoulos L, Sunahara GI, Würzner H, Dombrowsky I, Stalder R. The effects of alternating dietary restriction and ad libitum feeding of mice on the development of diethylnitrosamine-induced liver tumours and its correlation to insulinaemia. *Carcinogenesis* [Internet]. 1991 [cited 2023 Jan 6]; 12(2):311-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1847320/> doi: 10.1093/carcin/12.2.311.

39 Lagopoulos L, Stalder R. The influence of food intake on the development of diethylnitrosamine-induced liver tumours in mice. *Carcinogenesis* [Internet]. 1987 [cited 2023 Jan 6]; 8(1):33-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3802392/> doi: 10.1093/carcin/8.1.33. PMID: 3802392.

40 Gentileschi MP, Lattanzio C, Menicagli F, Vincenzi B, Cigliana G, Baldi A, Blandino G, Muti P, Fanciulli M, Spugnini EP. Dietary

Protective Effects Against Hepatocellular Carcinoma Development in Mdr2^{-/-} Knockout Mice. *In Vivo* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jan 6]; 30(4):445-50. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27381607/>

41 Jia F, Diao P, Wang X, Hu X, Kimura T, Nakamuta M et al. Dietary Restriction Suppresses Steatosis-Associated Hepatic Tumorigenesis in Hepatitis C Virus Core Gene Transgenic Mice. *Liver Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 6]; 9(5):529-548. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33083279/> doi: 10.1159/000508308.

42 Duan T, Sun W, Zhang M, Ge J, He Y, Zhang J et al. Dietary restriction protects against diethylnitrosamine-induced hepatocellular tumorigenesis by restoring the disturbed gene expression profile. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 6]; 7:43745. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262799/> doi: 10.1038/srep43745.

43 Shang Y, Kakinuma S, Yamauchi K, Morioka T, Kokubo T, Tani S et al. Cancer prevention by adult-onset calorie restriction after infant exposure to ionizing radiation in B6C3F1 male mice. *Int J Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 6]; 135(5):1038-47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24482070/> doi: 10.1002/ijc.28751.

44 Rao MS, Jago MV, Reddy JK. Effect of calorie restriction on the fate of hyperplastic liver nodules induced by concurrent administration of lasiocarpine and thioacetamide. *Hum Toxicol* [Internet]. 1983 [cited 2023 Jan 6]; 2(1):15-26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6840790/> doi: 10.1177/096032718300200102.

45 Healy ME, Lahiri S, Hargett SR, Chow JD, Byrne FL, Breen DS et al. Dietary sugar intake increases liver tumor incidence in female mice. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jan 6]; 29;6:22292. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/296333397 Dietary sugar i](https://www.researchgate.net/publication/296333397_Dietary_sugar_i)

[ntake increases liver tumor incidence in female mice](#) doi: 10.1038/srep22292.

46 Healy ME, Chow JD, Byrne FL, Breen DS, Leitinger N, Li C et al. Dietary effects on liver tumor burden in mice treated with the hepatocellular carcinogen diethylnitrosamine. *J Hepatol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 6]; 62(3):599-606. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4336610/> doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.024.

47 Byrne FL, Hargett SR, Lahiri S, Roy RJ, Berr SS, Caldwell SH et al. Serial MRI Imaging Reveals Minimal Impact of Ketogenic Diet on Established Liver Tumor Growth. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 6]; 0(9):312. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30189621/> doi: 10.3390/cancers10090312.

48 Tomasi C, Laconi E, Laconi S, Greco M, Sarma DS, Pani P. Effect of fasting/refeeding on the incidence of chemically induced hepatocellular carcinoma in the rat. *Carcinogenesis* [Internet]. 1999 [cited 2023 Jan 6]; 20(10):1979-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10506114/> doi: 10.1093/carcin/20.10.1979.

49 Hikita H, Vaughan J, Pitot HC. The effect of two periods of short-term fasting during the promotion stage of hepatocarcinogenesis in rats: the role of apoptosis and cell proliferation. *Carcinogenesis* [Internet]. 1997 [cited 2023 Jan 6]; 18(1):159-66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9054602/> doi: 10.1093/carcin/18.1.159.

50 Ma D, Chen X, Zhang PY, Zhang H, Wei LJ, Hu S et al. Upregulation of the ALDOA/DNA-PK/p53 pathway by dietary restriction suppresses tumor growth. *Oncogene* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 6]; 37(8):1041-1048. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29084207/> doi:
10.1038/onc.2017.398.

51 Wang YH, Suk FM, Liao YJ. Loss of HMGCS2 Enhances Lipogenesis and Attenuates the Protective Effect of the Ketogenic Diet in Liver Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 6]; 12(7):1797. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32635582/> doi:
10.3390/cancers12071797.

52 Van Ginhoven TM, Van Den Berg JW, Dik WA, Ijzermans JN, De Bruin RW. Preoperative dietary restriction reduces hepatic tumor load by reduced E-selectin-mediated adhesion in mice. *J Surg Oncol* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jan 6];102(4):348-53. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20672315/> doi: 10.1002/jso.21649.

53 Muraoka T, Shirouzu K, Ozasa H, Oka Y, Momosaki K, Iwakuma N et al. The effect of starvation on blood stream cancer cell metastasis to the liver in rat after laparotomy. *Kurume Med J* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jan 6]; 60(2):59-66. Available from:
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/kurumemedj/60/2/60_MS63005/ article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/kurumemedj/60/2/60_MS63005/article) doi: 10.2739/kurumemedj.ms63005.

54 Lv M, Zhu X, Wang H, Wang F, Guan W. Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 6]; 9(12):e115147. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25502434/> doi:
10.1371/journal.pone.0115147.

55 Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Obesity and liver cancer. *Ann Hepatol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 6]; 18(6):810-815. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31543467/> doi:
10.1016/j.aohep.2019.07.004.

56 Alqahtani A, Khan Z, Alloghbi A, Said Ahmed TS, Ashraf M, Hammouda DM. Hepatocellular Carcinoma: Molecular Mechanisms and Targeted Therapies. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 6]; 55(9):526. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780754/> doi: 10.3390/medicina55090526.

57 D'souza S, Lau KC, Coffin CS, Patel TR. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 6]; 26(38):5759-5783. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7579760/> doi: 10.3748/wjg.v26.i38.5759.

58 Stella L, Santopaolo F, Gasbarrini A, Pompili M, Ponziani FR. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: From molecular pathways to the role of clinical surveillance and antiviral treatment. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 6]; 28(21):2251-2281. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9185215/> doi: 10.3748/wjg.v28.i21.2251.

59 Salvadori G, Mirisola MG, Longo VD. Intermittent and Periodic Fasting, Hormones, and Cancer Prevention. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 6]; 13(18):4587. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34572814/> doi: 10.3390/cancers13184587.

60 Koc Yildirim E, Balkaya M. Dynamics of breast tumor incidence, tumor volume and serum metabolic hormones in calorie restricted rats. *Biotech Histochem* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 6]; 96(5):339-346. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32672075/> doi: 10.1080/10520295.2020.1791955.

61 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jan 6]; 144(5):646-74.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376230/> doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

62 Plotti F, Terranova C, Luvero D, Bartolone M, Messina G, Feole L et al. Diet and Chemotherapy: The Effects of Fasting and Ketogenic Diet on Cancer Treatment. *Chemotherapy* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 6]; 65(3-4):77-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197913/> doi: 10.1159/000510839

63 Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 6]; 33:102-121. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399389/> doi: 10.1016/j.molmet.2019.06.026.

64 Nogueira LM, Dunlap SM, Ford NA, Hursting SD. Calorie restriction and rapamycin inhibit MMTV-Wnt-1 mammary tumor growth in a mouse model of postmenopausal obesity. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 6]; 19(1):57-68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22143497/> doi: 10.1530/ERC-11-0213.

65 Harvey AE, Lashinger LM, Hays D, Harrison LM, Lewis K, Fischer SM et al. Calorie restriction decreases murine and human pancreatic tumor cell growth, nuclear factor- κ B activation, and inflammation-related gene expression in an insulin-like growth factor-1-dependent manner. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 6]; 9(5):e94151. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24804677/> doi: 10.1371/journal.pone.0094151.

66 Simone BA, Dan T, Palagani A, Jin L, Han SY, Wright C et al. Caloric restriction coupled with radiation decreases metastatic burden in triple negative breast cancer. *Cell Cycle* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jan 16]; 15(17):2265-74. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5004690/> doi: 10.1080/15384101.2016.1160982.

67 Harris SR, Brix AE, Broderson JR, Bunce OR. Chronic energy restriction versus energy cycling and mammary tumor promotion. *Proc Soc Exp Biol Med* [Internet]. 1995 [cited 2023 Jan 16]; 209(3):231-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7777584/> doi: 10.3181/00379727-209-43897.

68 Galet C, Gray A, Said JW, Castor B, Wan J, Beltran PJ et al. Effects of calorie restriction and IGF-1 receptor blockade on the progression of 22Rv1 prostate cancer xenografts. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jan 16];14(7):13782-95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3742217/> doi: 10.3390/ijms140713782.

69 Das M, Ellies LG, Kumar D, Saucedo C, Oberg A, Gross E et al. Time-restricted feeding normalizes hyperinsulinemia to inhibit breast cancer in obese postmenopausal mouse models. *Nat Commun* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 16];12(1):565. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33495474/> doi: 10.1038/s41467-020-20743-7.

70 Thomas JA 2nd, Antonelli JA, Lloyd JC, Masko EM, Poulton SH, Phillips TE et al. Effect of intermittent fasting on prostate cancer tumor growth in a mouse model. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jan 16];13(4):350-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20733612/> doi: 10.1038/pcan.2010.24.

71 Berrigan D, Perkins SN, Haines DC, Hursting SD. Adult-onset calorie restriction and fasting delay spontaneous tumorigenesis in p53-deficient mice. *Carcinogenesis* [Internet]. 2002 [cited 2023 Jan 16]; 23(5):817-22. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12016155/> doi:
10.1093/carcin/23.5.817.

72 Saleh AD, Simone BA, Palazzo J, Savage JE, Sano Y, Dan T et al. Caloric restriction augments radiation efficacy in breast cancer. *Cell Cycle* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jan 16]; 12(12):1955-63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23708519/> doi:
10.4161/cc.25016.

73 Phoenix KN, Vumbaca F, Fox MM, Evans R, Claffey KP. Dietary energy availability affects primary and metastatic breast cancer and metformin efficacy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jan 16]; 123(2):333-44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2888909/> doi:
10.1007/s10549-009-0647-z.

74 Meynet O, Ricci JE. Caloric restriction and cancer: molecular mechanisms and clinical implications. *Trends Mol Med* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 16]; 20(8):419-27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24916302/> doi:
10.1016/j.molmed.2014.05.001.

75 Komatsu T, Park S, Hayashi H, Mori R, Yamaza H, Shimokawa I. Mechanisms of Calorie Restriction: A Review of Genes Required for the Life-Extending and Tumor-Inhibiting Effects of Calorie Restriction. *Nutrients* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 16]; 11(12):3068. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31888201/> doi:
10.3390/nu11123068.

76 Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and Cancer Mechanisms: Cancer Metabolism [Internet]. *J Clin Oncol*. 2016 [cited 2023 Jan 16]; 34(35):4277-4283. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27903152/> doi:
10.1200/JCO.2016.67.9712.

- 77 Morscher RJ, Aminzadeh-Gohari S, Feichtinger RG, Mayr JA, Lang R, Neureiter D et al. Inhibition of Neuroblastoma Tumor Growth by Ketogenic Diet and/or Calorie Restriction in a CD1-Nu Mouse Model. PLoS One [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 16]; 10(6):e0129802. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26053068/> doi: 10.1371/journal.pone.0129802.
- 78 Klement RJ, Champ CE, Otto C, Kämmerer U. Anti-Tumor Effects of Ketogenic Diets in Mice: A Meta-Analysis. PLoS One [Internet]. 2016 [cited 2023 Jan 16]; 11(5):e0155050. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159218/> doi: 10.1371/journal.pone.0155050.
- 79 Chen X, Lin X, Li M. Comprehensive modulation of tumor progression and regression with periodic fasting and refeeding circles via boosting IGFBP-3 loops and NK responses. Endocrinology [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 16]; 153(10):4622-32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22903617/> doi: 10.1210/en.2011-2101.
- 80 Varshneya K, Carico C, Ortega A, Patil CG. The Efficacy of Ketogenic Diet and Associated Hypoglycemia as an Adjuvant Therapy for High-Grade Gliomas: A Review of the Literature. Cureus [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 16]; 7(2):e251. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26180675/> doi: 10.7759/cureus.251.
- 81 Zou Y, Fineberg S, Pearlman A, Feinman RD, Fine EJ. The effect of a ketogenic diet and synergy with rapamycin in a mouse model of breast cancer. PLoS One [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 16]; 15(12):e0233662. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7714189/> doi: 10.1371/journal.pone.0233662.
- 82 Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. Nat Rev Endocrinol

[Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 16]; 13(10):572-587. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731034/> doi: 10.1038/nrendo.2017.80.

83 Oleksyszyn J. The complete control of glucose level utilizing the composition of ketogenic diet with the gluconeogenesis inhibitor, the anti-diabetic drug metformin, as a potential anti-cancer therapy. *Med Hypotheses* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jan 16]; 77(2):171-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530093/> doi: 10.1016/j.mehy.2011.04.001.

84 Pomatto-Watson LCD, Bodogai M, Bosompra O, Kato J, Wong S, Carpenter M et al. Daily caloric restriction limits tumor growth more effectively than caloric cycling regardless of dietary composition. *Nat Commun* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 16]; 12(1):6201. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-26431-4> doi: 10.1038/s41467-021-26431-4.

85 Zorn S, Ehret J, Schäuble R, Rautenberg B, Ihorst G, Bertz H et al. Impact of modified short-term fasting and its combination with a fasting supportive diet during chemotherapy on the incidence and severity of chemotherapy-induced toxicities in cancer patients - a controlled cross-over pilot study. *BMC Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 16]; 20(1):578. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571329/> doi: 10.1186/s12885-020-07041-7.

86 Bauersfeld SP, Kessler CS, Wischnewsky M, Jaensch A, Steckhan N, Stange R et al. The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 16]; 18(1):476. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29699509/> doi: 10.1186/s12885-018-4353-2.

87 Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, Mirzaei H, Cheng CW, Budniak J, Groshen et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 16]; 9(377):eaai8700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28202779/> doi:10.1126/scitranslmed.aai8700.

88 Brandhorst S, Choi IY, Wei M, Cheng CW, Sedrakyan S, Navarrete G et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metab* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 16]; 22(1):86-99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094889/> doi: 10.1016/j.cmet.2015.05.012.

89 Dorff TB, Groshen S, Garcia A, Shah M, Tsao-Wei D, Pham H et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jan 16]; 16:360. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2370-6> doi: 10.1186/s12885-016-2370-6.

90 De Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, Gravesteijn G, Boei JJ, Jochems A et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 16]; 16:652. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1663-5> doi: 10.1186/s12885-015-1663-5.

ANEXO

Protocolo da revisão sistemática cadastrada no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO).

Animal review

Please select one of the options below to edit your record. Either option will create a new version of the record - the existing version will remain unchanged.

A list of fields that can be edited in an update can be found [here](#)

1. * Review title.

Give the working title of the review. This must be in English. The title should have the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problems.

Effects of restrictive diets on the development and progression of an experimental model of liver cancer: a systematic review

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

Effects of restrictive diets on the development and progression of an experimental model of liver cancer: a systematic review

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

28/06/2021

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

01/12/2022

5. * Stage of review at time of this submission. [2 changes]

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant Started and Completed boxes. Additional information may be added in the free text box provided.

Please note: Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. Should evidence of incorrect status and/or completion date being supplied at the time of submission come to light, the content of the PROSPERO record will be removed leaving only the title and named contact details and a statement that inaccuracies in the stage of the review date had been identified.

This field should be updated when any amendments are made to a published record and on completion and publication of the review.

The review has not yet started: No

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes

Review stage	Started	Completed
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

6. * Named contact.

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.

IRISLENE COSTAPEREIRA

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Miss COSTAPEREIRA

7. * Named contact email.

Enter the electronic mail address of the named contact.

irislenny_cx@hotmail.com

8. * Named contact address.

PLEASE NOTE this information will be published in the PROSPERO record so please do not enter private information

Enter the full postal address for the named contact.

Research Group on Metabolic Diseases, Exercise and Nutrition (DOMEN), Federal University of Piauí, Brazil.

9. Named contact phone number

Enter the telephone number for the named contact, including international dialling code.

+5586998459700

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'none' if the review is not affiliated to any organisation.

Research Group on Metabolic Diseases, Exercise and Nutrition (DOMEN), Federal University of Piauí, Brazil.

Organisation web address:

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country are now mandatory fields for each person.**

Irislene Costa Pereira. Research Group on Metabolic Diseases, Exercise and Nutrition (DOMEN), Federal University of Piauí, Brazil.

Dallyla Jennifer Morais de Sousa. Research Group on Metabolic Diseases, Exercise and Nutrition (DOMEN), Federal University of Piauí, Brazil.

Kynnara Gabriella Feitosa de Oliveira. Research Group on Metabolic Diseases, Exercise and Nutrition (DOMEN), Federal University of Piauí, Brazil.

Francisco Leonardo Torres-Leal. Research Group on Metabolic Diseases, Exercise and Nutrition (DOMEN), Federal University of Piauí, Brazil.

12. * Funding sources/sponsors.

Give details of the individuals, organisations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.

Research Group on Metabolic Diseases, Exercise and Nutrition (DOMEN), Federal University of Piauí, Brazil.

Grant number(s)

13. * Conflicts of interest.

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

None

14. Collaborators.

Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

15. * Review question. [1 change]

Give details of the question to be addressed by the review, clearly and precisely.

Do restrictive dietary interventions reduce initiation, development, progression and metastasis in an animal model of liver cancer?

Context and rationale

Diet is a factor that can influence tumor metabolism and stages of liver cancer initiation, progression, and metastasis. In this sense, nutritional restrictions can improve the treatment of liver cancer, modulating pathways that may be compromised. Through this review it will be possible to understand in detail the impact of these interventions on breast cancer, collaborating to expand the results for studies in humans.

We will evaluate an animal model of liver cancer, which is a very heterogeneous type of cancer, with high aggressiveness and few treatments that are very effective, being therefore related to high mortality.

16. * Searches.

Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

PubMed, Web of Science, Scopus.

Studies in English, Portuguese and Spanish, published from the beginning of the database until the time of the search.

17. URL to search strategy.

Give a link to the search strategy or an example of a search strategy for a specific database if available (including the keywords that will be used in the search strategies).

Not applicable

Do not make this file publicly available until the review is complete

18. * Human disease modelled. [1 change]

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being modelled.

Liver cancer

19. * Animals/population.

Give summary criteria for the animals being studied by the review, e.g. species, sex, details of disease model. Please include details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria:

In vivo models of liver cancer

Exclusion criteria:

Studies in humans diagnosed with liver cancer, cell culture study.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed (e.g. dosage, timing, frequency). Please include details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria:

Intervention with calorie/carbohydrate restriction, high-fat diet, ketogenic, intermittent fasting, with described time as well as food composition.

Exclusion criteria:

Other dietary interventions or drug interventions

21. * Comparator(s)/control. [1 change]

Where relevant, give details of the type(s) of control interventions against which the experimental condition(s) will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). Please include details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria:

Treated with other dietary interventions or drug intervention.

Exclusion criteria:

none

22. * Study designs to be included. [1 change]

Give details of the study designs eligible for inclusion in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, or certain study types are excluded, this should be stated. Please include details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria:

in vivo study with an animal model of liver cancer

Exclusion criteria:

clinical and observational studies, review of in vitro studies

23. Other selection criteria or limitations applied.

Give details of any other inclusion and exclusion criteria, e.g. publication types (reviews, conference abstracts), publication date, or language restrictions.

Not applicable

24. * Outcome measure(s). [1 change]

Give detail of the outcome measures to be considered for inclusion in the review. Please include details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria:

Effect measures.

Reduction in tumor size or metastasis, increased survival rate, favoring or preventing tumor initiation, modulation of pathways associated with tumor metabolism.

Exclusion criteria:

None

25. N/A.

This question does not apply to systematic reviews of animal studies for human health submissions.

26. * Study selection and data extraction. [1 change]

Procedure for study selection

The following data will be collected: first author, year of publication, country, sample size, type of intervention (diet implemented, percentage of macronutrients, time of treatment), main results identified (reduction in tumor or metastasis size, index increase of survival, favoring or preventing tumor initiation, modulation of pathways associated with tumor metabolism). All data will be collected independently by two evaluators, and in case of divergence, a consensus will be reached, in case consensus is not reached, a third evaluator will be consulted

Prioritise the exclusion criteria

- 1) It is not an animal model study
- 2) It is not liver cancer
- 3) Does not assess the effect of restrictive diets
- 4) No outcomes related to tumor initiation, progression, development and metastasis

Methods for data extraction

Table

Data to be extracted: study design

characteristics of the in vivo study, experimental groups

Data to be extracted: animal model

species, sex, age

Data to be extracted: intervention of interest

Inclusion criteria: Intervention with calorie/carbohydrate restriction, high-fat diet, ketogenic, intermittent fasting, with described time as well as food composition.

Data to be extracted: primary outcome(s)

None

Data to be extracted: secondary outcome(s)

None

Data to be extracted: other

None

27. * Risk of bias and/or quality assessment. [1 change]

State whether and how risk of bias and/or study quality will be assessed. Assessment tools specific for pre-clinical animal studies include SYRCLÉ's risk of bias tool and the CAMARADES checklist for study quality

No risk of bias and/or quality assessment planned

No

By use of SYRCLÉ's risk of bias tool

Yes

By use of SYRCLÉ's risk of bias tool adapted as follows:

No

By use of the CAMARADES checklist for study quality

No

By use of the CAMARADES checklist for study quality, adapted as follows:

No

Other criteria, namely

No

Method for risk of bias and/or quality assessment

The risk of bias assessment will be carried out independently by two evaluators and discrepancies will be resolved by consensus, in cases where there is no disagreement, a third evaluator will be consulted.

Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLÉ's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol.* 2014 Mar 26;14:43. doi: 10.1186/1471-2288-14-43. PMID: 24667063; PMCID: PMC4230647.

28. * Strategy for data synthesis. [1 change]

Planned approach

None

Effect measure

None

Effect models

None

Heterogeneity

None

Other

Not applicable

29. * Analysis of subgroups or subsets.

Subgroup analyses

Not applicable

Sensitivity

Not applicable

Publication bias

Not applicable

30. * Review type.

Type of review

Animal model review	No
Experimental animal exposure review	No

Pre-clinical animal intervention review

Yes

31. Language.

Select each country individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

Portuguese-Brazil

Spanish

There is not an English language summary

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

33. Other registration details.

List other places where the systematic review protocol is registered. The name of the organisation and any unique identification number assigned to the review by that organisation should be included.

Not

34. Reference and/or URL for published protocol.

Give the citation and link for the published protocol, if there is one.

Not

Not

No I do not make this file publicly available until the review is complete

35. Dissemination plans.

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

Yes

36. * Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line.

("high-fat diet" OR "calorie restriction" OR "caloric restriction" OR "intermittent fasting" OR "carbohydrate restriction" OR "ketogenic diet") AND ("liver cancer" OR "hepatocellular carcinoma" OR "liver neoplasm" OR "primary liver carcinoma" OR HepG2) AND (development OR initiation OR promotion OR progression OR metastasis)

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

38. * Current review status. [1 change]

Review status should be updated when the review is completed and when it is published.

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

This field should be left empty until details of the completed review are available OR you have a link to a preprint. Give the full citation for the preprint or final report or publication of the systematic review.