



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

**Intervenções Dietéticas na Carcinogênese da Próstata:
Revisão Sistemática e Meta-análise**

Clênio Oliveira Barrense

TERESINA
2023

CLÊNIO OLIVEIRA BARRENSE

Intervenções Dietéticas na Carcinogênese da Próstata: Revisão Sistemática e Meta-análise

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: Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO ALUNO CLÊNIO OLIVEIRA BARRENSE E ORIENTADA PELO PROF. DR. FRANCISCO LEONARDO TORRES-LEAL.

TERESINA
2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Universidade Federal do Piauí

Biblioteca Setorial do CCS

Divisão de Representação da Informação

B271i Barrense, Clênio Oliveira.

Intervenções dietéticas na carcinogênese da próstata : revisão sistemática e meta-análise de estudos *in-vivo*, clínicos e perspectiva translacional / Clênio Oliveira Barrense. – 2023.
150 f.

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

“Orientador: Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal”

1. Tumor. 2. Dieta. 3. Metabolismo tumoral. 4. Tumor - Iniciação, progressão, metástase. I. Torres-Leal, Francisco Leonardo. II. Título.

CDD 616.992

CLÊNIO OLIVEIRA BARRENSE

Intervenções Dietéticas na Carcinogênese da Próstata: Revisão Sistemática e Meta-análise

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: 11/07/2023

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente



FRANCISCO LEONARDO TORRES LEAL

Data: 29/08/2023 10:51:45-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal
Presidente

Prof. Dr. João Marcelo de Castro e Sousa

Documento assinado digitalmente



JULIANA SOARES SEVERO

Data: 30/08/2023 12:34:09-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Juliana Soares Severo
2º Examinador

Dedico à Deus esta conquista, a quem entrego toda honra e glória e que nunca me abandonaste. Aos meus pais, Luizélia Oliveira de Almeida e Milton Cordeiro Barrense, que me ajudaram a ser esse ser humano que sou hoje. Aos meus filhos amados Stephanny, João Vitor e Lia Barrense. Aos amigos pelas palavras de incentivo e apoio. Essa vitória é nossa.

“Caminhando e cantando e seguindo a
canção. Somos todos iguais braços
dados ou não. Nas escolas, nas ruas,
campos, construções. Caminhando e
cantando e seguindo a canção. Vem,
vamos embora que esperar não é saber.
Quem sabe faz a hora não espera
acontecer.”

Geraldo Vandré

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me proteger, ouvir e guiar, onde busco com minha fé enfrentar todos os desafios, que não são poucos, mas com a presença Dele me ajuda a superar cada um.

Agradeço a minha mãe Luizélia Oliveira de Almeida e ao meu pai Milton Cordeiro Barrense pelo dom da vida. Obrigada a minha esposa Thays Layara, pelo incentivo e apoio, aos meus filhos amados Staphanny, João Vitor e Lia Barrense minhas fontes de força.

Obrigado ao meu orientador, Prof.º Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal, por ter me aceitado como orientando, pelo auxílio e disponibilidade durante toda essa jornada.

Aos amigos do nosso grupo de pesquisa DOMEN, muito obrigado, pelos conhecimentos compartilhado, pelos direcionamentos, pela disponibilidade e atenção.

Ao Instituto Federal do Piauí pelo apoio em concluir essa importante fase da minha vida pessoal e profissional.

À Universidade Federal do Piauí e ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição (PPGAN) que me permitiu vivenciar essa experiência e crescimento pessoal e profissional.

Aos Professores do PPGAN pelos conhecimentos compartilhados, pelo empenho e dedicação, e a secretária do Programa Luana, obrigado pela dedicação.

Obrigado a todos aqueles que, direta ou indiretamente, auxiliaram de alguma forma para realização desse sonho.

RESUMO

Barrense CO. **Intervenções Dietéticas na Carcinogênese da Próstata: Revisão Sistemática e Meta-análise 2023.** Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

IMPORTÂNCIA O câncer de próstata é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Identificar intervenções dietéticas eficazes para complementar os tratamentos convencionais é crucial para o controle da doença.

OBJETIVO Avaliar a eficácia de intervenções dietéticas na modulação de mecanismos do metabolismo tumoral e marcadores relacionados à iniciação, progressão e metástase do câncer de próstata, com o registro do protocolo no PROSPERO CRD266375 para estudos pré-clínicos CRD42021266113 para estudos clínicos.

FONTES DE DADOS Buscamos na PubMed, Scopus e Web of Science no período de março a julho de 2021 e uma atualização em março de 2023.

SELEÇÃO DO ESTUDO Incluímos estudos sobre intervenções dietéticas para modelos in vivo de câncer de próstata e pacientes (≥ 19 anos) com placebo ou comparador de controle.

EXTRAÇÃO E SÍNTESE DE DADOS Das 1725 publicações, 73 foram incluídas na revisão: 10 estudos clínicos e 63 estudos pré-clínicos. A restrição calórica, a restrição de carboidratos e as dietas cetogênicas reduziram a iniciação progressão e metástase do tumor, enquanto as dietas ricas em gordura aumentaram esses parâmetros. Os estudos pré-clínicos se concentraram principalmente na restrição calórica e nas dietas ricas em gordura, enquanto os estudos clínicos se concentraram principalmente na restrição calórica.

RESULTADOS A restrição de calorias e carboidratos pode impactar positivamente o desenvolvimento e a progressão do câncer de próstata, reduzindo os níveis de IGF-1, bem como os níveis de glicose e insulina. Enquanto a dieta hiperlipídica promove o aumento desses marcadores, tornando suas avaliações clínicas mais significativas devido aos seus efeitos na proliferação celular e na regulação da apoptose. Níveis

reduzidos de IGF-1, glicose e insulina resultam em uma diminuição na incidência e no volume do câncer de próstata. Esses marcadores apresentam efeitos pleiotrópicos, como aumento dos níveis de andrógenos e proliferação celular. Mais pesquisas são necessárias para padronizar a duração da intervenção e refinar os biomarcadores que predizem a resposta a medidas preventivas ou terapêuticas. O refinamento de biomarcadores histopatológicos na próstata continua sendo crucial.

CONCLUSÕES E RELEVÂNCIA Em resumo, as intervenções dietéticas podem complementar os tratamentos convencionais no câncer de próstata. A restrição de calorias e carboidratos são intervenções promissoras que precisam de mais investigação para otimizar sua eficácia.

Palavras-chave: Tumor, dieta, metabolismo tumoral, iniciação, progressão, metástase.

ABSTRACT

Barrense CO. **Dietary Interventions in Prostate Carcinogenesis: Systematic Review and Meta-Analysis.** 2023. Dissertation (Master's) – Postgraduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí.

IMPORTANCE Prostate cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Identifying effective dietary interventions to complement conventional treatments is crucial to disease control.

OBJECTIVE To evaluate the effectiveness of dietary interventions in modulating tumor metabolism mechanisms and markers related to initiation, progression and metastasis of prostate cancer, with the registration of the protocol in PROSPERO CRD266375 for preclinical studies CRD42021266113 for clinical studies.

DATA SOURCES We searched PubMed, Scopus, and Web of Science from March to July 2021 and an update in March 2023.

STUDY SELECTION We included studies on dietary interventions for in vivo models of prostate cancer and patients (≥ 19 years) with placebo or comparator controls.

DATA EXTRACTION AND SYNTHESIS Of the 1725 publications, 73 were included in the review: 10 clinical studies and 63 preclinical studies. Caloric restriction, carbohydrate restriction, and ketogenic diets reduced tumor initiation and metastasis, whereas high-fat diets increased these parameters. Preclinical studies have primarily focused on calorie restriction and high-fat diets, while clinical studies have primarily focused on calorie restriction.

RESULTS Calorie and carbohydrate restriction can positively impact the development and progression of prostate cancer by reducing IGF-1 levels, as well as glucose and insulin levels. While the high-fat diet promotes the increase of these markers, making their clinical evaluations more significant due to their effects on cell proliferation and the regulation of apoptosis. Reduced levels of IGF-1, glucose and insulin result in a decrease in prostate cancer incidence and volume. These markers have pleiotropic effects, such as increased androgen

levels and cell proliferation. More research is needed to standardize intervention duration and refine biomarkers that predict response to preventive or therapeutic measures. The refinement of histopathological biomarkers in the prostate remains crucial.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In summary, dietary interventions can complement conventional treatments in the management of prostate cancer. Calorie and carbohydrate restriction are promising interventions that need further investigation to optimize their effectiveness.

Keywords: Tumor, diet, tumor metabolism, initiation, progression, metastasis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01. Parâmetros avaliados nos desfechos dos estudos em relação à iniciação, progressão, metástase e metabolismo do tumor de próstata.....	28
Figura 02. Fluxograma PRISMA.....	32
Figura 03. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com restrição calórica (SYRCLE).....	58
Figura 04. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com jejum (SYRCLE).....	59
Figura 05. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com restrição de carboidratos (SYRCLE)	60
Figura 06. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com dieta hiperlipídica (SYRCLE)	61
Figura 07. Forest plot de progressão do câncer de próstata em animais submetidos à dieta com restrição calórica	62
Figura 08. Forest plot de progressão do câncer de próstata em animais submetidos à dieta hiperlipídica.	63
Figura 09. Forest plot de progressão do câncer de próstata em animais submetidos à dieta cetogênica.	64
Figura 10. Forest plot níveis de PSA em roedores com câncer de próstata submetidos à dieta com restrição calórica.	65
Figura 11. Forest plot níveis de PSA em roedores com câncer de próstata submetidos à dieta hiperlipídica.	66
Figura 12: Forest plot níveis de testosterona em roedores com câncer de próstata submetidos à dieta com restrição calórica.....	66
Figura 13. Forest plot níveis de testosterona em roedores com câncer de próstata submetidos à dieta hiperlipídica.....	67
Figura 14. Forest plot níveis de IGF-1 em roedores com câncer de próstata submetidos à dieta com restrição calórica.	68
Fig. 15. Parâmetros avaliados nos desfechos dos estudos em relação à iniciação, progressão, metástase e metabolismo do tumor de próstata.....	76
Fig. 16. Fluxograma de PRISMA.....	82
Figura 17. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ROB2).	89

Figura 18. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados (ROBINS-I).	91
Figura 19 . Forest plot níveis de PSA em homens com câncer de próstata submetidos à dieta com restrição calórica.....	92
Figura 20. Forest plot dos níveis de insulina em homens com câncer de próstata submetidos à dieta com restrição calórica.....	93
Figura 21. Forest plot dos níveis de testosterona em homens com câncer de próstata submetidos à dieta com restrição calórica.....	94

LISTA DE APÊNDICE

APÊNDICE A. Avaliação individual do viés de qualidade dos ensaios pré-clínicos com restrição calórica (SYRCLE).

APÊNDICE B. Avaliação individual do viés de qualidade dos ensaios pré-clínicos com dieta cetogênica (SYRCLE).

APÊNDICE C. Avaliação individual do viés de qualidade dos ensaios pré-clínicos com restrição de carboidrato (SYRCLE).

APÊNDICE D. Avaliação individual do viés de qualidade dos ensaios pré-clínicos com dieta hiperlipídica (SYRCLE).

APÊNDICE E. Funnel plot progressão de câncer de próstata em animais em dieta com restrição calórica.

APÊNDICE F. Funnel plot progressão de câncer de próstata em animais em dieta hiperlipídica.

APÊNDICE G. Funnel plot progressão de câncer de próstata em animais em dieta cetogênica.

APÊNDICE H. Funnel plot da dieta com restrição calórica sobre os níveis séricos de PSA em roedores com câncer de próstata.

APÊNDICE I. Funnel plot da dieta hiperlipídica sobre os níveis séricos de PSA em roedores com câncer de próstata.

APÊNDICE J. Funnel plot da dieta com restrição calórica sobre os níveis séricos de testosterona em roedores com câncer de próstata.

APÊNDICE L. Funnel plot da dieta hiperlipídica sobre os níveis séricos de testosterona em roedores com câncer de próstata.

APÊNDICE M. Funnel plot da dieta com restrição calórica sobre os níveis séricos de IGF-1 em roedores com câncer de próstata.

APÊNDICE N. Funnel plot da dieta com restrição calórica sobre os níveis séricos de PSA em homens com câncer de próstata.

APÊNDICE O. Funnel plot da dieta com restrição calórica sobre os níveis séricos de insulina em homens com câncer de próstata.

APÊNDICE P. Funnel plot da dieta com restrição calórica sobre os níveis séricos de testosterona em homens com câncer de próstata.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Descrição das variáveis do desfecho investigado.

Quadro 2 - Julgamento de risco de viés para um domínio de viés individual (ROBINS-I)

Quadro 3 - Julgamento geral de risco de viés (ROBINS-I)

Quadro 4- Critérios adotados para classificar o risco de viés.

Quadro 5. Descrição das variáveis do desfecho investigado.

Quadro 6. Julgamento de risco de viés para um domínio de viés individual (ROBINS-I)

Quadro 7. Julgamento geral de risco de viés (ROBINS-I)

Quadro 8. Critérios adotados para classificar o risco de viés.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Estratégia PICOS utilizada para definição da pergunta norteadora

Tabela 02. Bases de dados eletrônicas utilizadas para busca de publicações científicas e suas principais finalidades

Tabela 03. Critérios de elegibilidade

Tabela 04. Características gerais dos estudos pré-clínicos in vivo elegíveis sobre efeitos da restrição calórica no câncer de próstata.

Tabela 05. Características gerais dos estudos pré-clínicos in vivo elegíveis sobre efeitos da dieta cetogênica no câncer de próstata.

Tabela 06. Características gerais dos estudos pré-clínicos in vivo elegíveis sobre efeitos da dieta com restrição de carboidrato no câncer de próstata.

Tabela 07. Características gerais dos estudos pré-clínicos in vivo elegíveis sobre efeitos da dieta hiperlipídica no câncer de próstata.

Tabela 08. Efeitos da restrição calórica na iniciação do tumor de próstata em roedores.

Tabela 09. Efeitos da dieta cetogênica na iniciação do tumor de próstata em roedores.

Tabela 10. Efeitos da dieta hiperlipídica na iniciação do tumor de próstata em roedores.

Tabela 11. Efeitos da restrição calórica na progressão do tumor de próstata em roedores.

Tabela 12. Efeitos da dieta cetogênica na progressão do tumor de próstata em roedores.

Tabela 13. Efeitos da dieta com carboidratos na progressão do tumor de próstata em roedores.

Tabela 14. Efeitos da dieta hiperlipídica na progressão do tumor mamário em roedores.

Tabela 15. Efeitos da restrição calórica no desenvolvimento de metástase em roedores com câncer de próstata.

Tabela 16. Efeitos da dieta hiperlipídica no desenvolvimento de metástase em roedores com câncer de próstata.

Tabela 17. Efeitos da restrição calórica e dieta hiperlipídica no desenvolvimento de metástase em roedores com câncer de próstata.

Tabela 18. Estratégia PICOS utilizada para definição da pergunta norteadora

Tabela 19. Bases de dados eletrônicas utilizadas para busca de publicações científicas e suas principais finalidades

Tabela 20. Critérios de elegibilidade

Tabela 21. Características gerais dos ensaios clínicos elegíveis.

Tabela 22. Efeitos da intervenção dietética em homens com câncer de próstata.

Tabela 23. Avaliação risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ROB2)

Tabela 24. Avaliação risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ROB2)

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1: Protocolo PROSPERO estudios pré-clínicos

ANEXO 2: Protocolo PROSPERO estudios clínicos

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Acetato de abiraterona.
ADT	Terapia de privação de andrógenos
AL	Ad libitum
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina
B[a]P	Benzeno [a] pireno
BHB	β -hidroxibutírico
CaP	Câncer de próstata
Cal	Calorias
CDKs	Ciclina e quinases dependentes de ciclina
CEL	Celecoxibe
CHO	Carboidrato
CI	Intervalo de confiança
CRD	Central de Revisões e Divulgação
CRPC	Câncer de próstata chamado "resistente à castração" ()
CT	Controle
DC	Dieta controle
DMBA	7-12 dimetilbenzantraceno
E1	Experimento 1
E2	Experimento 2
ECNR	Ensaio clínico não randomizado
ECR	Ensaio clínico randomizado
ER	Receptor de estrogênio
EUA	Estados Unidos da América
GL	Gordura do leite
GP	Pó de uva
HFD	Dieta hiperlipídica
I	Iniciação
ICT	Icaritina
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IGFBP-3	Proteína ligadora de IGF-1 tipo 3
IL-6	Interleucina-6

LA Ácido linoleico
LHRH Hormônio luteinizante
M Metástase
MLT Melatonina
MesH Medical Subject Headings
MPP Pó de pericarpo de mangostão;
Met Metformina
mTOR Alvo da rapamicina em mamíferos
N Número
N/A Não se aplica
NI Não informado
NCKD Dieta cetogênica
NMU N-nitroso-N-metilureia
OM Óleo de milho
OC Óleo de cártamo
OCC Óleo de coco
OS Óleo de soja
P Progressão
PA Ácido palmítico
PICOS P: população; I: intervenção; C: comparador; O: desfecho; S: tipo de estudo
PH Alta dose de MPP
PIN Neoplasia intraepitelial prostática
PL Baixa dose de MPP
PRISMA Declaração de itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta- análises
PROSPERO Registro Prospectivo Internacional de Revisões sistemáticas
PSA Antígeno Prostático Específico
PTEN Fosfatase homóloga à tensina
Ptn Proteína
RA Receptor androgênico
Ref Referência
RevMan Review Manager

RC Restrição calórica
RCC Restrição calórica crônica
RCHO Restrição de carboidratos
RCI Restrição calórica intermitente
ROB2 Risk Of Bias In Randomized Trials, versão 2.0
ROBINS-I Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions
SDA Ácido estearidônico
S.C Subcutâneo
T Testosterona
WW Noz inteira
WD Dieta ocidental
WHO Who Health Organization
WoS Web of Science
 α -t α -tocoferol

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	25
2 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS	27
2.1 OBJETIVOS	27
2.1.1 Objetivo Geral	27
2.1.2 Objetivos Específicos	27
3 METODOLOGIA	28
3.1 Tipo de estudo e identificação do problema	28
3.2 Estratégia de busca	28
3.3 Critérios de elegibilidade	29
3.4 Seleção dos estudos	30
3.5 Extração dos dados	31
3.6 Categorização: iniciação do tumor, Crescimento, Metástase e Metabolismo	31
3.7 Avaliação de risco de viés	32
3.7.1 Risco de viés de ensaios pré-clínicos	32
3.8 Meta-análise	33
4 RESULTADOS	34
4.1 Seleção de Estudos	34
4.2 Características dos Estudos	36
4.3 Efeitos das intervenções dietéticas na iniciação do câncer de próstata em modelos in vivo	49
4.4 Efeitos das intervenções dietéticas na progressão do tumor de	

próstata em roedores	55
4.5 Efeitos das intervenções dietéticas no desenvolvimento de metástase do tumor de próstata em roedores	65
4.6 Risco de viés dos estudos	67
4.6.1 Risco de viés dos ensaios pré-clínicos	67
4.7 Metanálise	70
4.7.1 Estudos pré-clínicos	70
5 DISCUSSÃO	78
6 ESTUDOS CLÍNICOS.....	81
6.1 OBJETIVOS	81
6.1.1 Objetivo Geral	81
6.1.2 Objetivos Específicos	81
7 METODOLOGIA	82
7.1 Tipo de estudo e identificação do problema	82
7.2 Estratégia de busca	82
7.3 Critérios de elegibilidade	83
7.4 Seleção dos estudos	84
7.5 Extração dos dados	84
7.6 Categorização: iniciação do tumor, Crescimento, Metástase e Metabolismo	85
7.7 Avaliação de risco de viés	86
7.7.1 Risco de viés de ensaios clínicos não randomizados	86
7.7.2 Risco de viés de ensaios clínicos randomizados	88
7.8 Meta-análise	88

8 RESULTADOS	90
8.1 Seleção de Estudos	90
8.2 Características dos Estudos	92
8.3 Efeitos das intervenções dietéticas em homens com câncer de próstata	95
8.4 Risco de viés dos estudos	98
8.4.1 Risco de viés dos ensaios clínicos	98
8.5 Metanálise	100
8.5.1 Estudos clínicos	100
9 DISCUSSÃO	104
10 MEDICINA TRANSLACIONAL	107
11 CONCLUSÃO	109
APÊNDICES	110
ANEXOS	131
REFERENCIAS	140

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é o segundo mais frequente em homens em todo o mundo, e também uma das principais causas de mortes relacionadas ao câncer^{1,2,3}. Seu desenvolvimento e progressão são influenciados pelo receptor androgênico (RA)^{4,5,6}, e a resistência aos tratamentos tradicionais, como a terapia de privação de andrógenos (ADT) e inibidores de sinalização de RA, é um fator limitante chave na sobrevivência dos pacientes^{7,8,9}. Portanto, é crucial identificar novos alvos terapêuticos e estabelecer técnicas de tratamento personalizadas para superar a resistência aos medicamentos existentes e melhorar os resultados desses tratamentos nos pacientes.

Entre as possíveis abordagens para prevenir e controlar o câncer de próstata estão as terapias dietéticas, como restrição calórica (RC) dieta com redução da quantidade de calorias^{10,11,12}, dietas com baixo teor de carboidratos (RCHO) caracterizada pela baixa ingestão de carboidratos^{13,14,15} e dietas cetogênicas (NCKD) caracterizada pelo aumento do consumo de alimentos com alto teor de gordura e diminuição dos alimentos com alto teor de carboidrato^{16,17,18}. Dieta hiperlipídica caracterizada pelo aumento da quantidade de gorduras, jejum intermitente é uma dieta onde se faz períodos de jejum prolongados, entre 6, 8, 16 a 24 horas, durante os quais apenas se pode beber água e bebidas não calóricas, como chás ou café, sem açúcar ou adoçante; Essas terapias têm recebido atenção devido ao seu potencial impacto em várias vias implicadas no desenvolvimento e progressão do câncer de próstata, como sinalização de insulina, inflamação e metabolismo celular^{19,20,21}. Explorar o potencial impacto das dietas como terapia complementar ou alternativa para o câncer de próstata avançado é, portanto, uma área atraente de estudo.

A restrição calórica reduz as concentrações séricas de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), sendo associadas a proteção contra o câncer de próstata^{22,23,24}. Também foi sugerido que a RC diminui a inflamação e o estresse oxidativo, ambos relacionados ao desenvolvimento e progressão do câncer^{25,26,27}. Dietas com baixo teor de carboidratos e dietas cetogênicas reduzem os níveis de insulina e glicose, o que pode influenciar o desenvolvimento do câncer de próstata^{7,28,29}. Além disso, as NCKD alteram o metabolismo das células

cancerígenas, levando potencialmente à redução do desenvolvimento do tumor^{16,30,31}.

Considerando a relevância das intervenções dietéticas terapêuticas no metabolismo patogênico do câncer de próstata, o objetivo desta revisão é realizar uma análise sistemática e meta-análise para avaliar criticamente os dados pré-clínicos e clínicos disponíveis e apresentar perspectivas translacionais, com o propósito de avaliar a eficácia dessas intervenções na modulação dos mecanismos metabólicos e nos marcadores relacionados à iniciação, progressão e metástase da doença.

2 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

2.1 OBJETIVOS

2.1.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para determinar a eficácia das intervenções dietéticas na modulação dos mecanismos metabólicos e marcadores associados à iniciação, progressão e metástase do câncer de próstata em estudos pré-clínicos *in vivo*.

2.1.2 Objetivos Específicos

- Avaliar criticamente a qualidade metodológica e a heterogeneidade dos resultados de estudos pré-clínicos *in vivo* sobre câncer de próstata que investigaram os efeitos das intervenções dietéticas nos mecanismos do metabolismo tumoral associados à iniciação, progressão e metástase da doença.
- Analisar se os dados de estudos pré-clínicos *in vivo* são suficientes para confirmar se as intervenções dietéticas têm um efeito nos mecanismos do metabolismo tumoral associados à iniciação, progressão e metástase do câncer de próstata.
- Examinar se os dados de estudos pré-clínicos *in vivo* são suficientes para determinar se as intervenções dietéticas têm um efeito significativo e clinicamente relevante nos marcadores de câncer de próstata relacionados à iniciação, progressão e metástase.

3 METODOLOGIA E ESTRATÉGIA DE AÇÃO

3.1 Tipo de estudo e identificação do problema

Este trabalho foi realizado seguindo o checklist que orienta a redação de revisões sistemáticas e meta-análises PRISMA^{32,33}. O protocolo foi inserido no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) como CRD 266375 (Anexo 1)³⁴. Esta revisão foi iniciada com a seguinte pergunta norteadora: Qual é a eficácia das intervenções dietéticas restritivas nos mecanismos metabólicos do câncer de próstata e em marcadores relacionados à iniciação, progressão e metástase da doença? Essa pergunta foi baseada no acrônimo PICOS (P: população; I: intervenção; C: comparador; O: desfecho; S: tipo de estudo), que é empregado na prática baseada em evidências e recomendado para a elaboração de revisões sistemáticas (Tabela 1).

Tabela 01. Estratégia PICOS utilizada para definição da pergunta norteadora

Variáveis		
P	População	Camundongos e ratos diagnosticados com câncer de próstata
I	Intervenção	Intervenções dietéticas (dieta rica em gordura, restrição calórica, jejum intermitente, restrição de carboidratos ou dieta cetogênica)
C	Comparação	Controle ou placebo/ Dieta padrão
O	Desfecho	Desenvolvimento, iniciação, promoção, progressão e/ou metástase tumoral
S	Estudo	Estudos experimentais <i>in vivo</i>

3.2 Estratégia de busca

Dois cientistas independentes, COB e EAA, realizaram a pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e Web of Science (WoS) (Tabela 2) em uma data e hora específicas. A pesquisa foi realizada com base nos descritores catalogados no *Medical Subject Headings - Mesh Terms*, disponíveis na *United States National Library of Medicine*, visando a melhor relação custo-benefício para a cobertura da literatura. Para delimitar a pesquisa, a lógica booleana com o operador "OR" foi utilizada dentro de cada linha, enquanto o operador

"AND" foi usado entre as linhas. A pesquisa foi conduzida com o objetivo de recuperar sistematicamente todos (ou a maioria) dos artigos potencialmente relevantes com a estratégia de busca empregada. Os termos utilizados na pesquisa foram “*prostate cancer*”, “*prostatic cancer*”, “*prostate tumor*”, “*prostatic tumor*”, para participantes; “*high-fat diet*”, “*calorie restriction*”, “*caloric restriction*”, “*intermittent fasting*”, “*carbohydrate restriction*”, “*ketogenic diet*”, para intervenção; e “*development*”, “*initiation*”, “*promotion*”, “*progression*” e “*metastasis*” para desfechos. A pesquisa foi realizada durante o período de março a julho de 2021, com uma segunda busca para atualizações em março de 2023. Após a primeira busca, a estratégia de pesquisa foi ampliada para tornar a pesquisa mais sensível, e em seguida foram verificados os resultados para identificar novos artigos relevantes³⁵.

Tabela 02. Bases de dados eletrônicas utilizadas para busca de publicações científicas e suas principais finalidades

Base de dados	Endereço	Finalidade
PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	Literatura biomédica e saúde
Scopus	https://www.scopus.com/home.uri	Literatura biomédica
Web of Science	http://apps.webofknowledge.com	Transdisciplinar (Ciências, ciências sociais, artes e humanidades)

3.3 Critérios de elegibilidade

A Tabela 3 apresenta os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos previamente no protocolo registrado no PROSPERO (Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas)³⁴, sob o número da Central de Revisões e Divulgação (CRD): 266375 para estudos pré-clínicos, e que foram adotados neste estudo. Estes critérios levaram em consideração as características da população, tipo de intervenção, grupo de comparação, desfechos e tipo de estudo avaliados.

Tabela 3. Critérios de elegibilidade de estudos pré-clínicos

Acrônimo	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
P	- Experimental (camundongos e ratos)	- Outros modelos de câncer
I	- Intervenção dietética que seja do tipo: dieta rica em gordura, restrição calórica, jejum intermitente, restrição de carboidratos ou dieta cetogênica	- Outras intervenções dietéticas
C	- Controle ou placebo/ Dieta padrão	
O	- Avaliam o tamanho do tumor e marcadores relacionados à iniciação, progressão e metástase	- Estudos que não avaliaram nenhum dos seguintes desfechos: tamanho do tumor e marcadores relacionados à iniciação, progressão e metástase
S	- Idioma: português, inglês ou espanhol - Estudos experimentais <i>in vivo</i> - Ano limite de criação de cada base de dados eletrônica	- Publicados em outros idiomas - Estudos experimentais <i>in vitro</i> , transversais, série de casos, coorte, caso-controle, revisões

3.4 Seleção dos estudos

A análise e seleção dos estudos foi realizada por dois cientistas independentes, COB e EAA, e em caso de análise divergente foi solucionada por um terceiro avaliador FLTL. Artigos resgatados através da busca nas bases de dados foram selecionados da seguinte forma: 1) identificação da quantidade de estudos obtidos em todas as bases de dados utilizadas; 2) leitura dos títulos e resumos; 3) leitura dos estudos completos para verificar se atendiam aos critérios de inclusão. Os artigos foram analisados conforme os critérios de inclusão e exclusão, como também foram verificados os artigos duplicados através do software Rayyan³⁶, após a seleção os mesmos foram exportados para o EndNote³⁷ que consiste em um programa que auxilia no gerenciamento de referências.

3.5 Extração dos dados

A extração foi realizada por dois cientistas independentes, COB e EAA, e em caso de divergências, foi solicitada a opinião de um terceiro cientista, FLTL. Os dados extraídos foram: autores, ano de publicação, país, população, outras intervenções (além da dietética), método de

indução de câncer, modelo animal utilizado, tipo de dieta, tempo de tratamento e principais resultados relacionados aos desfechos escolhidos, foram registrados em planilhas do programa Microsoft Excel 2019.

3.6 Categorização: iniciação do tumor, Crescimento, Metástase e Metabolismo

Os artigos inclusos na revisão foram classificados pelos desfechos relatados nos estudos individuais: Iniciação (período de latência), Progressão (volume tumoral e peso tumor); Metástase (avaliação de tumores distintos do tumor primário) e Metabolismo tumoral (insulina, IGF-1, níveis de PSA e testosterona) (Figura 1). A categorização do estudo nem sempre foi mutualmente exclusiva; assim, estudos que incluíam desfechos aplicáveis a mais de uma categorização foram incluídos em ambos:

Iniciação	Progressão	Metástase	Metabolismo
Período de latência	Volume tumoral Peso do tumor	Tumores distintos	Insulina IGF-1 Níveis de PSA Testosterona

Quadro 1. Descrição das variáveis do desfecho investigado.

Iniciação	<i>Período de latência</i>	É o tempo entre a exposição a um agente cancerígeno e o aparecimento da doença.
Progressão	<i>Volume do tumor</i>	Diâmetro médio à macroscópica da peça cirúrgica.
	<i>Peso do tumor</i>	Peso final do tumor; expresso em gramas.
Metástase	<i>Incidência</i>	Número de caso de metástase em uma população.
	<i>Volume do tumor</i>	Diâmetro médio do tumor metastático.
	<i>Número de nódulos</i>	Número de lesões sólidas elevadas com mais de 01 cm de diâmetro.
Metabolismo	<i>Insulina</i>	Quantidade sanguínea do hormônio insulina, responsável pela entrada de glicose nas células.
	<i>IGF-1</i>	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1.

Quadro 1. Descrição das variáveis do desfecho investigado.

3.7 Avaliação de risco de viés

A avaliação do risco de viés foi realizada de forma independente por dois cientistas (COB e EAA), a ferramenta de risco de viés do SYRCLE³⁸ para estudos em animais.

3.7.1 Risco de viés de ensaios pré-clínicos

A ferramenta de risco de viés do SYRCLE³⁸ tem por objetivo avaliar a qualidade metodológica e foi adaptada a aspectos de viés que desempenham um papel em experimentos com animais; analisando os seguintes viés, com seus respectivos domínios: 1) viés de seleção: geração de sequência, características base e ocultação de alocação; 2) viés de desempenho: alojamento aleatório e cegueira; 3) viés de atrito: dados de resultado incompleto; 4) viés de detecção: avaliação de resultado aleatório e cegueira e 5) viés de relatório: relatório de resultado seletivo. As perguntas de sinalização para revisar o julgamento dos autores devem ser respondidos com “sim”, “não” ou “incerto”. O “Sim” indica baixo risco de viés; “não” indica alto risco de viés; e “incerto” indica um risco pouco claro de viés. Se uma das

perguntas de sinalização relevantes for respondida com “não”, isso indica alto risco de viés para essa entrada específica. O julgamento do risco geral de viés foi realizado de acordo com os critérios descritos na Tabela 3. Todas as divergências foram resolvidas por discussão entre os pesquisadores (COB e EAA).

3.8 Metanálise

A análise matemática de uma revisão sistemática é conhecida como metanálise³². A metanálise foi realizada após a análise da qualidade metodológica, onde foi possível verificar que os estudos eram comparáveis. A metanálise combina os resultados dos diferentes estudos para obter uma estimativa global do efeito da intervenção, possibilitando a análise da heterogeneidade³⁹. A análise estatística foi realizada utilizando o módulo Metaview do programa de Review Manager (RevMan) Versão 5.4 (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) produzido pela Colaboração Cochrane. O software foi usado para reunir os dados e derivar o efeito cumulativo da intervenção no resultado de interesse. Os resultados foram avaliados especificamente quanto à presença de heterogeneidade usando estatística Q (significativa em $P < 0,10$). I^2 – uma medida quantitativa de heterogeneidade – foi usado para categorizar estudos em vários níveis de heterogeneidade; sendo classificada de acordo com o recomendando pela Cochrane (alto: 75–100%, substancial: 50–90%; moderado: 30–60% e baixo: 0–40%). Em sua maioria os estudos apresentaram alta heterogeneidade, portanto, o modelo de efeito randômico foi utilizado para medir o impacto da intervenção; uma vez que foi sumarizado dados de estudos realizados independentemente e que não são funcionalmente idênticos, sendo esperado. Os tipos de dados que foram comparados foram contínuos, pois foi possível encontrar a média, desvio padrão e número de participantes em grupos experimentais e de controle relacionados aos efeitos das intervenções, sendo apresentados através de graficos forest plot. O viés de publicação foi avaliado por meio da inspeção visual usando o gráfico de funil.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção de Estudos

Inicialmente, foram identificadas nas três bases de dados um total de n=1725 publicações, sendo PUBMED n=452, WoS n=275 e Scopus n=998. Antes da triagem, foram excluídas as publicações duplicadas, n=172. Foram recuperadas para triagem um total de n=1556 publicações, onde foi realizada a leitura de títulos e resumos. Neste momento, foram excluídas n=1396 publicações por não atenderem aos critérios de inclusão: fora do tema, n=1123; artigos de revisão, n=267; outros idiomas, n=3; publicações indisponíveis, n=3. Restando para leitura completa n=127 publicações. Dos quais, após leitura completa, 54 foram excluídos pelos seguintes motivos: resumos publicados em anais/simpósios/conferências, n=10; revisão, n=5; apresentavam foco na investigação de alimento/nutriente específico, n=17; sem desfecho desejado, n=3; sem descrição da dieta, n=4; foco na influência da atividade física no tumor, n=5; foco em medicamento ou outra substância, n=4; ausência de câncer de próstata, n=4; ausência de dieta, n=1; ausência de grupo controle, n=1.

Por fim, foram incluídos nesta revisão 63 artigos de estudos pré-clínicos. O fluxograma do processo de seleção dos estudos é apresentado na Figura 4. As intervenções dietéticas apresentadas nas publicações foram: restrição calórica (n=36; 57,1%), dieta cetogênica (n=2; 3,1%), restrição de carboidrato (n=5; 7,9%) ou dieta hiperlipídica (HFD) (n=37; 58,7%).

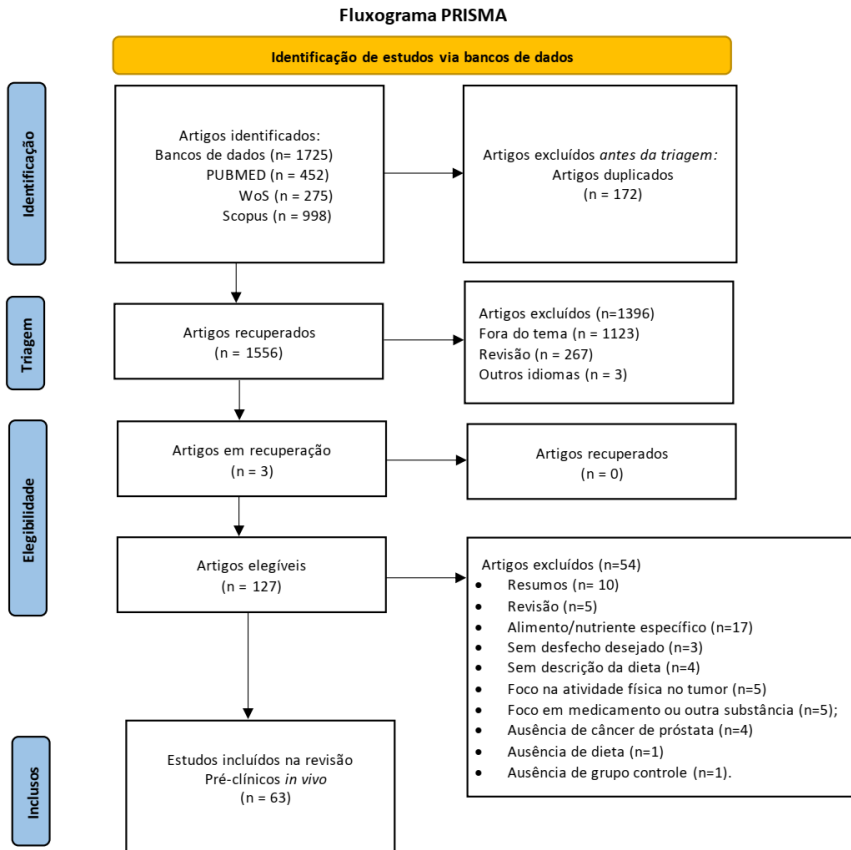


Figura 2: Fluxograma de PRISMA

4.2 Características dos estudos

Os dados das publicações de ensaios pré-clínicos foram categorizados de acordo com a intervenção a que os animais foram submetidos. A restrição calórica foi classificada de acordo com a Tabela 04, totalizando 24 estudos, que apresentaram tamanho amostral variando de 8 a 211 animais, totalizando 3.678 animais entre os estudos. Oito estudos não informaram o tamanho da amostra^{64,66,71,88,90,91,95,98}. Esses trabalhos foram publicados entre 1986 e 2020 e realizados nos Estados Unidos, Argentina, Coreia do Sul, Austrália, Canadá, Espanha,

Japão, China, Taiwan e Brasil. A indução do tumor de próstata ocorreu por meio de implante subcutâneo dorso-lombar de 40-50 mg de pó de propionato de testosterona envolto em membranas silásticas, injeção S.C 10^6 células tumorais Harris LNCaP E1 e ATCC LNCaP no membro posterior, injeção S.C 50- μ l 1×10^6 células DU145 interescapular, injeção S.C abdômen lateral com células LNCaP $1 \times 10^5/0,2$ ml de Matrigel, Injeção S.C. DMAB+50 mg/kg OM, implante S.C. 90 mg ou 180 mg cápsulas 17β -estradiol+6 T, injeção S.C 0,1 ml 1×10^6 células LAPC-4 flancos laterais direito e esquerdo, injeção na próstata 20 μ l 5×10^5 células DU145 2ª 20 μ l 1×10^6 células DU145, implante S.C Adenocarcinoma Dunning R3327-H no flanco, Injeção IV 30 mg/kg de peso N-metil-N-nitrosourea-MNU, injeção S.C dorsal 2×10^5 células murídeas VII, 200 mg/kg 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5b] piridina (PhIP), injeção S.C 1×10^5 células 22Rv1 flanco lateral, Injeção S.C. 4.8×10^6 células PC3.pGIPZ ou PC3.shCtBP1, injeção S.C. 1×10^6 células TRAMP-C2 flanco traseiro direito, injeção S.C 5×10^5 células MycCap flanco lateral, injeção S.C 3×10^5 células PC-3 flanco traseiro direito/esquerdo. A duração dos estudos variou de 3 a 100 semanas, apenas uma publicação não relatou a duração do estudo⁹⁸.

Duas publicações de estudos pré-clínicos apresentaram a dieta cetogênica como intervenção (Tabela 5). Ambos os estudos foram realizados nos EUA, em 2009 e 2017, respectivamente^{60,86}. Nestes estudos, a indução do tumor de próstata ocorreu por meio de injeção S.C. de células LNCaP $1 \times 10^6/0,1$ ml no flanco direito⁶⁰ em um dos estudos, e no outro, camundongos transgênicos Hi-Myc de CaP foram utilizados⁸⁶. O estudo com uma amostra de 130 animais com 8 semanas de idade e a intervenção teve duração de 14 semanas. Em seus desfechos, foi investigada a influência da dieta cetogênica na iniciação e progressão tumoral⁶⁰. Outra publicação teve 83 camundongos transgênicos Hi-Myc de CaP com 5 semanas de idade como amostra, e a duração do experimento foi de 12 e 24 semanas. Em seus desfechos, foram investigadas a influência da dieta cetogênica na iniciação e progressão do câncer de próstata⁸⁶.

Referente à dieta com restrição de carboidratos (RCHO), tabela 6, apresenta os estudos publicados de 2006 a 2015, nos países EUA, Canadá e Japão. A indução do câncer ocorreu por implante S.C

Adenocarcinoma Dunning R3327-H, injeção 1×10^6 células LNCaP em 0,2 mL de Matrigel, injeção S.C dorsal 2×10^5 células muríneas VII, em uma amostra total de 202 e duração da intervenção variando de 3 a 16 semanas, onde investigou-se os efeitos das intervenções na progressão do câncer de próstata.

A tabela 07 apresenta as características gerais dos estudos pré-clínicos que avaliaram a aplicação de dieta hiperlipídica no câncer prostático. Foram realizados 25 estudos no período de 1986 a 2020, nos EUA, China, Japão, Canadá, Argentina, Coreia do Sul, Austrália e Espanha. A indução do tumor ocorreu por meio de implante subcutâneo dorso-lombar com 40-50mg de pó de testosterona, injeção subcutânea de 50 μ l de células DU145, injeção na próstata com 20 μ l de células DU145, injeção subcutânea lateral de células LNCaP, implante subcutâneo com cápsulas 17β -estradiol + 6 T, injeção subcutânea de células LAPC-4, injeção subcutânea com GTG, injeção subcutânea de células 22Rv1, injeção subcutânea de células PC3.pGIPZ ou PC3.shCtBP1, injeção subcutânea de células TRAMP-C2, e injeção subcutânea de células PC-3. Duração da intervenção de 7 a 100 semanas. Investigou-se também a influência da dieta hiperlipídica e testosterona (HFD+T)⁴⁰ na iniciação, progressão e metastase do CaP.

Em seguida, serão apresentados os resultados dessas intervenções dietéticas sobre a iniciação, progresso e metástase do câncer de próstata. As tabelas serão categorizadas por tipo de intervenção dietética (restrição calórica, dieta cetogênica, restrição de carboidrato).

Tabela 04. Características gerais dos estudos pré-clínicos *in vivo* elegíveis sobre efeitos da restrição calórica no câncer de próstata.

Autor Ano	Ref.	País	Modelo de roedor	Indução do tumor	Tratament o	Número de animais	Duração da intervenção (semanas)	Desfechos avaliados		
								I	P	M
Pollard <i>et al</i> ; 1986	[40]	EUA	Ratos L-W machos 3 meses	Implante S.C. 40-50mg pó T	Testosteron a	80	68	•	•	•
Wang <i>et al</i> ; 1995	[41]	EUA	Camundongos atímicos suíço 6 e 8 semanas	Injeção S.C 10 ⁶ células LNCaP e ATCC LNCaP	N/A	69	11	•	•	
Connolly <i>et al</i> ; 1997	[42]	EUA	Camundongos nus atímicos 4 semanas	Injeção S.C 50- μ l 1x10 ⁶ células DU145 E 20 μ l 5x10 ⁵ células DU145 2 ^a 20 μ l 1x10 ⁶ células DU145	α -t	175	7 e 10	•	•	
Aronson <i>et al</i> ; 1999	[43]	EUA	Camundongos CB17 bege SCID 8 semanas	Injeção S.C células LNCaP 1x10 ⁵ /0,2 ml de Matrigel	N/A	46	13	•	•	
Leung <i>et al</i> ; 2002	[47]	China	Ratos Noble 4 semanas	Implante S.C. 90mg ou 180mg cápsulas 17 β - estradiol+6 T	N/A	72	12, 16, 24, 32, 40	•	•	
Suttie <i>et al</i> ; 2003	[48]	EUA	Camundongos C57Bl/6 TRAMP 7 semanas	Genética	N/A	48	11 e 20			•
Suttie <i>et al</i> ; 2005	[51]	EUA	Camundongos TRAMP 10 semanas	Genética	N/A	109	20, 24, 32, 39	•	•	
Kandori <i>et al</i> ; 2005	[52]	Japão	Ratos TG heterozigotos 6 semanas	Genética	Atrazina	40	13	•	•	

Liao <i>et al</i> ; 2006	[54]	EUA	Ratos Fisher e Copenhagen F1 adulto	Implante S.C Adenocarcinoma Dunning R3327	N/A	15	16	•
Mccormick <i>et al</i> ; 2007	[55]	EUA	Ratos Wistar-Unileve 7-8 semanas	Injeção IV 30 mg/kg de peso N-metil-N-nitrosoureia-MNU	N/A	129	48	• •
Narita <i>et al</i> ; 2008	[57]	Japão	Camundongos atímicos BALB/c-nu/nu estirpe 6-8 semanas	Injeção S.C 1x10 ⁶ células LNCaP	N/A	20	15	• •
Kobayashi <i>et al</i> ; 2008	[58]	EUA	Camundongos Hi-Myc 3 semanas	Genética	N/A	61	28	• •
Bonorden <i>et al</i> ; 2009	[59]	EUA	Camundongos C57BL/6 5 semanas	Genética	N/A	221	48-50	• • •
Mavropoulos <i>et al</i> ; 2009	[60]	EUA	Camundongos imunodeficiente 8 semanas	Injeção S.C. Células LNCaP 1x10 ⁶ /0,1ml	N/A	130	14	• •
Lloyd <i>et al</i> ; 2010	[62]	EUA	Camundongos SCID 8 semanas	Injeção S.C Células LAPC-4 1x10 ⁵ 0,1 ml de Matrigel	N/A	80	18	•
Llaverias <i>et al</i> ; 2010	[63]	EUA	Camundongos TRAMP 8 semanas	Genética	N/A	35	28	• • •
Blando <i>et al</i> ; 2011	[65]	EUA	Camundongos Hi-Myc 5-7 semanas	Genética	N/A	36	12-24	•
Davis <i>et al</i> ; 2012	[67]	EUA	Camundongos C57BL/6 TRAMP 6-7 semanas	Genética	N/A	36	9, 18, 24	• •
Bonorden <i>et al</i> ; 2012	[68]	EUA	Camundongos C57BL/6 TRAMP	Genética	N/A	200	6, 10, 18, 48	• • •

Galet <i>et al</i> ; 2013	[72]	EUA	Camundongos SCID machos 8 semanas	Injeção S.C 1x10 ⁵ células 22Rv1	N/A	65	3	•
Huang <i>et al</i> , 2016	[83]	Japão	Camundongos atímicos BALC/c-nu/nu 6 semanas	Injeção S.C 1x10 ⁶ células LNCaP	N/A	24	14	•
Sarmento <i>et al</i> ; 2017	[89]	Espanha	Camundongos NUDE machos 7 semanas	Injeção S.C 2.5x10 ⁶ células CaP	Metionina	22	12	•
Kim <i>et al</i> , 2017	[90]	EUA	Camundongos SCID machos 8-12 semanas	Injeção S.C 3x10 ⁵ células PC-3	N/A	N/I	8, 12	•
Joshi <i>et al</i> ; 2020	[101]	Brasil	Camundongos Pten machos 3 semanas	Genético	N/A	56	33	•

Legenda: ref: referência; n: número; S.C: Subcutâneo; EUA: Estados Unidos da América; T: Testosterona; α -t: α -tocoferol; N/A: não se aplica; I: iniciação; P: progressão; M: metástase; N/I: Não informado.

Tabela 05. Características gerais dos estudos pré-clínicos *in vivo* elegíveis sobre efeitos da dieta cetogênica no câncer de próstata.

Autor Ano	Ref.	País	Modelo de roedor	Indução do tumor	Tratamento	Número de animais	Duração da intervenção (semanas)	Desfechos avaliados		
								I	P	M
Mavropoulos <i>et al</i> ; 2009	[60]	EUA	Camundongos imunodeficiente 8 semana	Injeção S.C. Células LNCaP 1x10 ⁶ /0,1ml	N/A	130	14	•	•	
Allot <i>et al</i> , 2017	[86]	EUA	Camundongo transgênico Hi-Myc de CaP 5 semanas	Genético	N/A	83	12, 24	•	•	

Legenda: ref: referência; n: número; S.C: Subcutâneo; EUA: Estados Unidos da América; N/A: não se aplica; I: iniciação; P: progressão; M: metástase.

Tabela 06. Características gerais dos estudos pré-clínicos *in vivo* elegíveis sobre efeitos da dieta com restrição de carboidrato no câncer de próstata.

Autor Ano	Ref.	País	Modelo de roedor	Indução do tumor	Tratamento	Número de animais	Duração da intervenção (semanas)	Desfechos avaliados		
								I	P	M
Liao <i>et al</i> ; 2006	[54]	EUA	Ratos Fisher e Copenhagen F1 adulto	Implante S.C Adenocarcinoma Dunning R3327-H	N/A	15	16		•	
Venkateswaran <i>et al</i> ; 2007	[56]	Canadá	Camundongos Swiss nu/nu atímicos de 6-8 semanas	Injeção 1x10 ⁶ células LNCaP em 0,2 mL de Matrige	N/A	40	11		•	
Ho <i>et al</i> ; 2011	[64]	Canadá	Camundongos C3H/HeN e Rag2M 5-8 semanas	Injeção S.C dorsal 2x10 ⁵ células murídeas VII	N/A	N/I	3		•	
Huang <i>et al</i> ; 2012	[70]	Japão	Camundongos atímicos BALB/c-nu/nu 6 semanas	Injeção S.C. 1x10 ⁶ células LNCaP	N/A	36	14		•	
Fokidis <i>et al</i> ; 2015	[79]	Canadá	Camundongos Nus	Injeção S.C 10 ⁶ células LNCaP	N/A	111	8		•	

Legenda: ref: referência; n: número; S.C: Subcutâneo; EUA: Estados Unidos da América; N/A: não se aplica; I: iniciação; P: progressão; M: metástase; N/I: Não informado.

Tabela 07. Características gerais dos estudos pré-clínicos *in vivo* elegíveis sobre efeitos da dieta hiperlipídica no câncer de próstata.

Autor Ano	Ref.	País	Modelo de roedor	Indução do tumor	Tratamento	Número animais	Duração da intervenção (semanas)	Desfechos avaliados		
								I	P	M
Pollard <i>et al</i> ; 1986	[40]	EUA	Ratos L-W machos 3 meses	Implante S.C. 40-50mg pó T	Testosterona	80	68	•	•	•
Connolly <i>et al</i> ; 1997	[42]	EUA	Camundongos nus atímicos 4 semanas	Injeção S.C 50- μ l 1x10 ⁶ células DU145 e 20 μ l 5x10 ⁵ células DU145 2 ^a 20 μ l 1x10 ⁶ células DU145	α -t	175	7 e 10	•	•	
Aronson <i>et al</i> ; 1999	[43]	EUA	Camundongos CB17 bege SCID 8 semanas	Injeção S.C células LNCaP 1x10 ⁵ /0,2 ml de Matrigel	N/A	46	13	•	•	
Fleshner <i>et al</i> ; 1999	[44]	EUA	Camundongos nu/nu suíços 6-8 semanas	Células LNCaP 1x10 ⁶ /0,2ml	α -t	48	15	•	•	
Leung <i>et al</i> ; 2002	[47]	China	Ratos Noble 4 semanas	Implante S.C. 90mg ou 180mg cápsulas 17 β -estradiol+6 T	N/A	72	12, 16, 24, 32, 40	•	•	
Homma <i>et al</i> ; 2004	[50]	Japão	Ratos ACI/Seg 4-6 semanas	Genética	N/A	108	80, 100	•		
Narita <i>et al</i> ; 2008	[57]	Japão	Camundongos atímicos BALB/c-nu/nu estirpe 6-8 semanas	Injeção S.C 1x10 ⁶ células LNCaP	N/A	20	15	•	•	
Kobayashi <i>et al</i> ; 2008	[58]	EUA	Camundongos Hi-Myc 3 semanas	Genética	N/A	61	28	•	•	

Mavropoulos <i>et al</i> ; 2009	[60]	EUA	Camundongos imunodeficiente 8 semanas	Injeção S.C. Células LNCaP 1x10 ⁶ /0,1ml	N/A	130	14	•	•	
Lloyd <i>et al</i> ; 2010	[62]	EUA	Camundongos SCID 8 semanas	Injeção S.C Células LAPC-4 1x10 ⁶ 0,1 ml de Matrigel	N/A	80	18		•	
Llaverias <i>et al</i> ; 2010	[63]	EUA	Camundongos TRAMP 8 semanas	Genética	N/A	35	28	•	•	•
Davis <i>et al</i> ; 2012	[67]	EUA	Camundongos C57BL/6 TRAMP 6-7 semanas	Genética	N/A	36	9, 18, 24	•	•	
Bonorden <i>et al</i> ; 2012	[68]	EUA	Camundongos C57BL/6 TRAMP	Genética	N/A	200	6, 10, 18, 48	•	•	•
Huang <i>et al</i> ; 2012	[70]	Japão	Camundongos atímicos BALB/c nu/nu 6 semanas	Injeção S.C. 1x10 ⁶ células LNCaP	N/A	36	14		•	
Pommier <i>et al</i> ; 2013	[71]	EUA	Camundongos duplo knockout Lxra e lxb 5 meses	Genética	N/A	N/I	5	•	•	
Vandersluis <i>et al</i> ; 2013	[73]	Canadá	Camundongos atímicos machos 6 semanas	Injeção S.C. 1.5x10 ⁶ células LNCaP	N/A	43	8		•	
Moiola <i>et al</i> ; 2014	[74]	Argentina	Camundongos atímicos Swiss machos nu/nu 4 semanas	Injeção S.C. 4.8x10 ⁶ células PC3.pGIPZ ou PC3.shCtBP1	N/A	36	16	•		

Chang <i>et al</i> , 2014	[75]	Coreia do Sul	Camundongos TRAMP machos 6 semanas	Genética	N/A	23	5, 10	•
Xu <i>et al</i> ; 2014	[78]	China	Camundongos TRAMP machos 3 semanas	Genética	Metformina	90	20, 24 e 28	•
Liu <i>et al</i> ; 2015	[80]	EUA	Camundongos Pten 4 semanas	Genética	N/A	32	24	•
Xu <i>et al</i> ; 2015	[81]	China	Camundongos TRAMP 3 semanas	Genética	N/A	71	20, 24 e 28	•
Cho <i>et al</i> ; 2015	[82]	Coreia do Sul	Camundongos TRAMP 4 semanas	Injeção S.C. 1×10^6 células TRAMP-C2	N/A	20	11	• • •
Huang <i>et al</i> , 2016	[83]	Japão	Camundongos atímicos BALC/c-nu/nu 6 semanas	Injeção S.C 1×10^6 células LNCaP	N/A	24	14	•
Nara <i>et al</i> ; 2016	[85]	Japão	Camundongos atímicos BALB/c-nu/nu de 6 semanas	Injeção S.C 1×10^6 células LNCaP	N/A	6	14	•
Maugham <i>et al</i> ; 2017	[87]	Austrália	Camundongos NOD/SCI machos de 3 semanas	Injeção S.C 2×10^6 células LNCaP	N/A	16	28	•
Hayashi <i>et al</i> , 2017	[88]	Japão	Camundongos normais e modelos Pb-Cre+;Pten ^{fl/fl} 22 semanas	Genética	N/A	N/I	22	•
Sarmiento <i>et al</i> ; 2017	[89]	Espanha	Camundongos NUDE machos 7 semanas	Injeção S.C 2.5×10^6 células CaP	Metionina	22	12	•

Kim <i>et al</i> , 2017	[90]	EUA	Camundongos SCID machos 8-12 semanas	Injeção S.C 3x10 ⁵ células PC-3	N/A	N/I	8, 12	•
Chen <i>et al</i> , 2018	[91]	EUA	Camundongos Pten ^{pc} /– and Pten ^{pc} /– 12 meses	Genética	N/A	N/I	12	•
Hu <i>et al</i> , 2018	[92]	China	Camundongos TRAMP machos 5 semanas	Genética	N/A	48	23	• •
Allott <i>et al</i> , 2018	[93]	EUA	Camundongos machos PTEN-nulos 4 semanas	Genética	Ezetimibe	92	8, 12, 16	• •
Hayashi <i>et al</i> ; 2018(a)	[94]	Japão	Camundongos Pten 5 semanas	Knockout Pten específicos da próstata	Celecoxib	53	22	•
Hayashi <i>et al</i> ; 2018(b)	[95]	Japão	Camundongos Pten 5 semanas	Genética	Metformina	53	22	•
Hu <i>et al</i> ; 2018	[96]	China	Camundongos TRAMP machos 5 semanas	Genética	N/A	48	20, 28	• •
Liu <i>et al</i> ; 2019	[97]	China	Camundongos TRAMPP machos 2 semanas	Genética	N/A	12	24	•
Kwan <i>et al</i> ; 2019	[98]	China	Camundongos Nus 4 semanas	Injeção S.C 100-µl 1x10 ⁵ células DU145	N/A	N/I	N/I	•
Wu <i>et al</i> ; 2020	[99]	China	Camundongos TRAMP 5 semanas	Genética	Icaritina	42	20, 24, 28	•

Tsai <i>et al</i> ; 2020	[100]	Taiwan	Camundongos F344 machos 5 semanas	Genética	MPP	24	24	•
Joshi <i>et al</i> ; 2020	[101]	EUA	Camundongos Pten machos 3 semanas	Genética	N/A	56	33	•
Tamarindo <i>et al</i> ; 2020	[102]	Brasil	Camundongos machos 24 semanas	Genética	Melatonina	40	62	•

Legenda: ref: referência; n: número; S.C: Subcutâneo; EUA: Estados Unidos da América; T: Testosterona; α -t: α -tocoferol; N/A: não se aplica; MPP: Pó de pericarpo de mangostão; I: iniciação; P: progressão; M: metástase; N/I: Não informado.

4.3 Efeitos das intervenções dietéticas na iniciação do câncer de próstata em modelos *in vivo*.

Dentre as 63 publicações de estudos pré-clínicos *in vivo* incluídas, 31 apresentam resultados relacionados à iniciação do câncer de próstata em animais. Em relação às intervenções, 16 apresentam a restrição calórica como intervenção e 23 apresentam uma dieta hiperlipídica. Os efeitos observados da dieta com RC na iniciação do câncer de próstata são descritos na Tabela 08. Os estudos incluídos na revisão apresentam diferentes porcentagens de calorias, sendo 20% o consumo mais observado em comparação a outro grupo da pesquisa (n=5). Três estudos continham 30% de RC. Além disso, três artigos apresentaram RC de 5%. Há também RC de 80% (n=4), 70% (n=2), 30% (n=4) e 12% (n=2).

A investigação da iniciação do câncer de próstata foi realizada em 50,7% dos estudos (n=31) e em todos a restrição calórica contribuiu para a redução na iniciação do CaP. Realizou-se intervenção com 80% de restrição calórica juntamente com a administração de testosterona, promovendo assim a redução da iniciação do câncer em comparação ao grupo em que foi administrada uma dieta hiperlipídica juntamente com a testosterona⁴⁰. Resultado semelhante foi obtido por ao comparar uma dieta com RC 80% juntamente com administração de metformina⁸⁹. Obteve-se como resultado a redução da iniciação na intervenção com RC de 75% mais caseína ao se comparar com uma dieta hiperlipídica mais caseína⁴³. Foi possível constatar que as intervenções dietéticas mais estudadas nas publicações eram RC e HFD.

A intervenção dietética cetogênica, RC e hiperlipídica investigada durante 14 semanas não constatou diferença significativa na iniciação do CaP entre as dietas⁶⁰. O efeito da dieta cetogênica em comparação com a dieta ocidental, não houve diferença significativa entre as dietas em 12 semanas; porém, em 24 semanas de intervenção, a dieta ocidental obteve como resultado a redução da iniciação do CaP ao se comparar com a dieta cetogênica⁸⁶.

As publicações selecionadas que tiveram como intervenção a dieta hiperlipídica e os dados referentes à investigação da iniciação tumoral estão apresentadas na tabela 10. Os percentuais de gordura variaram no protocolo de HFD com os seguintes percentuais de gordura em sua

composição: 20% (n=5); 40,5% (n=12) 60% (n=8); 75% (n=8) e 80% (n=4); e quatro publicações não apresentaram os percentuais de gordura. A iniciação foi relatada por 52,4% (n=22) das publicações, indicando que a dieta hiperlipídica aumenta a iniciação do câncer de próstata com diferença estatística significativa na maioria das publicações. Um maior aumento iniciação de CaP está relacionada a um maior percentual de lipídios ofertado. A intervenção que ofertou uma dieta hiperlipídica para um grupo e para o outro HFD + ezetimibe, não obteve efeito significativo sobre a iniciação de CaP entre as dietas⁹³.

Ao investigar os efeitos da HFD, RC e NCKD constatou-se que as dietas com RC e NCKD promoveram uma menor iniciação de CaP em comparação à dieta hiperlipídica⁶⁰. Ao investigar o efeito da dieta com RC e HFD, a diferença de iniciação de tumor não foi significativa⁶⁸. Em outro estudo utilizou-se essas mesmas dietas como intervenção e obteve-se como resultado uma redução de iniciação de CaP na dieta com RC⁴⁷. Resultado semelhante foi obtido ao utilizar essa mesma intervenção, constatando que a dieta RC reduziu a iniciação tumoral⁶³. Analisando as publicações verificou-se que os pesquisadores utilizaram diferentes tipos de gordura e em porcentagens diferentes, de 70% de óleo de milho a 80% de gordura na dieta hiperlipídica^{40,41,46}.

Tabela 08. Efeitos da restrição calórica na iniciação do tumor de próstata.

Autor Ano	Ref.	Intervenção Composição da dieta	Desfechos observados
Pollard et al; 1986	[40]	RC: 5% óleo de milho+Testosterona	RC ↓ iniciação
Wang et al; 1995	[41]	RC: ↓2,3% de gordura	RC ↔ iniciação
Connolly et al; 1997	[42]	RC: 5% de gordura	RC ↓ iniciação
Aronson et al; 1999	[43]	RC: ↓70% de gordura	RC ↑ iniciação
Leung et al; 2002	[47]	RC: ↓80% de gordura	RC ↓ iniciação
Suttie et al; 2005	[51]	RC: ↓80% de gordura	RC ↔ iniciação
Kandori et al; 2005	[52]	RC: ↓70% de gordura	RC ↓ iniciação
Mccormick et al; 2007	[55]	RC: ↓70% de gordura e ↓80% de gordura	RC ↔ iniciação
Narita et al; 2008	[57]	RC: ↓80% de gordura	RC ↔ iniciação
Kobayashi et al; 2008	[58]	RC: ↓70% de gordura	RC ↓ iniciação
Bonorden et al; 2009	[59]	RCI: 40% de gordura e RCC: 20% de gordura	RCC ↓ iniciação
Mavropoulos et al; 2009	[60]	RCI: 12% de gordura	RC ↔ iniciação
Llaverias et al;	[63]	RC: ↓80% de gordura	RC ↓ iniciação

2010			
Blando et al; 2011	[65]	RC: ↓70% de gordura	RC ↓ iniciação
Davis et al; 2012	[67]	RC: ↓80% de gordura	RC ↔ iniciação
Bonorden et al; 2 012	[68]	N/I	RC ↔ iniciação

Legenda: Ref.: referência; RC: restrição calórica, N/I: Não informado; ↑, ↓ e ↔: indicam aumento, redução ou nenhuma alteração.

Tabela 09. Efeitos da dieta cetogênica na iniciação do tumor de próstata.

Autor Ano	Ref	Intervenção <i>Composição da dieta</i>	Desfechos observados
Mavropoulos et al; 2009	[60]	NCKD: 83% gordura, 0% carboidrato, 17% Proteína;	NCKD ↔ iniciação
Allot et al, 2017	[86]	NCKD: 82 kcal% gordura, 1 kcal% carboidratos, 18% de proteína em 12 e 24 semanas	NCKD ↔ iniciação - 12 semanas NCKD ↑ iniciação - 24 semanas

Legenda: Ref.: referência; NCKD: dieta cetogênica; ↑, ↓ e ↔: indicam aumento, redução ou nenhuma alteração.

Tabela 10. Efeitos da dieta hiperlipídica na iniciação do tumor de próstata.

Autor Ano	Ref	Intervenção <i>Composição da dieta</i>	Desfechos observados
Pollard et al; 1986	[40]	HFD: 75% óleo de milho+Testosterona	HFD+T ↑ iniciação
Wang et al; 1995	[41]	HFD: 40,5% óleo de milho	HFD ↑ iniciação
Connolly et al; 1997	[42]	HFD: 20% OC+OCC,	HFD ↑ iniciação
Aronson et al; 1999	[43]	HFD: 70% de gordura	HFD ↑ iniciação
Fleshner et al; 1999	[44]	HFD: 40,5% de gordura	HFD ↔ iniciação
Balaji et al; 2001	[45]	HFD: 40% de gordura	HFD ↔ iniciação
Mori et al; 2001	[46]	Grupos 1 e 5, OM:20%; 2 e 6 20% sebo bovino; 3 e 7, 20%óleo de perila a; 4 e 8, dieta basal 4%OM	↓ grupo 8 carcinomas ventrais ↓ PIN óleo de perila
Leung et al; 2002	[47]	HFD: 80% de gordura	HFD ↑ iniciação
Homma et al; 2004	[50]	HFD: 80% de gordura	HFD ↑ iniciação
Narita et al; 2008	[57]	HFD: 80% de gordura	HFD ↑ iniciação
Kobayashi et al; 2008	[58]	HFD: 70% de gordura	HFD ↑ iniciação
Mavropoulos et al; 2009	[60]	HFD: 40% de gordura	HFD ↔ iniciação

Llaverias et al; 2010	[63]	HFD: 80% de gordura	HFD ↑ iniciação
Blando et al; 2011	[65]	HFD: 60% de gordura	HFD ↑ iniciação
Davis et al; 2012	[67]	HFD: 60% de gordura	HFD ↔ iniciação
Bonorden et al; 2012	[68]	HFD: N/I	HFD ↔ iniciação
Pommier et al; 2013	[71]	HFD: N/I	HFD ↔ iniciação
Moiola et al; 2014	[74]	HFD: 70% de gordura	HFD ↑ iniciação
Xu et al; 2014	[78]	HFD: 40% de gordura	HFD ↔ iniciação
Xu et al; 2015	[81]	HFD: 40% de gordura 20, 24 e 28 semanas	HFD ↑ iniciação 20 semanas
Cho et al; 2015	[82]	HFD: 60 kcal % de gordura	HFD ↑ iniciação
Allott et al, 2018	[93]	HFD: 40 kcal% de gordura, 43 kcal% carboidrato, 17 kcal% de proteína, 1,25% de colesterol Ezetimibe: 30 mg/kg (peso do rato) /day ezetimibe	HFD ↔ iniciação
Liu et al; 2019	[97]	HFD: 40% de gordura	HFD ↑ iniciação

Legenda: Ref.: referência; HFD: dieta hiperlipídica, T: testosterona; OC: Óleo de cártamo; OCC: Óleo de coco; OM: óleo de milho, PIN: neoplasia intraepitelial prostática; N/I: Não informado; ↑, ↓ e ↔: indicam aumento, redução ou nenhuma alteração.

4.4 Efeitos das intervenções dietéticas na progressão do tumor de próstata

De um total de 63 publicações de estudos pré-clínicos *in vivo* incluídos, 42 tratam sobre a progressão do câncer de próstata em animais, investigando o volume tumoral, número de tumores primários e peso do tumor. Entre as intervenções avaliadas, 24 incluem a restrição calórica, dois a dieta cetogênica, 34 uma dieta hiperlipídica e cinco uma dieta com alto ou baixo teor de carboidratos.

A Tabela 11 apresenta os resultados da RC na progressão do câncer de próstata, de acordo com os 24 artigos incluídos. As intervenções incluem RC de 5% (n=3), 12% (n=2), 25% (n=2), 18% (n=9), 30% (n=2), 40% (n=3), 70% (n=1) e 80% (n=2), além de uma combinação de restrição calórica intermitente e crônica⁵⁹.

Os estudos revelam que a RC promoveu alterações positivas na progressão do câncer de próstata, incluindo a redução do tamanho tumoral. Alguns estudos também incluíram a administração adjuvante de metformina e RC⁸⁹.

Todas as publicações que compararam a RC com uma dieta hiperlipídica mostraram uma redução na progressão do tumor prostático, dependendo do grau de restrição calórica. Por exemplo, ao comparar as intervenções com RC de 12% de gordura, dieta cetogênica com 83% de gordura e uma dieta hiperlipídica com 40% de gordura, verificou-se uma redução na progressão tumoral com a RC em comparação com as outras dietas, incluindo o peso tumoral e um menor número de tumores⁴⁰.

Embora esses resultados sejam promissores, alguns estudos apresentam divergências. Por exemplo, ao avaliar uma restrição calórica crônica e uma intervenção calórica intermitente não se constatou diferenças significativas entre os grupos no volume nem no número de tumores⁵⁹.

Tabela 11. Efeitos da restrição calórica na progressão do tumor de próstata.

Autor Ano	Ref.	Intervenção <i>Composição da dieta</i>	Desfechos observados
Pollard et al; 1986	[40]	RC: 5% óleo de milho+Testosterona	RC ↓ volume do tumor
Wang et al; 1995	[41]	RC: ↓2,3% de gordura	RC ↓ volume do tumor ↓ PSA
Connolly et al; 1997	[42]	RC: 5% de gordura	RC ↓ volume do tumor
Aronson et al; 1999	[43]	RC: ↓70% de gordura	RC ↓ volume do tumor ↔ PSA
Balaji et al; 2001	[45]	RC: ↓10% de gordura	RC ↔ volume do tumor e PSA
Suttie et al; 2003	[48]	RC: ↓80% de gordura	RC ↓ volume do tumor
Suttie et al; 2005	[51]	RC: ↓80% de gordura	RC ↔ volume do tumor
Kandori et al; 2005	[52]	RC: ↓70% de gordura	RC ↓ volume do tumor
Kelavkar et al; 2006	[53]	Sem gordura, SDA(ω 3): SDA 15g e LA(ω 6): OC 15g	SDA(ω 3) ↓ volume do tumor
Liao et al; 2006	[54]	RC: ↓30% de gordura	RC ↓ volume do tumor
Mccormick et al; 2007	[55]	RC: ↓70% de gordura e ↓80% de gordura	RC ↓ volume do tumor
Narita et al; 2008	[57]	RC: ↓80% de gordura	RC ↓ volume do tumor
Kobayashi et al; 2008	[58]	RC: ↓70% de gordura	RC ↓ volume do tumor
Bonorden et al; 2009	[59]	RCl: 40% de gordura e RCC: 20% de gordura	RC ↔ volume do tumor

Mavropoulos et al; 2009	[60]	RCI: 12% de gordura	RC ↓ volume do tumor
Lloyd et al; 2010	[62]	RC: ↓70% de óleo de milho	RC ↔ volume do tumor
Llaverias et al; 2010	[63]	RC: ↓80% de gordura	RC ↓ volume do tumor
Davis et al; 2012	[67]	WW20%: 155 g de nozes; HFD20%-OS: 100g OS; RC 8%-OS: 40g OS	WW20% ↓ volume do tumor
Bonorden et al; 2012	[68]	N/I	↓ volume do tumor
Galet et al; 2013	[72]	Dieta padrão: Amido de milho 1431 kcal/kg e Restrição calórica: Amido de milho 1363 kcal/kg	RC ↓ volume do tumor
Huang et al, 2016	[83]	HFD: 59,9% gorduras 21,4% carboidratos 18,6% proteínas RC: 9,5% gorduras 67,7% carboidratos 22,8% proteínas	RC ↓ volume do tumor
Sarmiento et al; 2017	[89]	RC Met: 10% gordura, 70% carboidratos, 20% proteínas; 3,85 Kcal/g HFD Met: 53 60% gordura, 20% carboidratos, 20% proteínas; 5,24 Kcal/g)	RC+metformina ↓ volume do tumor
Kim et al, 2017	[90]	RC: 10% HFD: 45% e HFD: 60% de gordura	RC ↓ volume do tumor
Joshi et al; 2020	[101]	RC: 10,5% gordura, 70% carboidratos e 19,5% de proteína + 10% de GP HFD: 42,4% gordura 42,3% carboidratos e 15,4% proteína + 10% de GP	RC OU HFD + GP ↓ volume do tumor

Legenda: Ref.: referência; RC: restrição calórica; SDA: Ácido estearidônico; LA: Ácido linoleico; ↑, ↓ e ↔: indicam aumento, redução ou nenhuma alteração; RCI: restrição calórica intermitente; RCC: restrição calórica crônica; OS: Óleo de soja; WW: Noz inteira; N/I: não informado; Met: metformina; HFD: dieta hiperlipídica; GP: Pó de uva.

A dieta cetogênica foi utilizada como intervenção em dois experimentos, com características descritas na Tabela 12. Utilizou-se a seguinte composição na NCKD: 83% gordura, 0% carboidrato e 17% proteína, enquanto na dieta de referência eram 12% gordura, 71% carboidrato e 17% proteína. A dieta hiperlipídica era composta por 40% gordura, 43% carboidrato e 17% proteína. O resultado foi positivo, pois a NCKD reduziu a progressão do tumor de próstata em comparação à HFD⁶⁰. Por outro lado, no outro estudo, não encontrou efeito significativo na progressão tumoral após 12 e 24 semanas de intervenção dietética ocidental (WD) e NCKD. A dieta ocidental era composta por 40 kcal% gordura, 43 kcal% carboidratos e 18% proteína, enquanto a NCKD tinha 82 kcal% gordura, 1 kcal% carboidratos e 18% de proteína⁸⁶.

Cinco publicações avaliaram os efeitos da dieta com carboidratos na progressão do tumor de próstata, com características descritas na Tabela 13. Dois desses estudos constataram que a intervenção elevou o volume tumoral em comparação com outra dieta. No primeiro, a restrição de carboidratos foi de 30%, enquanto na outra dieta houve uma restrição calórica de 30%. Já no segundo, a dieta utilizada foi composta por 28,3g de banha, 6,4g de óleo de milho, 4,0g de hidratos de carbono, 21,0g de glicose e 10,0g de maltodextrina. Por outro lado, em três estudos obteve-se resultados positivos, onde verificou-se redução da progressão tumoral a partir das intervenções utilizadas^{56,64,79}.

As publicações que investigaram o impacto da dieta hiperlipídica, os resultados são apresentados na Tabela 14. O protocolo de HFD variou em seu percentual de gordura, entre 20% (n=5), 40,5% (n=9), 60% (n=8), 75% (n=6) e 80% (n=2). Algumas publicações não especificaram o percentual de gordura utilizado. As publicações selecionadas, além da dieta hiperlipídica, incluíram a suplementação com testosterona, α -tocoferol, metformina, icaritina, pó de pericarpo de mangostão, pó de uva e melatonina. Dois estudos não apresentaram resultados positivos em relação à progressão do tumor de próstata, um que suplementou com testosterona, e outro que administrou metformina^{40,89}.

Ao analisar os resultados, verifica-se que a dieta hiperlipídica eleva o número de tumores em comparação com outras dietas. Corroborando

resultados relacionados ao volume/crescimento tumoral, onde a HFD promoveu maior volume tumoral, com exceção de dois experimentos, que não identificaram alteração na progressão tumoral^{62,68}. Em 34 publicações analisadas, 25 apontaram para a progressão tumoral, como os estudos que utilizaram 23,8% de gordura e 60 kcal% de energia, respectivamente^{67,73}.

Tabela 12. Efeitos da dieta cetogênica na progressão do tumor de próstata.

Autor Ano	Ref.	Intervenção <i>Composição da dieta</i>	Desfechos observados
Mavropoulos et al; 2009	[60]	NCKD: 83% gordura, 0% CHO, 17% Proteína; RC: 12% gordura, 71% CHO, 17% proteína; HFD: 40% gordura, 43% CHO, 17% proteína	NCKD ↓ volume do tumor.
Allot et al; 2017	[86]	WD: 40 kcal% gordura, 43 kcal% carboidratos, 18% proteína NCKD: 82 kcal% gordura, 1 kcal% carboidratos, 18% de proteína	NCKD e WD ↔ volume do tumor

Legenda: Ref.: referência; NCKD: dieta cetogênica; CHO: carboidrato; ↑, ↓ e ↔: indicam aumento, redução ou nenhuma alteração; HFD: dieta hiperlipídica; WD: dieta ocidental.

Tabela 13. Efeitos da dieta com carboidratos na progressão do tumor de próstata.

Autor Ano	Ref.	Intervenção <i>Composição da dieta</i>	Desfechos observados
Liao et al; 2006	[54]	RC em 30%; RCHO 30%	RCHO ↑ volume do tumor.
Venkateswaran et al; 2007	[56]	RCHO: 47,5% e HCHO: 11.4%	RCHO ↓ teve menor taxa de crescimento do tumor
Ho et al; 2011	[64]	Dieta 5058 55,2% CHO, RCHO 8% carboidrato RCHO 10% carboidrato e RCHO 15% carboidrato.	CHO 8% ↓ Volume tumoral e peso corporal; CHO 15% ↓ Volume tumoral
Huang et al; 2012	[70]	HFD: Banha(g): 28,3 OM: 6,4g HCHO: OC 4,0g DC, GL: 21,0g, Maltodextrina(g) 10,0	HCHO ↑ volume do tumor.
Fokidis et al; 2015	[79]	WD: gordura 21,6%, proteína 23,2% CHO: 55,2% Dieta RCHO: gordura 26,2%, proteína 58,2%, CHO 15,6%	RCHO ↓ teve menor taxa de crescimento do tumor

Legenda: Ref.: referência; RC: restrição calórica; CHO: carboidrato; RCHO: restrição de carboidratos; HCHO: alto teor de carboidratos; HFD: dieta hiperlipídica; DC: dieta controle; GL: gordura do leite; WD: dieta ocidental; ↑, ↓ e ↔: indicam aumento, redução ou nenhuma alteração.

Tabela 14. Efeitos da dieta hiperlipídica na progressão do tumor de próstata.

Autor Ano	Ref.	Intervenção Composição da dieta	Desfechos observados
Pollard <i>et al</i> ; 1986	[40]	HFD: 75% óleo de milho+Testosterona	HFD+Testosterona ↑ volume tumoral
Wang <i>et al</i> ; 1995	[41]	HFD: 40,5% óleo de milho	HFD ↑ Volume tumoral e ↑ PSA na dieta de 40,5 kcal
Connolly <i>et al</i> ; 1997	[42]	Dieta AIN-76 ^a E1:RC-OM+5% OL, 18% OL+5%OM, 18% OMe+5%OM; E2: HFD-20% OC+OCC, RC -5% OC+OCC e α-t 240 mg/kg todas	E1: ↓ 18%OMe+5% CO
Aronson <i>et al</i> ; 1999	[43]	175g HFD+200g caseína, 175g HFD+200g proteína de soja+1,38g isoflavonas, 50g RC+200g caseína ou 50g RC+200g proteína de soja+1,81g isoflavonas 40%	HFD ↑ volume tumoral ↔ PSA
Fleshner <i>et al</i> ; 1999	[44]	40,5% HFD; 40,5%HFDPlus+ 11,4 mg/kg α-t; 21,2% HFD; 21,2%HFDPlus+ 11,4 mg/kg α-t	α-t ↓ volume tumoral
Balaji <i>et al</i> ; 2001	[45]	HFD: 40% de gordura	HFD ↑ volume tumoral
Narita <i>et al</i> ; 2008	[57]	HFD: 80% de gordura	HFD ↑ volume tumoral
Kobayashi <i>et al</i> ; 2008	[58]	• HFD: 70% de gordura	HFD ↑ volume tumoral
Mavropoulos <i>et al</i> ; 2009	[60]	HFD: 40% de gordura	HFD ↑ volume tumoral
Lloyd <i>et al</i> ; 2010	[62]	RC - OM: 2.9%, gordura leite: 28.6% HFD - OM: 9.5%, , gordura leite: 95.4%	HFD e RC ↔ volume tumoral
Llaverias <i>et al</i> ; 2010	[63]	HFD: 21,2% de gordura	HFD ↑ volume tumoral
Davis <i>et al</i> ; 2012	[67]	HFD: 60% de gordura	HFD ↑ volume tumoral

Bonorden <i>et al</i> ; 2012	[68]	HFD e RC	HFD e RC ↔ volume tumoral
Huang <i>et al</i> ; 2012	[70]	HFD: Banha(g): 28,3 OM: 6,4g HCHO: OC 4,0g DC: GL: 21,0g Maltodextrina(g) 10,0	HFD ↑ volume tumoral
Pommier <i>et al</i> ; 2013	[71]	HFD: N/I	HFD ↑ volume tumoral
Vandersluis <i>et al</i> ; 2013	[73]	Dieta padrão: 50,0% CHO, 18,8% proteína, 6,0% gordura 3,8% fibra e HFD: 47,5% CHO, 17,6% proteína, 23,8% gordura e 4,8% fibra	HFD ↑ volume tumoral
Chang <i>et al</i> , 2014	[75]	Dieta padrão: 10% Kcal gordura HFD: 45% Kcal gordura	HFD ↑ volume tumoral
Liu <i>et al</i> ; 2015	[80]	Dieta padrão: 12% gordura, 66% CHO e 22% proteína. HFD: 45% gordura, 35% de CHO e 20% de proteína	HFD ↑ volume tumoral
Cho <i>et al</i> ; 2015	[82]	HFD: 60 kcal % de gordura	HFD ↑ volume tumoral
Huang <i>et al</i> , 2016	[83]	HFD: 59,9% gorduras 21,4% CHO 18,6% proteínas RC: 9,5% gorduras 67,7% CHO 22,8% proteínas	HFD ↑ volume tumoral
Nara <i>et al</i> ; 2016	[85]	Dieta controle: 41,6% gorduras HFD: 59,9% gordura	HFD ↑ volume tumoral
Maugham <i>et al</i> ; 2017	[87]	Dieta controle: 4,8% gordura, 20% proteína, 75,2% CHO. HFD: 23% gordura, 20% proteína, 34% CHO	HFD ↑ volume tumoral
Sarmiento <i>et al</i> ; 2017	[89]	RC Met: 10% gordura, 70% CHO, 20% proteínas; 3,85 Kcal/g HFD Met: 53 60% gordura, 20% CHO, 20% proteínas; 5,24 Kcal/g)	HFD+metformina ↑ volume tumoral
Kim <i>et al</i> , 2017	[90]		HFD ↑ volume tumoral

Allott et al, 2018	[93]	HFD: 40 kcal% de gordura, 43 kcal% CHO, 17 kcal% de proteína, 1,25% de colesterol Ezetimibe: 30 mg/kg (peso do rato) /day ezetimibe	HFD ↑ volume tumoral
Hayashi et al; 2017	[94]	RC: 10%, HFD: 45% e HFD: 60% de gordura	HFD: 45% e 60% ↑ volume tumoral
Hayashi et al; 2018	[95]	Dieta controle: 3590 kcal/kg, 12,5% gordura, 25,7% proteína, 61,8% CHO, HFD: 5.062 kcal/kg, 62,2% gordura, 18,2% proteína, 19,6% CHO Metformina: 5,0 g/L	HFD+metformina ↓ volume tumoral
Hu et al; 2018	[96]	Dieta controle: 16% gordura e HFD: 40% gordura	HFD ↑ volume tumoral
Kwan et al; 2019	[98]	Dieta controle: 10 kcal% gordura 7% sacarose e HFD: 60 kcal% gordura	HFD ↑ volume tumoral
Wu et al; 2020	[99]	Dieta controle: 20% proteínas, 16% gordura e 64% CHO HFD: 20% proteínas, 40% gorduras e 40% CHO +ICT: 30 mg/kg	HFD+ICT ↓ volume tumoral
Tsai et al; 2020	[100]	Dieta padrão AIN 93G, HFD: 50,9% kcal gordura e HFD+PL: 2,5%, HFD+PH: 5%	HFD+PL, HFD+PH ↓ volume tumoral
Joshi et al; 2020	[101]	RC: 10,5% gordura, 70% CHO e 19,5% de proteína + 10% de GP HFD: 42,4% gordura 42,3% CHO e 15,4% proteína + 10% de GP	HFD+GP ou RC ↓ volume tumoral
Tamarindo et al; 2020	[102]	Dieta controle: carboidrato: 48%, lipídeos: 4; proteína: 4; calorias (Kcal/g): 3,5 HFD: carboidrato: 37%, lipídeos: 20; proteína: 20; calorias (Kcal/g): 4,9; MLT 100µg/kg/da	HFD+MLT ou Dieta controle+MLT ↓ volume tumoral

Legenda: Ref.: referência; CHO: carboidrato; RCHO: restrição de carboidratos; HCHO: alto teor de carboidratos; HFD: dieta hiperlipídica; DC: dieta controle; GL: gordura do leite; WD: dieta ocidental; ↑, ↓ e ↔: indicam aumento, redução ou nenhuma alteração; E1: experimento 1; E2: experimento 2; Met: metformina; ICT: Icaritina; RC: restrição calórica; GP: Pó de uva; MPP: Pó de pericarpo de mangostão; PL: baixa dose de MPP; PH: alta dose de MPP; MLT: melatonina.

4.5 Efeitos das intervenções dietéticas no desenvolvimento de metástase do tumor de próstata

Ao analisarmos as 63 publicações de estudos pré-clínicos incluídos, descobrimos que 10 artigos relataram efeitos das dietas no desenvolvimento de metástases no câncer de próstata. Destas publicações, três descreveram a restrição calórica como a intervenção^{49,51,59}; quatro descreveram a dieta hiperlipídica^{69,82,91,92}, e três investigaram os efeitos da RC e HFD ao mesmo tempo^{40,63,68}.

Os resultados da RC no desenvolvimento de metástases no câncer de próstata são apresentados na tabela 15. Realizou-se a suplementação de pó de tomate na proporção de 12,9 g, onde houve uma redução na incidência de metástase do CaP⁴⁹. Outro experimento utilizou uma dieta NTP 2000 ad libitum e uma dieta com RC de 80% da ração consumida pelo grupo ad libitum, não havendo resultado significativo entre as intervenções⁵¹.

Analisou-se três tipos de dietas como intervenção: Ad libitum (AL): Dieta AIN-93M – sacarose: 100 g/kg, restrição calórica intermitente (RCI) – sacarose: 61 g/kg e restrição calórica crônica (RCC) – sacarose: 89 g/kg. O resultado foi uma redução de 49% na incidência de metástases no fígado, pulmão, linfonodos ou rim na AL, 47% na dieta com RCI e 62% na dieta com RCC⁵⁹.

Dos quatro estudos analisados sobre o impacto da dieta hiperlipídica na incidência de metástase do tumor prostático, apenas um não apresentou resultado significativo. Este estudo utilizou a dieta AIN-93M e a dieta AIN76A + 40% de óleo de milho como intervenções⁶⁹. Por outro lado, constatou-se um aumento na incidência de metástase do câncer de próstata^{82,91,92}. Esses resultados podem ser vistos na Tabela 16. As intervenções que utilizaram restrição calórica e dieta hiperlipídica de forma concomitante, apresentam dados e resultados na Tabela 17. As três publicações mostraram que a dieta HFD foi a responsável por elevar a incidência de metástase do tumor de próstata, independentemente da porcentagem de gordura oferecida^{40,63,68}.

Tabela 15. Efeitos da restrição calórica no desenvolvimento de metástase no câncer de próstata.

Autor Ano	Ref.	Tratamento	Intervenção <i>Composição da dieta</i>	Desfechos observados
Boileau et al; 2003	[49]	Pó de tomate: 12,9g	Dieta AIN-93G, Licopene: 2.5g; Pó de tomate: 12,9g proteína, 74,6 g CHO e 0,44 g gordura/100 g	RC com pó de tomate ↓ incidência de metástase
Suttie et al; 2005	[51]	N/A	Dieta NTP 2000 ad libitum ou de RC (80% da ração consumida pelo grupo ad libitum	RC e NTP ↔ incidência de metástase
Bonorden et al; 2009	[59]	N/A	AL: Dieta AIN-93M ad libitum - sacarose: 100g/kg RCI - sacarose: 61g/kg e RCC - sacarose: 89g/kg	Fígado, pulmão, linfonodos ou rim em 49% AL, 47% RCI e 62% RCC.

Legenda: Ref.: referência; N/A: não se aplica; RC: restrição calórica; CHO: carboidrato; AL: Ad libitum; RCI: Restrição calórica intermitente; RCC: Restrição calórica crônica; ↑, ↓ e ↔: indicam aumento, redução ou nenhuma alteração.

Tabela 16. Efeitos da dieta hiperlipídica no desenvolvimento de metástase no câncer de próstata.

Autor Ano	Ref.	Intervenção Composição da dieta	Desfechos observados
Li et al; 2012	[69]	Dieta AIN-93M e Dieta AIN76A+40% OM	HFD ↔ incidência metástase
Cho et al; 2015	[82]	Dieta controle: 10 kcal % de gordura HFD, 60 kcal % de gordura	HFD ↑ incidência metástase
Chen et al, 2018	[91]	HFD: Banha enriquecida em ácidos graxos saturados e monoinsaturados	HFD ↑ incidência metástase
Hu et al; 2018	[92]	Dieta controle: 16% gordura HFD: 40% gordura	HFD ↑ incidência metástase

Legenda: Ref.: referência; HFD: dieta hiperlipídica; OM: óleo de milho; ↑, ↓ e ↔: indicam aumento, redução ou nenhuma alteração.

Tabela 17. Efeitos da da restrição calórica e dieta hiperlipídica no desenvolvimento de metástase em roedores com câncer de próstata.

Autor/ Ano	Ref.	Intervenção Composição da dieta	Desfechos observados
Pollard et al; 1986	[40]	Dieta controle: ad libitum RC+T Intervenção: HFD+T	HFD+T ↑ pulmão e nódulos linfáticos
Llaverias et al; 2010	[63]	RC: 4,5% de gordura, 0,002% de colesterol HFD: 21,2% de gordura, 0,2% de colesterol	HFD ↑ incidência metástase
Bonorden et al; 2012	[68]	RC e HFD	HFD ↑ incidência metástase

Legenda: Ref.: referência; RC: restrição calórica; HFD: dieta hiperlipídica; T: Testosterona; ↑, ↓ e ↔: indicam aumento, redução ou nenhuma alteração.

4.6 Risco de viés dos estudos

4.6.1 Risco de viés dos ensaios pré-clínicos

Avaliação de ensaios pré-clínicos utilizou a ferramenta SYRCLE para revisões sistemáticas de estudos em animais. Foi considerada a categorização por intervenção dietética na avaliação dos vieses dos artigos. Das 24 publicações que usaram a dieta com RC, 91,6% relataram geração de sequenciamento, 12,5% características basais similares, 16,6% ocultação de alocação, 25% alojamento aleatório, nenhum estudo apresentou cegamento de desempenho, 79,1% avaliação aleatória do resultado, nenhum cegamento de detecção, 91,6% baixo risco de resultados incompletos, nenhum baixo risco de relatórios seletivos, nenhum baixo risco de vies de outras fontes (Figura 3; Apêndice A)

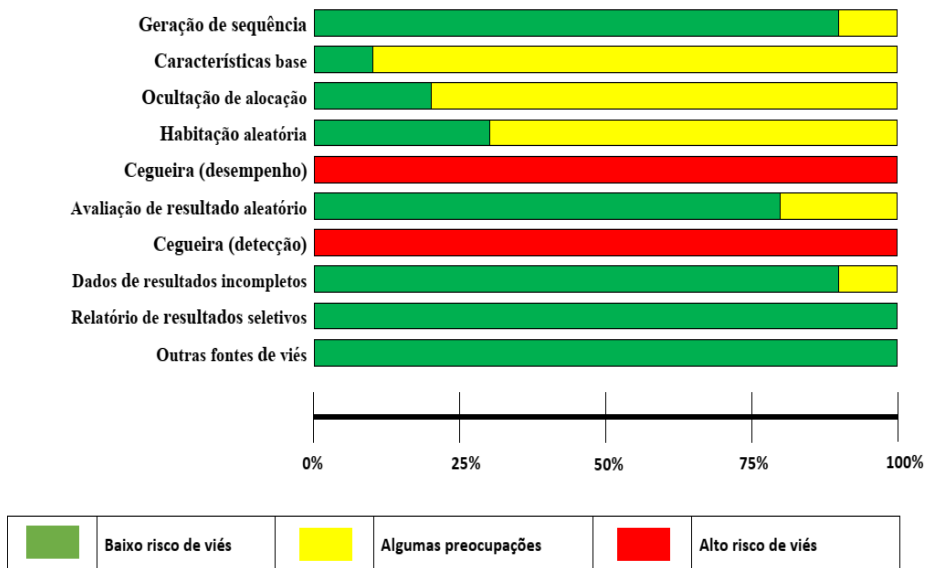


Figura 03. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com restrição calórica (SYRCLE).

As publicações que realizaram como intervenção a dieta cetogênica (n=2) todos relataram geração de sequenciamento; nenhum relatou características basais semelhantes, ocultação de alocação, alojamento

aleatório e cegamento de desempenho; todas as publicações relataram avaliação aleatória do resultado; nenhum apresentou cegamento de detecção; todas as publicações apresentaram baixo risco de resultado de dados incompletos, baixo risco de relatório de resultado seletivo e baixo risco de viés decorrente de outras fontes de viés (figura 04; Apêndice B).

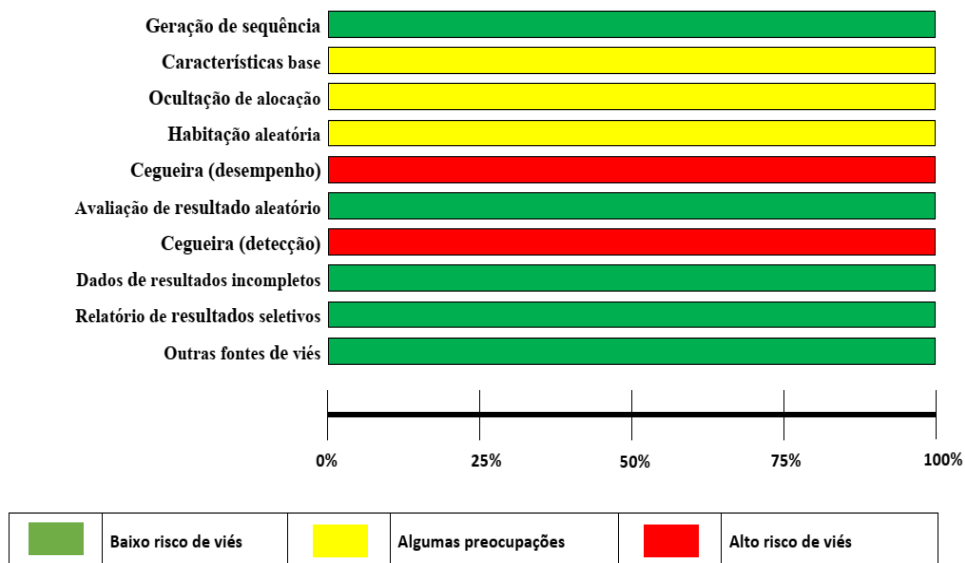


Figura 04. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com jejum (SYRCLE).

No que diz respeito a avaliação individual do viés de qualidade dos ensaios pré-clínicos que realizaram como intervenção com restrição de carboidrato (n= 5) obtiveram 100% no critério em qua avalia a geração de sequenciamento; nenhum relatou características basais semelhantes, nenhum relatou ocultação de alocação, nenhum relatou alojamento aleatório e nenhum apresentou cegamento de desempenho; 100% dos estudos relataram avaliação aleatória do resultado; nenhum apresentou cegamento de detecção; 100% apresentam risco incerto de viés de resultado de dados incompletos; 100% apresentam baixo risco de relatório de resultado seletivo e 100% apresentam baixo risco de viés decorrente de outras fontes de viés (figura 05; apêndice C)

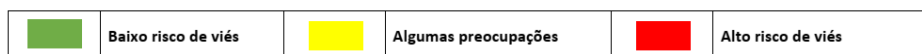
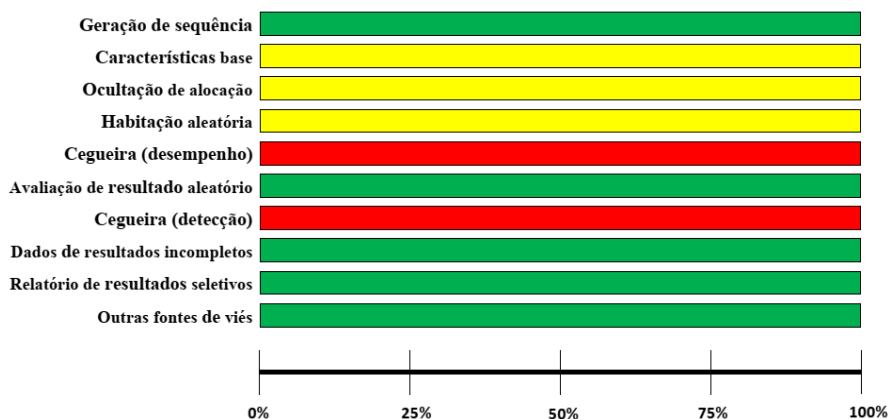


Figura 05. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com restrição de carboidratos (SYRCLE)

Na figura 06 (apêndice D) está apresentada a avaliação geral do risco de viés das publicações de ensaios pré-clínicos que realizaram a intervenção com a dieta hiperlipídica (n=40). 95% apresentaram geração de sequenciamento aleatório; dois relataram características basais semelhantes; nenhum relatou ocultação de alocação; um relatou alojamento aleatório; nenhum estudo apresentou cegamento de desempenho; 87,5% dos estudos relataram avaliação aleatória do resultado; nenhum dos estudos apresentaram cegamento de detecção; 97,5% apresentam baixo risco de resultado de dados incompletos; 100% apresentam baixo risco de relatório de resultado seletivo e 100% apresentam baixo risco de viés decorrente de outras fontes de viés.

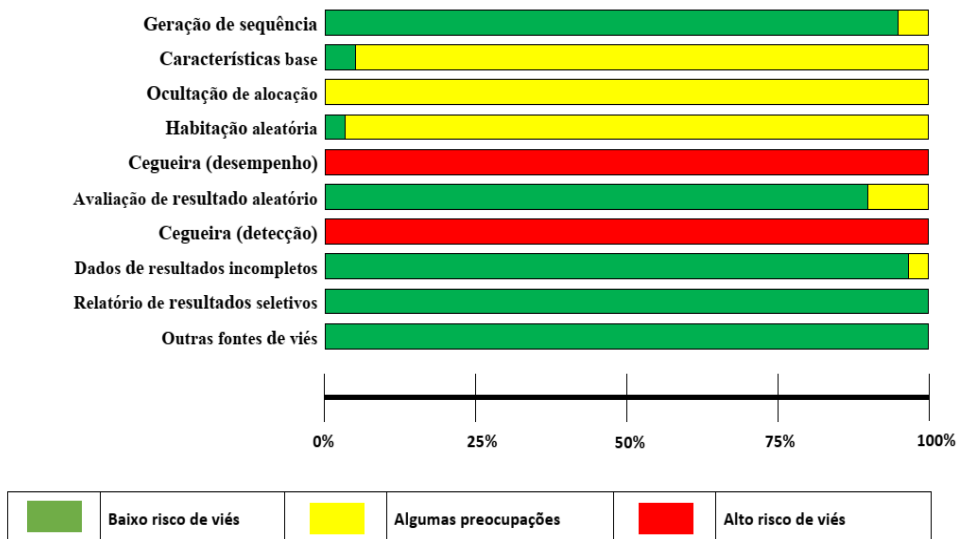


Figura 06. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios pré-clínicos com dieta hiperlipídica (SYRCLE)

4.7 Meta-análise

4.7.1 Estudos pré-clínicos

A seguir, na figura 07 está apresentado o forest plot, representação gráfica das medidas dos efeitos de cada estudo individual e o efeito combinado da intervenção da dieta com restrição calórica na progressão do câncer de próstata. O gráfico da metanálise retrata o risco relativo e o intervalo de confiança (CI) de 95% dos sete estudos que utilizaram no total da amostra 308 animais, e como intervenção a restrição calórica no crescimento do câncer de próstata em comparação ao grupo controle. Os estudos foram heterogêneos ($I^2=86\%$), e a estimativa do tamanho do efeito foi de -0.20 ($-0.33, -0.08$). Dessa forma, a média combinada de todos os efeitos dos estudos representada pelo losango, também chamado de diamante não tocando a linha central do gráfico, revelou que a RC tem efeito estatisticamente significativo sobre a redução da progressão do câncer de próstata ($P=0.001$). O resultado da análise de risco de viés indica baixo risco de viés de publicação identificado pelo funnel plot simétrico, com estudos maiores e precisos com características de tamanho do efeito verdadeiro (Apêndice E).

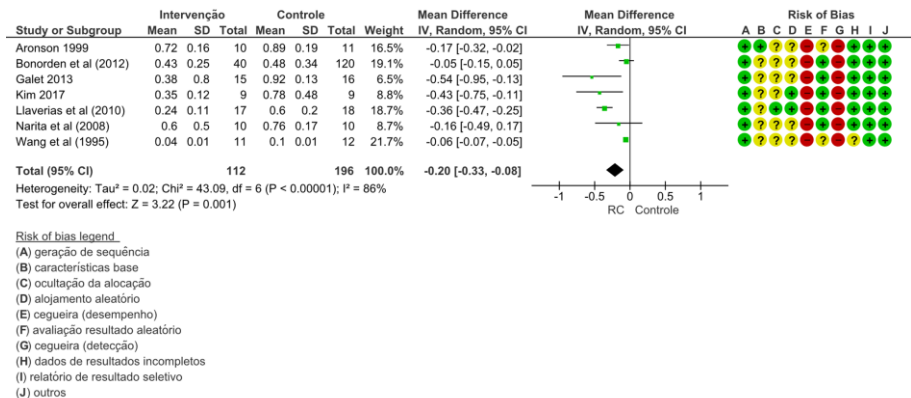


Fig.07. Forest plot de progressão do câncer de próstata em animais submetidos à dieta com restrição calórica

O forest plot na figura 08 representa graficamente o resultado da metanálise que avaliou o efeito da dieta hiperlipídica na progressão do câncer de próstata em comparação com o grupo controle. A diferença de média padronizada e o intervalo de confiança foi de 95%. Foram incluídos na metanálise 13 estudos com pesos em porcentagens similares, os quais apresentaram heterogeneidade ($I^2=100\%$), foi adotado modelo de efeito aleatório. A diferença de média padronizada combinada (CI 95%) e a estimativa do tamanho do efeito foi de 0.07 (-0.20, 0.34). Não houve diferença estatisticamente significativa da intervenção com HFD entre os grupos ($P=0.59$), com o losango ou diamante ultrapassando a linha central do gráfico. O resultado da análise de risco de viés indica alto risco de viés; com potencial viés de publicação identificado pelo funnel plot assimétrico (Apêndice F).

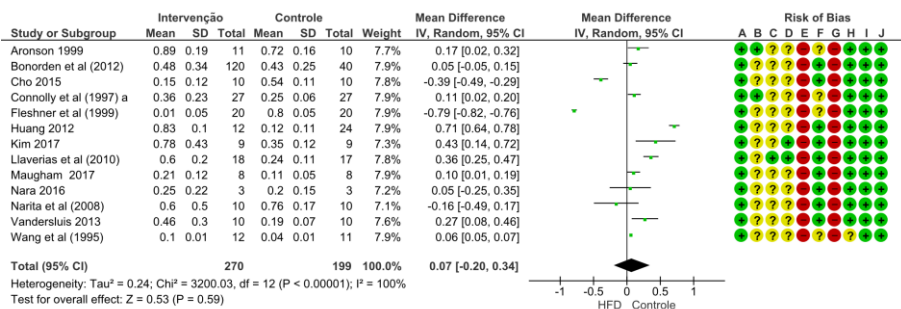


Fig.08. Forest plot de progressão do câncer de próstata em animais submetidos à dieta hiperlipídica.

O forest plot na figura 09 representa graficamente o resultado da metanálise que avalia o efeito da dieta cetogênica na progressão do câncer de próstata em roedores em comparação com o grupo controle. A diferença de média padronizada e o intervalo de confiança foi de 95%. Foram incluídos na metanálise 4 estudos com pesos em porcentagens em sua maioria similares, os quais apresentaram heterogeneidade ($I^2=53\%$), foi adotado modelo de efeito aleatório. A diferença de média padronizada combinada (CI 95%) e a estimativa do tamanho do efeito foi de 0.10 (-0.10, 0.30). Não houve diferença estatisticamente significativa da intervenção com a dieta cetogênica entre os grupos ($P=0.34$), com o losango ou diamante ultrapassando a linha central do gráfico. O resultado da análise de risco de viés indica baixo risco de viés; com potencial viés de publicação identificado pelo funnel plot simétrico, com estudos maiores e precisos com características de tamanho do efeito verdadeiro (anexo G).

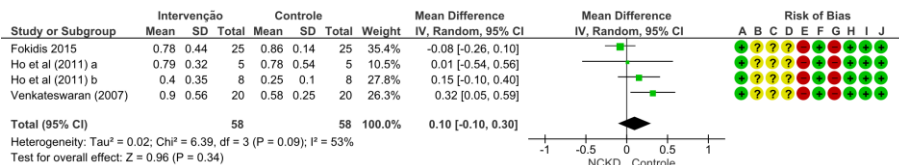
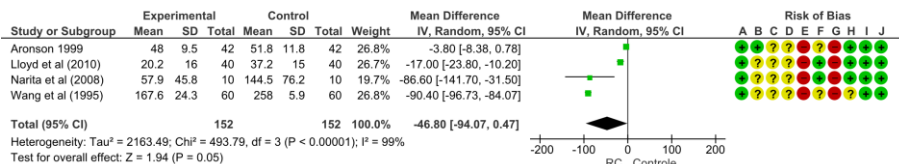


Fig.09. Forest plot de progressão do câncer de próstata em animais submetidos à dieta cetogênica.

O forest plot na figura 10 representa graficamente o resultado da metanálise que avalia o efeito da dieta com restrição calórica nos níveis séricos de Antígeno prostático específico em roedores com câncer de próstata, em comparação com o grupo controle. A diferença de média padronizada e o intervalo de confiança foi de 95%. Foram incluídos na metanálise 4 estudos com pesos em porcentagens similares, os quais apresentaram heterogeneidade (I²=99%), foi adotado modelo de efeito aleatório. A diferença de média padronizada combinada (CI 95%) e a estimativa do tamanho do efeito foi de -46.80 (-94.07, 0.47). Não houve diferença estatisticamente significativa da intervenção com a dieta com restrição calórica entre os grupos (P=0.05), com o losango ou diamante não tocando a linha central do gráfico. O resultado da análise de risco de viés indica baixo risco de viés; com baixo potencial viés de publicação identificado pelo funnel plot simétrico, com estudos maiores e precisos com características de tamanho do efeito verdadeiro (Apêndice H).

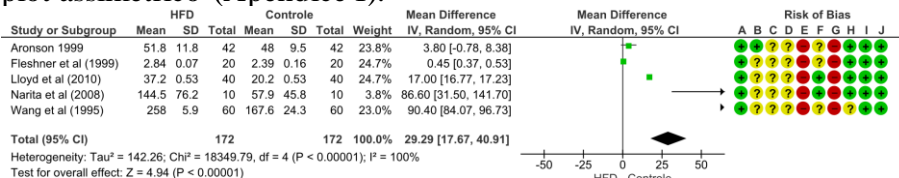


Risk of bias legend

- (A) geração de sequência
- (B) características base
- (C) ocultação da alocação
- (D) alojamento aleatório
- (E) cegueira (desempenho)
- (F) avaliação resultado aleatório
- (G) cegueira (detecção)
- (H) dados de resultados incompletos
- (I) relatório de resultado seletivo
- (J) outros

Fig.10. Forest plot níveis de PSA em roedores com câncer de próstata submetidos à dieta com restrição calórica.

O forest plot na figura 11 representa graficamente o resultado da metanálise que avalia o efeito da dieta hiperlipídica sobre os níveis de Antígeno prostático específico em roedores com câncer de próstata em comparação com o grupo controle. A diferença de média padronizada e o intervalo de confiança foi de 95%. Foram incluídos na metanálise 5 estudos com pesos em porcentagens em sua maioria similares, os quais apresentaram heterogeneidade (I²=100%), foi adotado modelo de efeito aleatório. A diferença de média padronizada combinada (CI 95%) e a estimativa do tamanho do efeito foi de 29.29 (17.67, 40.91). Houve diferença estatisticamente significativa da intervenção com HFD entre os grupos (P<0.00001), com o losango ou diamante não tocando a linha central do gráfico. O resultado da análise de risco de viés indica alto risco de viés; com potencial viés de publicação identificado pelo funnel plot assimétrico (Apêndice I).



Risk of bias legend

- (A) geração de sequência
- (B) características base
- (C) ocultação da alocação
- (D) alojamento aleatório
- (E) cegueira (desempenho)
- (F) avaliação resultado aleatório
- (G) cegueira (detecção)
- (H) dados de resultados incompletos
- (I) relatório de resultado seletivo
- (J) outros

5 DISCUSSÃO

Resultados da revisão sistemática e metanálise realizada indicam que intervenções dietéticas como a restrição calórica e a dieta cetogênica apresentaram benefícios na redução da iniciação de câncer de próstata, além de diminuir a taxa de crescimento tumoral e metástase. Por outro lado, uma dieta rica em gordura aumentou a progressão de câncer de próstata, aumentou o volume do tumor e intensificou a metástase.

Os estudos analisados demonstraram que a restrição calórica pode ser efetiva na redução da iniciação do câncer de próstata, desde que a porcentagem de calorias restritas esteja na faixa de 20% a 25%. Já a intervenção com uma dieta cetogênica não apresentou resultados significativos na carcinogênese da próstata^{60,68}. Além disso, uma dieta hiperlipídica aumentou a incidência de câncer de próstata^{41,63,68}. No entanto, estudos em modelos de câncer têm demonstrado que dietas restritivas podem reduzir a iniciação da doença, enquanto uma dieta rica em gordura pode promover a obesidade e aumentar a iniciação de tumores⁷³.

A restrição calórica combinada com a administração de testosterona reduziu a iniciação de câncer, em comparação com aqueles submetidos a uma dieta rica em gordura⁴⁰. Ao comparar a restrição calórica com a administração de metformina e uma dieta rica em gordura em camundongos, resultados semelhantes foram obtidos⁸⁹. A iniciação de câncer foi reduzida em camundongos alimentados com uma dieta restrita em calorias e isoflavonas, embora a redução nos níveis de testosterona não tenha apresentado efeitos⁹⁶.

Concentrações elevadas de IGF-1 e insulina, bem como do metabólito glicose, estão significativamente associados ao risco de câncer⁶². Por outro lado, estudos epidemiológicos mostraram que níveis mais baixos do fator de crescimento semelhante à insulina-IGF-1 e níveis mais altos da proteína de ligação ao IGF (IGFBP-3) estão associados a um menor risco de câncer de próstata. No entanto, a ligação entre o soro IGFBP-1 e o risco de câncer de próstata não foi estabelecida⁵⁸.

Intervenções dietéticas, como restrição calórica ou dieta cetogênica, reduzem os níveis de IGF-1, bem como os níveis de açúcar

no sangue e insulina. Por outro lado, uma dieta hiperlipídica promove o aumento desses marcadores, tornando suas avaliações clínicas mais significativas devido aos seus efeitos na proliferação celular e na regulação da apoptose. Níveis reduzidos de IGF-1, glicose e insulina resultam em uma diminuição na incidência e no volume do câncer de próstata. Esses marcadores apresentam efeitos pleiotrópicos, como aumento dos níveis de andrógenos e proliferação celular⁶⁰.

Estudos que utilizaram modelos de câncer mostraram que uma dieta cetogênica pode reduzir o crescimento do tumor, reduzir a inflamação e alterar biomarcadores moleculares ligados a uma variedade de oncogenes e genes supressores de tumor⁸⁶, como p53, KAI1 e E-caderina, pode ser importante na carcinogênese da próstata; alterações de KAI1 (conhecido como um gene supressor de metástase) e p53 são mais prováveis de serem associadas com os eventos tardios no desenvolvimento de cânceres de próstata. A relação entre hiperinsulinemia e desfechos adversos no câncer de próstata é plausível, uma vez que os receptores de insulina e IGF-1 ativam vias de sinalização que regulam positivamente a proliferação de proteínas e inibem a apoptose. A restrição de energia também pode diminuir a taxa de proliferação do tumor e aumentar a taxa de apoptose⁴³. Observou-se que a dieta cetogênica pode reduzir os níveis sanguíneos de glicose, insulina e lactato e, quando combinada com inibidores de mTOR e COX-2, produzindo efeitos anticancerígenos⁶⁴.

Uma dieta com restrição calórica pode inibir o desenvolvimento de tumores, estimulando a formação de células supressoras e aumentando a quantidade de macrófagos M1/M2. A geração de interleucina-6 (IL-6) pelos macrófagos específicos da próstata está ligada a esse aumento no desenvolvimento do tumor. Os lipídios da dieta, principalmente o ácido palmítico (PA), são importantes na formação do tumor xenoinxerto LNCaP, promovendo a produção de citocinas que limitam a proliferação de macrófagos. Além disso, foi demonstrado que as células de câncer de próstata (CaP) apresentam uma maior capacidade de captação de ácidos graxos do que de glicose para a síntese de energia⁹⁸.

No entanto, é importante destacar as limitações dos estudos, como a variedade de metodologias utilizadas nos estudos examinados.

Diferentes protocolos alimentares foram empregados, com variações nas porcentagens de lipídios nas intervenções, incluindo dietas restritas em calorias, hiperlipídicas e cetogênicas. Além disso, a duração dos estudos variou de três semanas a um ano, o que resultou em disparidades nos resultados obtidos para a mesma intervenção.

Outra limitação considerada foi o uso de vários métodos de indução de CaP nos estudos, o que pode ter contribuído para a obtenção de resultados díspares para uma mesma intervenção. Essas limitações influenciaram na realização da metanálise, pois os desfechos dos artigos examinados eram bastante heterogêneos, impossibilitando comparações necessárias. Não foi possível estabelecer comparações dos efeitos das intervenções sobre a incidência e metástase nos estudos. Por outro lado, os estudos que possibilitaram a metanálise apresentaram resultados estatisticamente satisfatórios, corroborando os achados com os desfechos de cada estudo.

Com base na revisão sistemática e metanálise realizada, conclui-se que intervenções dietéticas como restrição calórica e dieta cetogênica podem reduzir a incidência e crescimento do câncer de próstata. Por outro lado, dietas ricas em gordura aumentaram o risco e intensificaram a metástase. A combinação de restrição calórica e administração de testosterona reduziu a incidência em roedores. Dietas restritivas podem reduzir a incidência, enquanto dietas ricas em gordura podem promover a obesidade e aumentar a incidência. Níveis reduzidos de IGF-1, glicose e insulina resultam em diminuição na incidência e no volume do câncer de próstata. A dieta cetogênica pode reduzir o crescimento do tumor e reduzir a inflamação. A dieta hiperlipídica pode inibir o desenvolvimento de tumores, mas estimula a formação de células supressoras e aumenta a quantidade de macrófagos M1/M2.

6 ESTUDO CLÍNICOS

6.1 OBJETIVOS

6.1.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para determinar a eficácia das intervenções dietéticas na modulação dos mecanismos do metabolismo tumoral e marcadores associados à iniciação, progressão e metástase do câncer de próstata em ensaios clínicos.

6.1.2 Objetivos Específicos

- Avaliar criticamente as evidências disponíveis sobre os efeitos das intervenções dietéticas em estudos clínicos relacionados ao câncer de próstata, levando em consideração a qualidade metodológica dos estudos e a heterogeneidade dos resultados.
- Analisar se os dados dos estudos clínicos são adequados para determinar se as intervenções dietéticas têm um efeito nos mecanismos do metabolismo tumoral associados à iniciação, progressão e metástase do câncer de próstata.
- Examinar se os dados dos estudos clínicos são suficientes para testar se as intervenções dietéticas afetam os marcadores relacionados à iniciação, progressão e metástase do câncer de próstata de forma significativa e clinicamente relevante;
- Avaliar se os dados dos estudos clínicos são suficientes para determinar se as intervenções dietéticas têm um efeito significativo e clinicamente relevante nos marcadores do câncer de próstata relacionados à iniciação, progressão e metástase da doença.
- Determinar as implicações clínicas e as possíveis aplicações práticas das intervenções dietéticas avaliadas na revisão sistemática e meta-análise, a fim de fornecer informações relevantes para profissionais de saúde e pacientes que buscam tratamentos complementares para o câncer de próstata.

7 METODOLOGIA E ESTRATÉGIA DE AÇÃO

7.1 Tipo de estudo e identificação do problema

Este trabalho foi realizado seguindo o checklist que orienta a redação de revisões sistemáticas e meta-análises PRISMA^{32,33}. O protocolo foi registrado no International Prospective Register of Systematic Review (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) como CRD42021266113(Anexo 2)³⁴. Esta revisão iniciou-se com a seguinte pergunta norteadora: Qual é a eficácia das intervenções dietéticas restritivas nos mecanismos metabólicos do câncer de próstata e em marcadores relacionados à iniciação, progressão e metástase da doença? Que foi baseada no acrônimo PICOS (P: população; I: intervenção; C: comparador; O: desfecho; S: tipo de estudo), que é empregado na prática baseada em evidências e recomendada para a elaboração de revisões sistemáticas (Tabela 18).

Tabela 18. Estratégia PICOS utilizada para definição da pergunta norteadora

Variáveis		
P	Paciente	Humanos diagnosticados com câncer de próstata
I	Intervenção	Intervenções dietéticas (dieta rica em gordura, restrição calórica, jejum intermitente, restrição de carboidratos ou dieta cetogênica)
C	Comparação	Controle ou placebo/ Dieta padrão
O	Desfecho	Desenvolvimento, iniciação, promoção, progressão e/ou metástase tumoral
S	Estudo	Ensaio clínico randomizado e não randomizado

7.2 Estratégia de busca

A busca foi realizada por dois cientistas independentes, COB e EAA, nas bases de dados eletrônicas: PubMed, Scopus e Web of Science (WoS) (Tabela 19); tendo em vista o custo benefício de cobertura da literatura, no mesmo dia e horário, utilizando os descritores catalogados no *Medical Subject Headings* - MeSH Terms, disponível na *United States National Library of Medicine*. Foi empregada dentro de cada linha a lógica booleana com o operador

“OR”, e entre as linhas o operador “AND”, com objetivo de delimitar a busca. Os termos usados na busca foram “*prostate cancer*”, “*prostatic cancer*”, “*prostate tumor*”, “*prostatic tumor*”, para participantes; “*high-fat diet*”, “*calorie restriction*”, “*caloric restriction*”, “*intermittent fasting*”, “*carbohydrate restriction*”, “*ketogenic diet*”, para intervenção e “*development*”, “*initiation*”, “*promotion*”, “*progression*”, “*metastasis*” para desfechos no período de março e julho de 2021 e uma segunda busca para atualizações em março de 2023. Assim, otimizou-se a busca recuperando de forma sistemática todos (ou a maioria) dos artigos potencialmente relevantes com esta estratégia. Apesar que não se sabe quais e quantos artigos são relevantes. Portanto, é sensato primeiro ampliar a estratégia de pesquisa inicial, tornando a pesquisa mais sensível e, em seguida, verificar se novos artigos relevantes foram encontrados comparando os resultados³⁵.

Tabela 19. Bases de dados eletrônicas utilizadas para busca de publicações científicas e suas principais finalidades

Base de dados	Endereço	Finalidade
PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	Literatura biomédica e saúde
Scopus	https://www.scopus.com/home.uri	Literatura biomédica
Web of Science	http://apps.webofknowledge.com	Transdisciplinar (Ciências, ciências sociais, artes e humanidades)

7.3 Critérios de elegibilidade

A tabela 20 mostra os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos em protocolo cadastrado no PROSPERO (Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas)³⁴ mediante o número da Central de Revisões e Divulgação CRD42021266113, e que foram adotados neste estudo, considerando as características da população, o tipo de intervenção, o grupo comparador, os desfechos e o tipo de estudo que são avaliados.

Tabela 20. Critérios de elegibilidade de estudos clínicos

Acrônimo	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
P	- Humanos diagnosticados com câncer de próstata (com idade igual ou superior a 19 anos ¹)	- Outros modelos de câncer - Idade inferior a 19 anos ¹
I	- Intervenção dietética que seja do tipo: dieta rica em gordura, restrição calórica, jejum intermitente, restrição de carboidratos ou dieta cetogênica	- Outras intervenções dietéticas
C	- Placebo ou controle	
O	- Avaliam o tamanho do tumor e marcadores relacionados à iniciação, progressão e metástase	- Estudos que não avaliaram nenhum dos seguintes desfechos: tamanho do tumor e marcadores relacionados à iniciação, progressão e metástase
S	- Idioma: português, inglês ou espanhol - Estudos clínicos - Ano limite de criação de cada base de dados eletrônica	- Publicados em outros idiomas - Estudos experimentais in vitro, transversais, série de casos, coorte, caso-controle, revisões

¹ Classificação de acordo com instruções da World Health Organization (WHO) para crianças e adolescentes.

7.4 Seleção dos estudos

A análise e seleção dos estudos foi realizada por dois cientistas independentes, COB e EAA, e em caso de análise divergente foi solucionada por consenso. Artigos resgatados através da busca nas bases de dados foram selecionados da seguinte forma: 1) identificação da quantidade de estudos obtidos em todas as bases de dados utilizadas; 2) leitura dos títulos e resumos; 3) leitura dos estudos completos para verificar se atendiam aos critérios de inclusão. Os artigos foram analisados conforme os critérios de inclusão e exclusão, como também foram verificados os artigos duplicados através do software Rayyan³⁶, após a seleção os mesmos foram exportados para o EndNote³⁷ que consiste em um programa que auxilia no gerenciamento de referências.

7.5 Extração dos dados

A extração foi realizada por dois cientistas independentes, COB e EAA, e em caso de divergências, foi solicitada a opinião de um terceiro cientista, FLTL. Os dados extraídos foram: autores, ano de publicação,

país, população, outras intervenções (além da dietética), tipo de dieta, tempo de tratamento e principais resultados relacionados aos desfechos escolhidos, foram registrados em planilhas do programa Microsoft Excel 2019.

Embora no câncer o termo iniciação seja definido como o momento no qual os genes sofrem ação dos agentes cancerígenos, promovendo alterações genéticas, em nossa revisão o termo é utilizado referindo-se ao diagnóstico da doença, sendo apresentados resultados da incidência e período de latência do câncer de próstata.

7.6 Categorização: iniciação do tumor, Crescimento, Metástase e Metabolismo

Os artigos inclusos na revisão foram classificados pelos desfechos relatados nos estudos individuais: Iniciação (período de latência), Progressão (volume tumoral e peso tumor); Metástase (avaliação de tumores distintos do tumor primário) e Metabolismo tumoral (insulina, IGF-1, níveis de PSA e testosterona) (Figura 15). A categorização do estudo nem sempre foi mutuamente exclusiva; assim, estudos que incluíam desfechos aplicáveis a mais de uma categorização foram incluídos em ambos:

Iniciação	Progressão	Metástase	Metabolismo
Período de latência	Volume tumoral Peso do tumor	Tumores distintos	Insulina IGF-1 Níveis de PSA Testosterona

Quadro 5. Descrição das variáveis do desfecho investigado.

Progressão	<i>Volume do tumor</i>	Diâmetro médio à macroscópica da peça cirúrgica
	<i>Peso do tumor</i>	Peso final do tumor; expresso em gramas
Metástase	<i>Incidência</i>	Número de caso de metástase nos pacientes
	<i>Volume do tumor</i>	Diâmetro médio do tumor metastático
	<i>Número de nódulos</i>	Número de lesões sólidas elevadas com mais de 01 cm de diâmetro
Metabolismo	<i>Níveis de PSA</i>	Quantidade de PSA (Antígeno Prostático Específico) no sangue
	<i>Insulina</i>	Quantidade sanguínea do hormônio insulina, responsável pela entrada de glicose nas células
	<i>IGF-1</i>	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

Quadro 5. Descrição das variáveis do desfecho investigado.

7.7 Avaliação de risco de viés

A avaliação do risco de viés foi realizada de forma independente por dois cientistas (COB e EAA), utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane Risk Of Bias In Randomized Trials, versão 2.0 - ROB2⁹⁰ para ensaios clínicos randomizados; a ferramenta Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I)⁹¹ para ensaios clínicos não randomizados.

7.7.1 Risco de viés de ensaios clínicos não randomizados

Para os ensaios clínicos não randomizados utilizamos o Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions⁹¹, ferramenta desenvolvida para avaliar risco de viés nas estimativas de eficácia comparativa de intervenções de estudos que não usaram randomização para alocar unidades. A ferramenta avalia os seguintes domínios de viés: viés por confundimento; viés na seleção de participantes para o estudo; viés na classificação das intervenções; viés devido desvios das intervenções pretendidas; viés devido dados ausentes; viés na medição do resultado e viés na seleção do resultado relatado. Para o julgamento

de risco de viés para o domínio de viés individual os cientistas (COB e EAA) consideraram a interpretação do quadro 2. Para o julgamento geral do risco de viés consideramos os critérios exposto no quadro 3.

Quadro 6. Julgamento de risco de viés para um domínio de viés individual (ROBINS-I)

Julgamento de risco de viés	Interpretação
<i>Baixo risco de viés</i>	O estudo é comparável a um ensaio randomizado bem realizado no que diz respeito a este domínio
<i>Risco moderado de viés</i>	O estudo é válido para um estudo não randomizado com relação a esse domínio, mas não pode ser considerado comparável a um estudo randomizado bem realizado
<i>Grave risco de viés</i>	O estudo tem alguns problemas importantes neste domínio
<i>Risco crítico de viés</i>	O estudo é muito problemático neste domínio para fornecer qualquer evidência útil sobre os efeitos da intervenção
<i>Sem informação</i>	Nenhuma informação sobre a qual basear um julgamento sobre o risco de viés

Quadro 7. Julgamento geral de risco de viés (ROBINS-I)

Julgamento de risco de viés	Critério
<i>Baixo risco de viés</i>	O estudo é considerado de baixo risco de viés para todos os domínios
<i>Risco moderado de viés</i>	O estudo é considerado de baixo ou moderado risco de viés para todos os domínios
<i>Grave risco de viés</i>	O estudo é considerado em risco grave de viés em pelo menos um domínio, mas não em risco crítico de viés em qualquer domínio
<i>Risco crítico de viés</i>	O estudo é considerado em risco crítico de viés em pelo menos um domínio

7.7.2 Risco de viés de ensaios clínicos randomizados

A aplicação do instrumento ROB2⁹⁰ foi realizada utilizando a ferramenta Excel disponível no site <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>; e tem por objetivo avaliar a validade interna, ou qualidade do estudo, analisando os seguintes domínios: 1) viés decorrente do processo de randomização; 2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas; 3) viés devido à falta de dados de resultado; 4) viés na medição do resultado; 5) viés na seleção dos resultados relatados. Para avaliação foi considerado efeito da atribuição de intervenção, a qual foi estimada por análise de intenção de tratar (ITT). O julgamento do risco geral de viés foi realizado de acordo com os critérios descritos na Tabela 3. Todas as divergências foram resolvidas por discussão entre os pesquisadores (COB e EAA).

Quadro 8. Critérios adotados para classificar o risco de viés.

Classificação	Critérios adotados
<i>Baixo risco</i>	Quando todos os domínios estão em “baixo risco”
<i>Algumas preocupações</i>	Quando um ou mais domínios têm “algumas preocupações”
<i>Alto risco</i>	Quando um ou mais domínios estão em “alto risco de viés”, ou vários domínios têm “algumas preocupações”

7.8 Meta-análise

A análise matemática de uma revisão sistemática é conhecida como metanálise³². A metanálise foi realizada após a análise da qualidade metodológica, onde foi possível verificar que os estudos eram comparáveis. A metanálise combina os resultados dos diferentes estudos para obter uma estimativa global do efeito da intervenção, possibilitando a análise da heterogeneidade³⁹. A análise estatística foi realizada utilizando o módulo Metaview do programa de Review Manager (RevMan) Versão 5.3 (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) produzido pela Colaboração Cochrane. O software foi usado para reunir os dados e derivar o efeito cumulativo da intervenção no resultado de interesse. Os

resultados foram avaliados especificamente quanto à presença de heterogeneidade usando estatística Q (significativa em $P < 0,10$). I^2 – uma medida quantitativa de heterogeneidade – foi usado para categorizar estudos em vários níveis de heterogeneidade; sendo classificada de acordo com o recomendando pela Cochrane (alto: 75–100%, substancial: 50–90%; moderado: 30–60% e baixo: 0–40%). Em sua maioria os estudos apresentaram alta heterogeneidade, portanto, o modelo de efeito randômico foi utilizado para medir o impacto da intervenção; uma vez que foi sumarizado dados de estudos realizados independentemente e que não são funcionalmente idênticos, sendo esperado, os tipos de dados que foram comparados foram contínuos, pois foi possível encontrar a média, desvio padrão e número de participantes em grupos experimentais e de controle relacionados aos efeitos das intervenções. portanto, que haja diferentes estimativas de efeito entre estudos diferentes. O viés de publicação foi avaliado por meio da inspeção visual usando o gráfico de funil.

8 RESULTADOS

8.1 Seleção de Estudos

Inicialmente, foram identificados nas três bases de dados um total de n=1725 publicações, PUBMED n =452, WoS n=275 e Scopus n=998, antes da triagem foram excluídas as publicações duplicadas n =172. Foram recuperados para triagem um total de n=1556 publicações, onde foi realizada a leitura de títulos e resumos, neste momento foram excluídos n=1396 publicações por não atenderem aos critérios de inclusão: Fora do tema: n=1123, artigos de revisão n=267, outros idiomas n=3, publicações indisponíveis n=3, restando para leitura completa n=127 publicações. Dos quais, após leitura completa, 54 foram excluídos pelos seguintes motivos: resumos publicados em anais/simpósios/conferências (n= 10); revisão (n=5); apresentavam foco na investigação de alimento/nutriente específico (n=17); sem desfecho desejado (n=3); sem descrição da dieta (n=4); foco na influência da atividade física no tumor (n=5); foco em medicamento ou outra substância (n=4); ausência de câncer de próstata (n=4); ausência de dieta (n=1); ausência de grupo controle (n=1). Por fim, foram incluídos nesta revisão 10 estudos clínicos. O fluxograma do processo de seleção do estudo é apresentado na Figura 16.

As publicações de ensaios clínicos, apresentam como intervenção a restrição calórica (70%, n=07), dieta hiperlipídica (10%, n=01) e restrição de carboidrato (10%, n=01), jejum (20%, n=02).

Fluxograma PRISMA

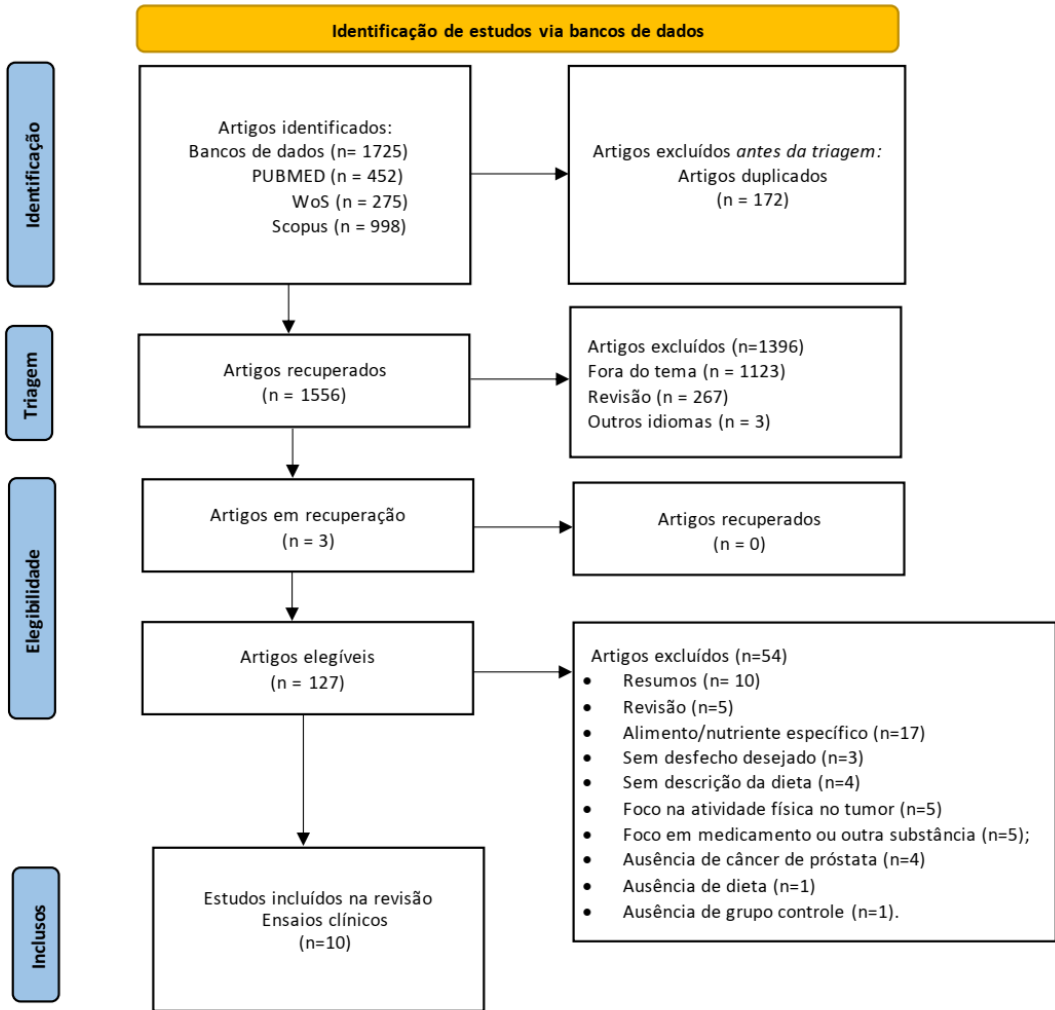


Figura 16: Fluxograma de PRISMA

8.2 Características dos Estudos

A tabela 21 apresenta as características gerais dos ensaios clínicos conduzidos nos EUA, Reino Unido, Suécia e Holanda e publicados entre 2001 e 2019. Esses estudos foram compostos por homens com câncer de próstata, com tamanhos amostrais variando de 10 a 1230 pessoas, totalizando 1503 pacientes (três estudos não apresentou o tamanho amostral^{105,107,112}; A idade média desses pacientes oscilou entre 35 e 73 anos. Em 8 estudos, a dieta com restrição calórica foi a intervenção utilizada^{103-109,110}; enquanto outros investigaram o efeito do jejum de 6 horas¹¹¹ da dieta cetogênica e da dieta hiperlipídica¹¹². A duração dessas intervenções dietéticas variou de 4 semanas a 4 anos, sendo que um estudo não relatou sua duração¹¹².

Em seguida, serão apresentados os resultados dessas intervenções dietéticas sobre o início, progresso e metástase do câncer de próstata. As tabelas serão categorizadas por tipo de intervenção dietética (restrição calórica, dieta cetogênica, restrição de carboidrato e dieta hiperlipídica) e por desfecho investigado (início, progresso, metástase). Dessa forma, um mesmo estudo poderá ser incluído em diferentes tabelas caso aborde mais de um desfecho relevante para a revisão.

Tabela 21. Características gerais dos ensaios clínicos.

Autor Ano	Ref.	Desenho do estudo	País	Participantes		Intervenção						
				Tipo de tumor	N	Idade média (anos)	Intervençã o dietética	Método mensuração dieta	Avaliação do metabolism o/ marcador tumoral	Tipo intervenção	Duração	Perdas
Saxe <i>et al</i> ; 2001	[103]	ECNR	EUA	CaP	10	62	RC+Redução do Estresse	7-Day Dietary Recall	Níveis de PSA	Dietética / Cirurgia	16 semanas	-
Shike <i>et al</i> ; 2002	[104]	ECR	EUA	CaP	1230	35	RC+ alto teor de fibras alto consumo de frutas e vegetais	Questionário de frequência alimentar do National Cancer Institute (FFQ)	Níveis de PSA	Dietética	4 anos	120
Bourke <i>et al</i> , 2008	[105]	ECNR	Reino Unido	CaP	50	64	RC	Questionário ingestão de macronutrientes Software NetWisp 3.0	Níveis de PSA	Dietética / Terapia Privação Androgênio	6 meses	22
Landberg <i>et al</i> ; 2010	[106]	ECNR	Suécia	CaP	24	44,8	RP: dieta rica grãos integrais e produtos de farelo WP: Grãos de trigo refinado com celulose	Questionário de frequência alimentar	Níveis de PSA e Insulina	Dietética	6 semanas	7

Aronson <i>et al</i> , 2010	[107]	ECNR	EUA	CaP	18	64.7	RC, WD	Questionário de frequência alimentar Fred Hutchinson Cancer Research Center	Níveis de PSA e IGF1	Dietética	4 semanas	2
Demark-Wahnefried <i>et al</i> , 2017	[108]	ECNR	EUA	CaP	40	≥19	RC	Recordatório alimentar de dois dias	Níveis de PSA, testosterona e Insulina	Dietética / Cirurgia	7 semanas	6
Henning <i>et al</i> ; 2017	[109]	ECNR	EUA	CaP	34	≥62	RC	Recordatório alimentar de 3 dias	Níveis de PSA, testosterona e Insulina	Dietética / Cirurgia	4 a 14 semanas	10
Szmulewicz <i>et al</i> ; 2018	[110]	ECNR	EUA	CaP	72	74	Jejum e RC	N/I	Níveis de PSA, testosterona	Dietética / Quimioterapia	12 semanas	4
Wondergem <i>et al</i> ; 2018	[111]	ECNR	Holanda	CaP	100	73	Jejum	Jejum 6 horas	Níveis de PSA	Dietética / Quimioterapia	6 horas	2
Freedland <i>et al</i> , 2019	[112]	ECNR	EUA	CaP	42	66	RCHO e HCHO	Recordatório alimentar de 3 dias	Níveis de PSA	Dietética / Privação Androgênio	24 semanas	13

Legenda: Ref.: referência; ECR: ensaio clínico randomizado; CaP: câncer de próstata; RC: restrição calórica; PSA: Antígeno Prostático Específico; ECNR: ensaio clínico não randomizado; N/I: Não informado; WD: Dieta ocidental; RCHO: Restrição de carboidratos; HCHO: Alto teor de carboidratos.

8.3 Efeitos das intervenções dietéticas em homens com câncer de próstata

Nesta revisão, incluiu-se 10 artigos que investigaram os efeitos das dietas com restrição calórica, dieta ocidental, jejum intermitente, dieta com baixo e alto teor de carboidratos em homens com câncer de próstata. Destes, sete apresentaram RC como intervenção, sendo que apenas um estudo não especificou a porcentagem calórica restrita¹⁰³. Utilizou-se 20% de kcal e um alto teor de fibras (18 g/1000 kcal), frutas e vegetais (cinco a oito porções por dia)¹⁰⁴. Dietas ricas em grãos integrais e moderou o consumo de álcool¹⁰⁶. Como também se utilizou 15% de kcal de gordura, 30% de kcal de proteína (35 g de proteína de soja/dia) e 55% de kcal de carboidratos, além de 35 g de fibra/dia, tanto na RC quanto na WP. Como intervenção utilizou-se 1039 Kcal/dia de gordura, 113 g de carboidratos, 46 g de proteína¹⁰⁸. E uma dieta padrão com 1500 Kcal/dia e uma RC com 1200 Kcal/dia¹⁰⁹. E na RC café da manhã convencional evitando alimentos fritos e com salsicha e bacon¹¹⁰. Avaliou-se o jejum intermitente de 8 horas¹¹¹, e a dieta com RCHO quanto a HCHO por 2 anos¹¹². Como a influência dessas dietas nos parâmetros relacionados ao metabolismo e qualidade de vida dos pacientes, bem como na progressão do tumor (tabela 22).

As intervenções dietéticas resultaram na redução dos níveis séricos de insulina^{106,108,109}. No entanto, a intervenção dietética, que incluía a restrição calórica promoveu a elevação do IGF-1¹⁰⁷. Ensaios clínicos realizados não avaliaram os níveis de insulina, IGF-1, testosterona e leptina dados importantes para avaliar progressão de CaP^{103,104,111,112}.

Em relação à análise da leptina, não obtiveram resultados significativos após a dietoterapia^{108,109}. Estudos que avaliaram os níveis de testosterona, apenas um obteve efeito significativo na redução da testosterona¹¹⁰. Ao avaliar os níveis de IL-6 não houve efeito significativo após as intervenções¹⁰⁹.

Todas as publicações avaliaram os níveis de PSA após a intervenção. Obteve-se resultados significativos na redução de seus níveis séricos através da restrição calórica na dietoterapia^{103,106,107}. Por outro lado, estudos não obtiveram resultados significativos sobre os níveis de PSA com a mesma intervenção^{104,108,109,110}.

Por fim, a progressão tumoral foi avaliada em dois ensaios clínicos randomizados, que não constatou diferença significativa relacionada à progressão do tumor de próstata^{108,109}.

Tabela 22. Efeitos da intervenção dietética em homens com câncer de próstata.

Autor Ano	Ref.	Dieta	Descrição da intervenção dietética	Desfechos observados	
				Metabolismo	Progressão
Saxe et al; 2001	[103]	RC	Não informado	↔	PSA ↓
Shike et al; 2002	[104]	RC	RC: 20% kcal, alto teor de fibras (18 g/1000 kcal) e alto consumo de frutas e vegetais (cinco a oito porções por dia)	↔	PSA ↔
Landberg et al; 2010	[106]	RP e WP	RP: dieta rica grãos integrais de centeio e produtos de farelo WP: Grãos de trigo refinado com celulose	↓ insulina em RP	PSA ↓ após 2 semanas de RP
Liang et al, 2016	[107]	RC e WD	RC: 15% kcal gordura, 3015 kcal proteína (35 g proteína de soja/dia e 55% de kcal CHO (35 g de fibra/dia). WD: 40% kcal gordura, 30% kcal proteína sem suplementação de soja e 30% kcal de CHO (10 g de fibra/dia)	↑ IGF-1 em WD	PSA ↓ RC
Demark-Wahnefried et al, 2017	[108]	DC e RC	Dieta controle: 1543 Kcal/dia, gordura: 69g, CHO: 151g proteína: 67g RC: 1039 Kcal/dia gordura: 44g, CHO: 113g, proteína: 46g	↔ testosterona ↓ Insulina ↔ leptina	PSA ↑ e progressão tumoral ↔
Henning et al; 2018	[109]	DC e RC	Dieta controle: 1500 Kcal/dia RC: 1200 Kcal/dia	↔ testosterona, IGF-1, IL-6 e Leptina ↓ Insulina	PSA ↔ e progressão tumoral ↔
Szmulewitz et al; 2018	[110]	Jejum e RC	AA 1.000 mg+jejum e 250 mg+RC Jejum 8h e RC: café da manhã convencional, evitar salsicha, bacon, alimentos fritos	↓ testosterona	PSA ↔
Wondergem et al; 2018	[111]	Jejum	Jejum de 6 horas	↔	PSA ↔

8.4 RISCO DE VIÉS

8.4.1 Risco de viés dos ensaios clínicos

No que se refere aos dez ensaios clínicos elegíveis para essa revisão, apenas um trata-se de ensaio clínico randomizado. O risco de viés do estudo individual é mostrado na tabela 23. No ensaio clínico randomizado está descrito adequadamente o método de randomização dos participantes; relata não haver desvios das intervenções pretendidas; apresenta baixo risco de viés devido falta de dados de resultados e baixo risco de viés na seleção dos resultados relatados. Em relação à avaliação geral do risco de viés, é possível observar que os domínios D1, D2, D3 e D5 apresentam 100% baixo risco de viés; (figura 17).

Tabela 23. Avaliação risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ROB2)

Autor ano	Ref.	D1	D2	D3	D4	D5	Risco Global de viés
Shike et al; 2002	[104]	●	●	●	●	●	●

Legenda: D1: Viés decorrente do processo de randomização; D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D3: Viés devido à falta de dados de resultado; D4: Viés na medição do resultado; D5: Viés na seleção dos resultados relatados. ● Baixo risco de viés; ● Algumas preocupações de viés; ● Alto risco de viés

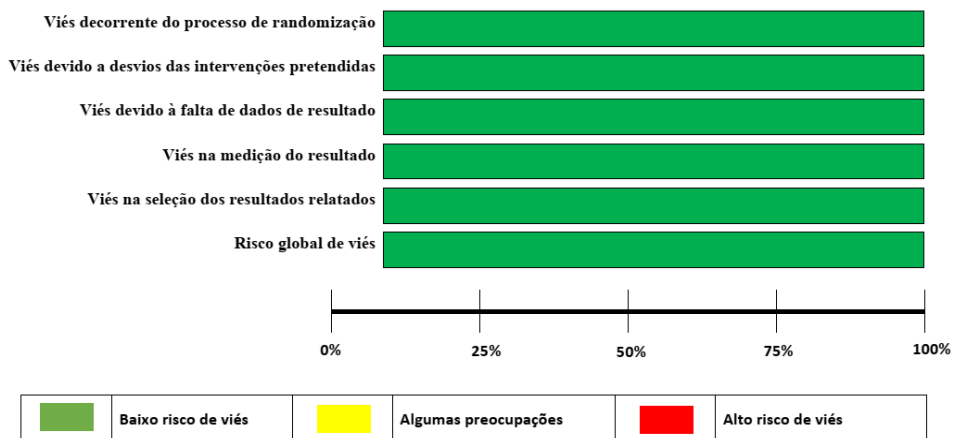


Figura 17. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ROB2).

A tabela 24 apresenta avaliação individual do risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados. Os 9 ensaios inclusos apresentam: 100% Viés por confundimento; 85% Viés devido à seleção dos participantes; 100% Viés na classificação das intervenções; 100% Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; 85% Viés por falta de dados; 85% Viés na mensuração de desfechos Viés na seleção do resultado relatado; 100% Risco global de viés baixo risco de viés para os sete domínios avaliados na ferramenta ROBINS-I. Diante avaliação global do risco de viés, os ensaios clínicos não randomizados apresentam 100% baixo risco de viés (figura 18).

Tabela 24. Avaliação risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ROB2)

Autor ano	Ref.	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Risco Global de viés
Saxe et al; 2001	[103]	•	•	•	•	•	•	•	•
Bourke et al, 2008	[105]	•	•	•	•	•	•	•	•
Landberg et al; 2010	[106]	•	•	•	•	•	•	•	•
Aronson et al, 2010	[107]	•	•	•	•	•	•	•	•
Demark-Wahnefried et al, 2017	[108]	•	•	•	•	•	•	•	•
Henning et al; 2017	[109]	•	•	•	•	•	•	•	•
Szmulewitz et al; 2018	[110]	•	•	•	•	•	•	•	•
Wong et al; 2018	[111]	•	•	•	•	•	•	•	•

Freedland et al, 2019 [112]



Legenda: D1: viés por confundimento; D2: viés devido à seleção dos participantes; D3: viés na classificação das intervenções; D4: viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D5: viés por falta de dados; D6: viés na mensuração dos desfechos; D7: viés na seleção do resultado relatado. ● Baixo risco de viés; ● Risco moderado de viés; ● Grave risco de viés; ● Risco crítico de viés

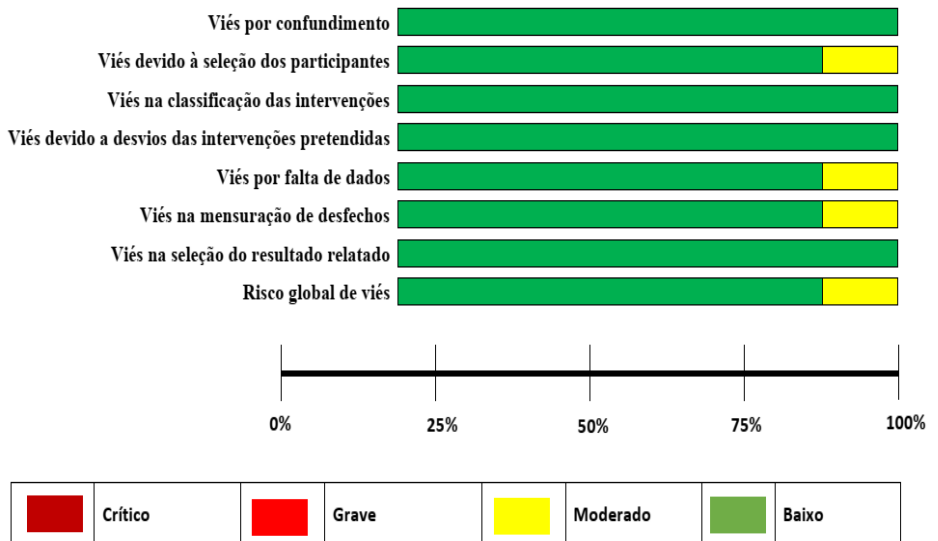


Figura 18. Avaliação geral do risco de viés dos ensaios clínicos não randomizados (ROBINS-I).

8.5 Metanálise

8.5.1 Estudos clínicos

Ao avaliar os estudos clínicos incluídos nessa revisão foi possível realizar a análise estatística de 4 publicações (Szmulewitz 2018, Demark-Wahnefried et al. 2017, Henning 2017, Landberg 2010.), estes estudos realizaram como intervenção a dieta com restrição calórica em comparação ao grupo controle, e os parametros analisados foram o efeito dessa intervenção sobre os níveis séricos de antígeno prostático

específico, de testosterona e insulina em homens com câncer de próstata.

A seguir é apresentado o forest plot na figura 19, que representa graficamente o resultado da metanálise que avalia o efeito da dieta com restrição calórica sobre os níveis de PSA em homens com câncer de próstata em comparação com o grupo controle. A diferença de média padronizada e o intervalo de confiança foi de 95%. Foram incluídos na metanálise 4 estudos com pesos em porcentagens diferentes, os quais apresentaram heterogeneidade ($I^2=0\%$), e foi adotado modelo de efeito aleatório. A diferença de média padronizada combinada (CI 95%) e a estimativa do tamanho do efeito global foi de -0.05 (-0.27, 0.17). Não houve diferença estatisticamente significativa da intervenção com RC entre os grupos ($P=0.68$), com o losango ou diamante ultrapassando a linha central do gráfico. O resultado da análise de risco de viés indica baixo risco de viés; com baixo potencial de viés de publicação identificado pelo funnel plot simétrico, com estudos maiores e precisos com características de tamanho do efeito verdadeiro (Apêndice N).

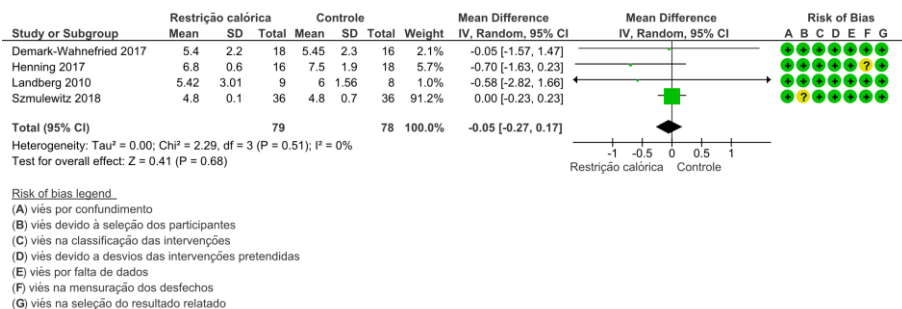


Fig. 19: Forest plot níveis de PSA em homens com câncer de próstata submetidos à dieta com restrição calórica.

A seguir é apresentado o forest plot na figura 20, que representa graficamente o resultado da metanálise que avalia o efeito da dieta com restrição calórica sobre os níveis de insulina em homens com câncer de próstata em comparação com o grupo controle. A diferença de média padronizada e o intervalo de confiança foi de 95%. Foram incluídos na metanálise 3 estudos com pesos em porcentagens em sua maioria similares, os quais apresentaram heterogeneidade ($I^2=92\%$), e foi

adotado modelo de efeito aleatório. A diferença de média padronizada combinada (CI 95%) e a estimativa do tamanho do efeito global foi de -5.29 (-6.48, -4.10). Houve diferença estatisticamente significativa da intervenção com RC entre os grupos ($P < 0.00001$), com o losango ou diamante não tocando a linha central do gráfico. O resultado da análise de risco de viés indica baixo risco de viés; com baixo potencial de viés de publicação identificado pelo funnel plot simétrico, com estudos maiores e precisos com características de tamanho do efeito verdadeiro (Apêndice O).

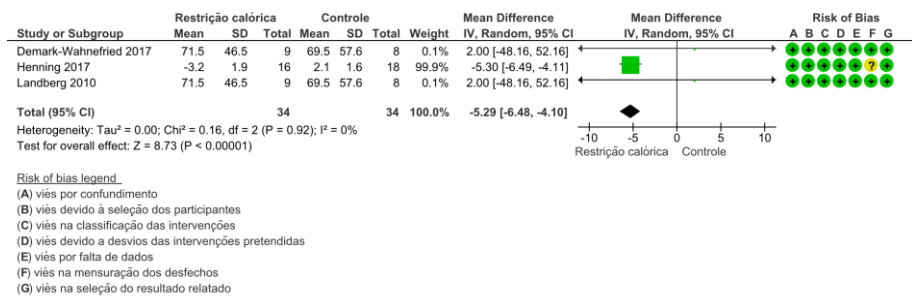


Fig. 20: Forest plot dos níveis de insulina em homens com câncer de próstata submetidos à dieta com restrição calórica.

A seguir é apresentado o forest plot na figura 21, que representa graficamente o resultado da metanálise que avalia o efeito da dieta com restrição calórica sobre os níveis de testosterona em homens com câncer de próstata em comparação com o grupo controle. A diferença de média padronizada e o intervalo de confiança foi de 95%. Foram incluídos na metanálise 3 estudos com pesos em porcentagens similares, os quais apresentaram heterogeneidade ($I^2=96\%$), e foi adotado modelo de efeito aleatório. A diferença de média padronizada combinada (CI 95%) e a estimativa do tamanho do efeito global foi de 18.24 (-9.49, 45.97). Não houve diferença estatisticamente significativa da intervenção com RC entre os grupos ($P=0.20$), com o losango ou diamante ultrapassando a linha central do gráfico. O resultado da análise de risco de viés indica baixo risco de viés; com baixo potencial de viés de publicação identificado pelo funnel plot simétrico, com estudos maiores e precisos com características de tamanho do efeito verdadeiro (Apêndice P).

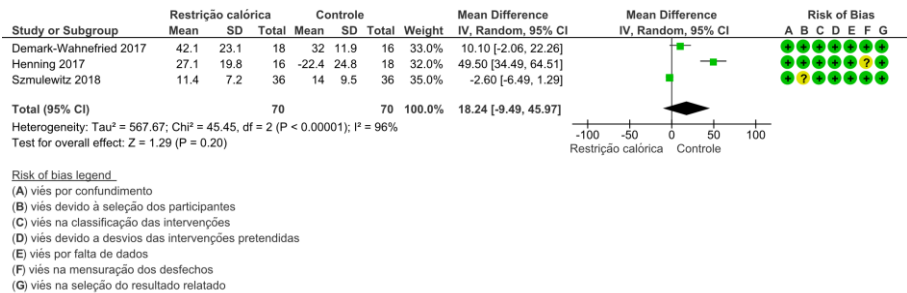


Fig. 21: Forest plot dos níveis de testosterona em homens com câncer de próstata submetidos à dieta com restrição calórica.

9 DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos, descobrimos que a dieta com restrição calórica pode desempenhar um papel significativo na prevenção e tratamento do câncer de próstata avançado e metastático. Isso porque, essa dieta melhora a sensibilidade à insulina, reduz a inflamação e altera biomarcadores moleculares associados a diversos oncogenes e genes supressores de tumores, o que resulta na desaceleração do crescimento tumoral, como p53, KAI1 e E-caderina, pode ser importante na carcinogênese da próstata; alterações de KAI1 (conhecido como um gene supressor de metástase) e p53 são mais prováveis de serem associadas com os eventos tardios no desenvolvimento de cânceres de próstata (Wang e Wong, 1997).

A dieta com alto teor de gordura e baixo teor de carboidratos pode reduzir significativamente os níveis de CtBP1, uma proteína importante para a tumorigênese, sugerindo que a supressão de CtBP1 pode retardar o crescimento do tumor¹⁰⁰.

Embora a terapia de privação de andrógenos seja eficaz no tratamento do câncer de próstata, ela pode levar a distúrbios metabólicos que aumentam o risco de diabetes e doenças cardiovasculares. No entanto, estudos mostram que uma intervenção usando dieta cetogênica pode ser benéfica⁹³. Essa intervenção demonstrou perda de peso e melhor sensibilidade à insulina em homens com câncer de próstata avançado e metastático, além de redução da inflamação e alteração de biomarcadores moleculares ligados a uma variedade de oncogenes e genes supressores de tumor⁴⁷.

Outros estudos mostram que dietas com baixo teor de carboidratos levam a um crescimento tumoral mais lento em humanos e camundongos, enquanto causam perda de peso. Além disso, uma dieta pobre em carboidratos combinada com celecoxib, um antagonista de COX-2, foi capaz de inibir significativamente a metástase em modelos de câncer de pulmão e próstata, o que sugere que a dieta pode ter um papel significativo na carcinogênese da próstata e na progressão da metástase¹⁰¹.

A sobrevivência e a proliferação das células cancerígenas prostáticas dependem do andrógeno, e os tratamentos para suprimir o ADT com hormônio luteinizante são eficazes temporariamente¹⁰¹. No

entanto, uma remissão temporária resulta em uma recorrência de um tipo de câncer de próstata chamado "resistente à castração" (CRPC), que pode exigir fontes alternativas de androgênio ou esteroidogênese intratumoral recém-formada. Após a castração inicial, o CRPC envolve a reativação de vias dependentes de androgênio via receptor de androgênio, que inclui um aumento constante nas concentrações séricas do PSA regulado por androgênio¹⁰².

A IL-6 é uma molécula inflamatória que está envolvida no desenvolvimento e progressão do CaP. Estudos têm demonstrado que o aumento dos níveis circulantes de IL-6 estimula a proteína STAT3, que é necessária para a proliferação, sobrevivência e diferenciação das células do CaP, bem como para a evasão imune. Esses processos impactam adversamente as respostas imunológicas celulares e inatas, tornando as células do CaP menos suscetíveis à destruição pelo sistema imunológico. Além disso, os sistemas de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) também desempenham um papel importante na progressão do câncer, incluindo o CaP, por meio do controle da proliferação celular, apoptose e tumorigênese⁶¹.

A progressão do câncer é estimulada pela dieta hiperlipídica, IGF-1 e ambiente pró-inflamatório nas células prostáticas. Além disso, o câncer de próstata metastático avançado geralmente apresenta uma cascata de sinalização disfuncional para a protease induzida pelo mitógeno Ras-Raf-MEK-ERK. Sugerimos também que a deleção de PTEN contribui para as mutações oncogênicas K-Ras p.Gly12Asp ou B-Raf p.Val600Glu, que estimulam a sinalização MAPK na evolução do câncer de próstata metastático em GEMMs^{26,87,88}.

Estudos clínicos determinaram os efeitos das intervenções dietéticas na redução do PSA, um marcador de câncer de próstata. Estes estudos mostraram que a dieta com restrição calórica, rica em fibras, frutas e vegetais, promoveu perda de peso significativa sem afetar os níveis de PSA⁷¹. Além disso, outros estudos comparativos mostraram que intervenções dietéticas, como a redução da ingestão de gordura saturada e carboidratos refinados, bem como o aumento da ingestão de fibras e o uso moderado de álcool, não tiveram efeito estatisticamente significativo na progressão do câncer de próstata. No entanto, intervenções dietéticas ricas em centeio e farelo, com restrição calórica

de 15% em relação ao consumo de gordura, proteína e carboidratos, reduziram significativamente os níveis de PSA, insulina e IGF-1^{92,95}.

Com base nas evidências apresentadas em nosso estudo, podemos afirmar que dietas restritivas apresentam um efeito significativo no metabolismo tumoral e nos marcadores relacionados ao câncer de próstata. Os resultados da metanálise foram estatisticamente satisfatórios, apesar das limitações devido à heterogeneidade dos desfechos dos artigos examinados, o que dificultou comparações mais precisas.

Embora essas limitações possam ter afetado nossa execução da metanálise, a conclusão geral é que as intervenções dietéticas podem ser eficazes na prevenção e tratamento do câncer de próstata. É importante ressaltar que precisamos realizar mais pesquisas para aprofundar nossos conhecimentos sobre as intervenções dietéticas e sua eficácia em diferentes estágios da doença, além de estudos que possam identificar as melhores estratégias de intervenção para cada caso específico.

10 PERSPECTIVA TRANSLACIONAL

Nossa pesquisa buscou entender como intervenções dietéticas em estudos pré-clínicos e clínicos podem beneficiar pacientes com câncer de próstata, com o objetivo final de aplicação clínica. Descobrimos que a restrição calórica, o jejum, a dieta cetogênica, a restrição de carboidratos e uma dieta rica em gordura tiveram efeitos distintos no desenvolvimento de tumores prostáticos. Notavelmente, a restrição calórica e a dieta cetogênica demonstraram resultados promissores ao diminuir a incidência, taxa de crescimento e metástase do câncer de próstata, enquanto uma dieta rica em gordura aumentou o risco da doença.

Em investigações sobre câncer de próstata, a dieta cetogênica melhorou a sensibilidade à insulina em homens submetidos à terapia de privação androgênica para câncer de próstata avançado e metastático. Além disso, essa abordagem nutricional demonstrou potencial para reduzir a inflamação e modular biomarcadores moleculares associados a oncogenes e genes supressores do câncer de próstata. Essas descobertas fornecem uma base sólida para a implementação clínica dessa abordagem nutricional como uma estratégia de tratamento complementar para o câncer de próstata.

Na prevenção do câncer de próstata, também foi enfatizada a importância de uma dieta equilibrada com ingestão calórica adequada. De acordo com estudos, uma dieta equilibrada com restrição calórica, baixa ingestão de gordura saturada e alto consumo de frutas, vegetais e fibras pode reduzir significativamente os níveis de PSA, um importante marcador de câncer de próstata. Essa abordagem dietética, quando combinada com atividades físicas e mentais complementares, pode proporcionar benefícios significativos na prevenção e tratamento do câncer de próstata aos pacientes.

No entanto, é importante ressaltar que, embora os resultados de estudos pré-clínicos e clínicos sejam encorajadores, mais pesquisas e ensaios clínicos em humanos são necessários para confirmar a eficácia e segurança dessas intervenções dietéticas. A tradução dessas descobertas para a prática clínica requer considerações minuciosas, como a individualização do tratamento, monitoramento adequado dos pacientes e a participação de uma equipe multidisciplinar de

profissionais de saúde.

Em conclusão, intervenções dietéticas como restrição calórica, dieta cetogênica e uma dieta equilibrada têm potencial para serem incorporadas à prática clínica como estratégias complementares de tratamento e prevenção do câncer de próstata. Pesquisas translacionais e clínicas contínuas são necessárias para obter evidências mais robustas e definir diretrizes claras para sua aplicação segura e eficaz no cuidado dos pacientes.

11 CONCLUSÃO

No geral, destaca-se o potencial das mudanças alimentares no manejo do câncer de próstata. Os resultados mostram que a restrição calórica, em combinação com outras intervenções dietéticas, pode ter um efeito significativo na redução do risco, progressão e metástase do câncer de próstata em modelos animais.

No entanto, são necessários estudos em larga escala e padronizados em homens com câncer de próstata. Avaliar a eficácia dessas intervenções dietéticas na prática clínica requer definição clara de critérios e uniformidade na duração das intervenções. Além disso, pesquisas futuras na próstata têm grande potencial para o aprimoramento de biomarcadores histopatológicos para prognóstico e resposta a medidas terapêuticas e preventivas.

Ensaio clínico têm demonstrado que incluir terapias nutricionais como parte do padrão de cuidados para pacientes com câncer de próstata melhora os resultados terapêuticos e a qualidade de vida. Para fornecer evidências mais robustas e orientar as melhores práticas na implementação dessas intervenções nutricionais no cuidado do câncer de próstata, são necessárias mais pesquisas translacionais e clínicas.

APÊNDICES

APÊNDICE A. Avaliação individual do viés de qualidade dos ensaios pré-clínicos com restrição calórica (SYRCLE).

Viés de qualidade individual estudos incluídos com resultados dos efeitos da restrição calórica no câncer de mama

Autor/ Ano	Ref.	Geração de sequência	Característi ca base	Ocultação de alocação	Alojament o aleatório	Cegueira (desempenh o)	Avaliaçã o resultad o aleatório	Cegueira (detecçã o)	Dados de resultados incomplet os	Relatór io de resulta do seletiv o	Outras fontes de viés
Pollard et al; 1986	[01]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Wang et al; 1995	[02]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Connolly et al; 1997	[03]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Aronson et al; 1999	[04]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Leung et al; 2002	[08]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Suttie et al; 2003	[09]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Suttie et al; 2005	[12]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Kandori et al; 2005	[13]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Liao et al; 2006	[15]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Mccormick et al; 2007	[16]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Narita et al; 2008	[18]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Kobayashi et al; 2008	[19]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Bonorden et al; 2009	[20]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Mavropoulos et al; 2009	[21]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Lloyd et al; 2010	[23]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Llaverias et al; 2010	[24]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Blando et al; 2011	[26]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Davis et al; 2012	[28]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Bonorden et al; 2012	[29]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Galet et al; 2013	[33]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Huang et al, 2016	[44]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Sarmento et al; 2017	[50]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Kim et al, 2017	[51]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Tamarindo et al; 2020	[63]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

APÊNDICE B. Avaliação individual do viés de qualidade dos ensaios pré-clínicos com dieta cetogênica (SYRCLE).

Viés de qualidade individual estudos incluídos com resultados dos efeitos da restrição calórica no câncer de mama

Autor Ano	Ref. .	Geraçã o de sequên cia	Característi ca base	Ocultação de alocação	Alojament o aleatório	Cegueira (desempenh o)	Avaliaçã o resultad o aleatório	Cegueira (detecçã o)	Dados de resultados incomplet os	Relatór io de resulta do seletiv o	Outra s fonte s de viés
Mavropoulos et al; 2009	[21]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Allot et al, 2017	[47]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

APÊNDICE C. Avaliação individual do viés de qualidade dos ensaios pré-clínicos com restrição de carboidrato (SYRCLE).

Viés de qualidade individual estudos inclusos com resultados dos efeitos da restrição calórica no câncer de mama

Autor Ano	Ref. .	Geraçã o de seqüên cia	Característi ca base	Ocultação de alocação	Alojament o aleatório	Cegueira (desempenh o)	Avaliaçã o resultad o aleatório	Cegueira (detecçã o)	Dados de resultados incomplet os	Relatório de resultado seletivo	Outra s fonte s de viés
Liao et al; 2006	[15]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Venkateswaran et al; 2007	[17]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Ho et al; 2011	[25]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Huang et al; 2012	[31]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Fokidis et al; 2015	[40]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

APÊNDICE D. Avaliação individual do viés de qualidade dos ensaios pré-clínicos com dieta hiperlipídica (SYRCLE).

Viés de qualidade individual estudos incluídos com resultados dos efeitos da restrição calórica no câncer de mama

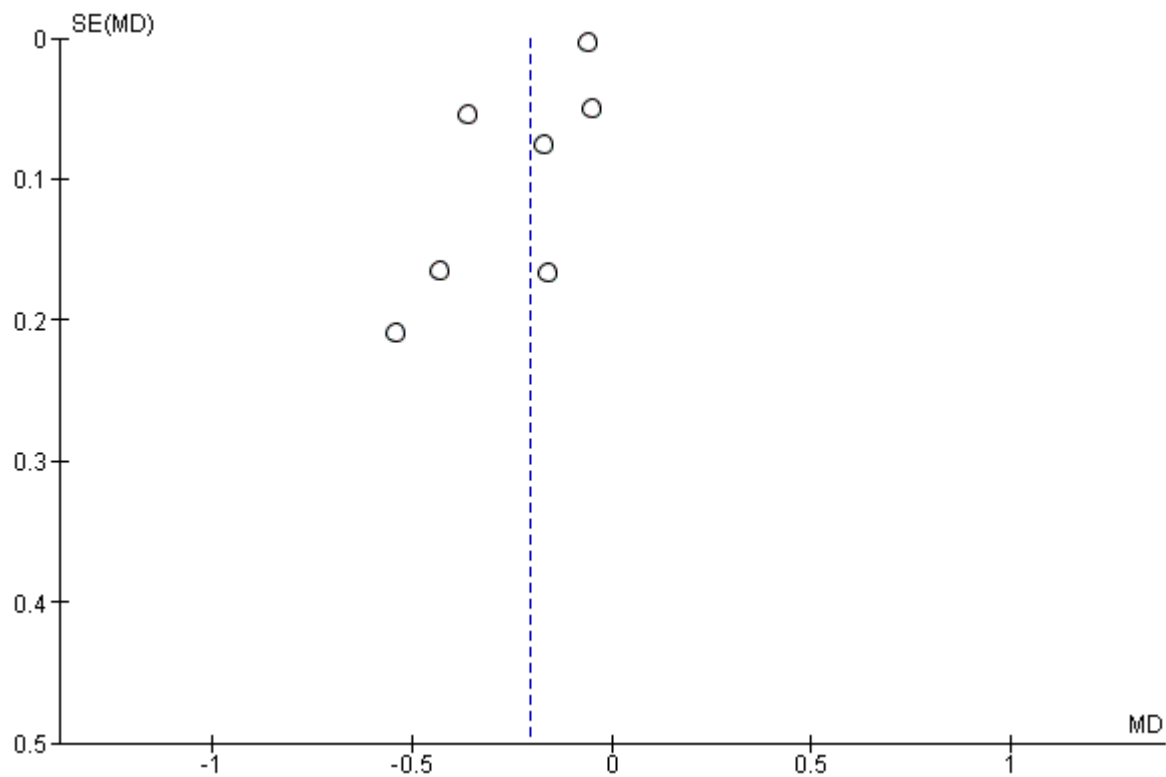
Autor/ Ano	Ref.	Geração de sequência	Característica base	Ocultação de alocação	Alojamento aleatório	Cegueira (desempenho)	Avaliação resultado aleatório	Cegueira (detecção)	Dados de resultados incompletos	Relatório de resultado seletivo	Outras fontes de viés
Pollard et al; 1986	[01]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Connolly et al; 1997	[03]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Aronson et al; 1999	[04]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Fleshner et al; 1999	[05]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Leung et al; 2002	[08]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Homma et al; 2004	[11]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Narita et al; 2008	[18]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Kobayashi et al; 2008	[19]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Mavropoulos et al; 2009	[21]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Lloyd et al; 2010	[23]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Llaverias et al; 2010	[24]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Davis et al; 2012	[28]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Bonorden et al; 2012	[29]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Huang et al; 2012	[31]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Pommier et al; 2013	[32]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Vandersluis et al; 2013	[34]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Moiola et al; 2014	[35]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Chang et al, 2014	[36]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Xu et al; 2014	[39]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Liu et al; 2015	[41]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Xu et al; 2015	[42]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Cho et al; 2015	[43]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Huang et al, 2016	[44]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Nara et al; 2016	[46]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

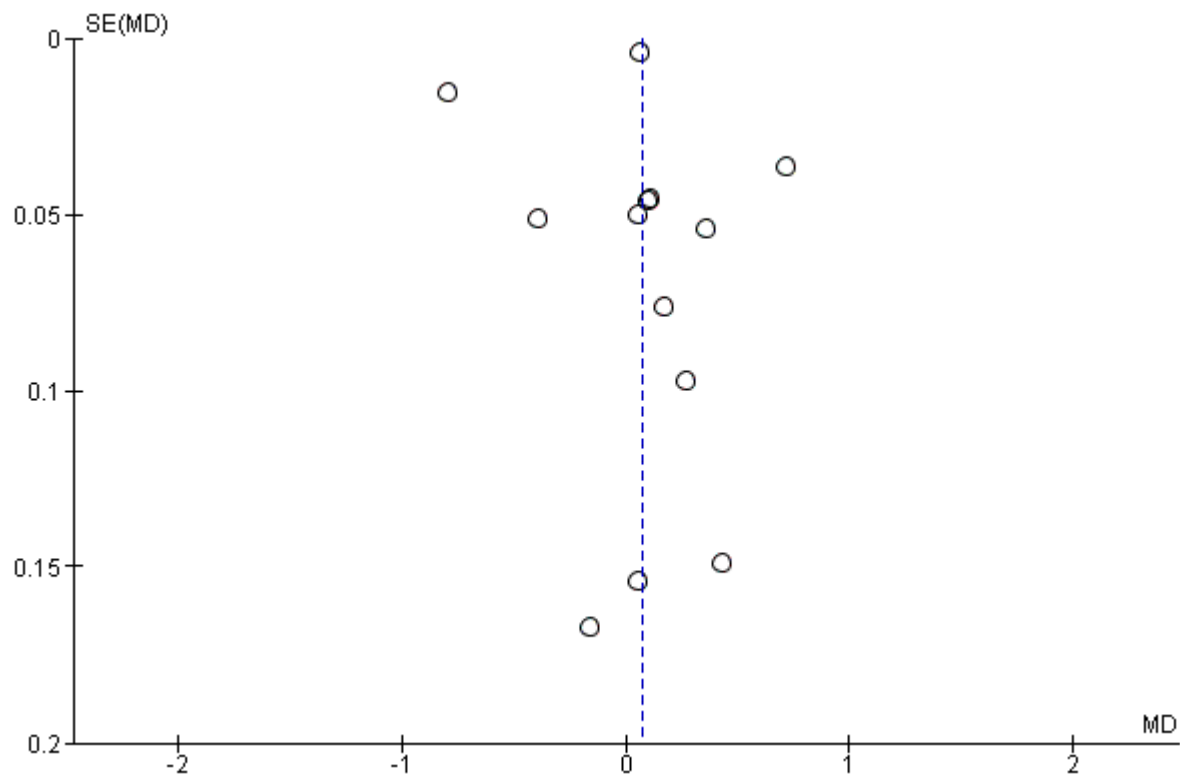
Maugham et al; 2017	[48]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Hayashi et al, 2017	[49]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Sarmiento et al; 2017	[50]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Kim et al, 2017	[51]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Chen et al, 2018	[52]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Hu et al, 2018	[53]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Allott et al, 2018	[54]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Hayashi et al; 2018(a)	[55]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Hayashi et al; 2018(b)	[56]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Hu et al; 2018	[57]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Liu et al; 2019	[58]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Kwan et al; 2019	[59]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Wu et al; 2020	[60]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Tsai et al; 2020	[61]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Joshi et al; 2020	[62]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Tamarindo et al; 2020	[63]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

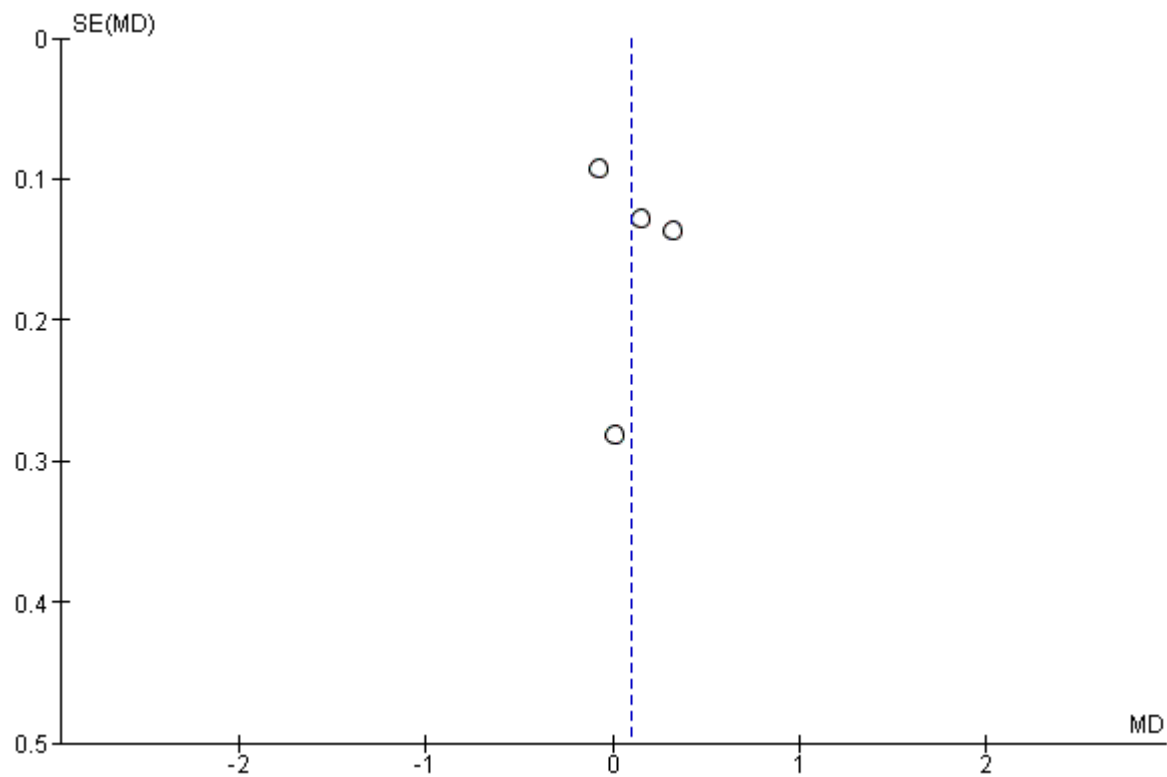
APÊNDICE E: Funnel plot progressão de câncer de próstata em animais em dieta com restrição calórica.



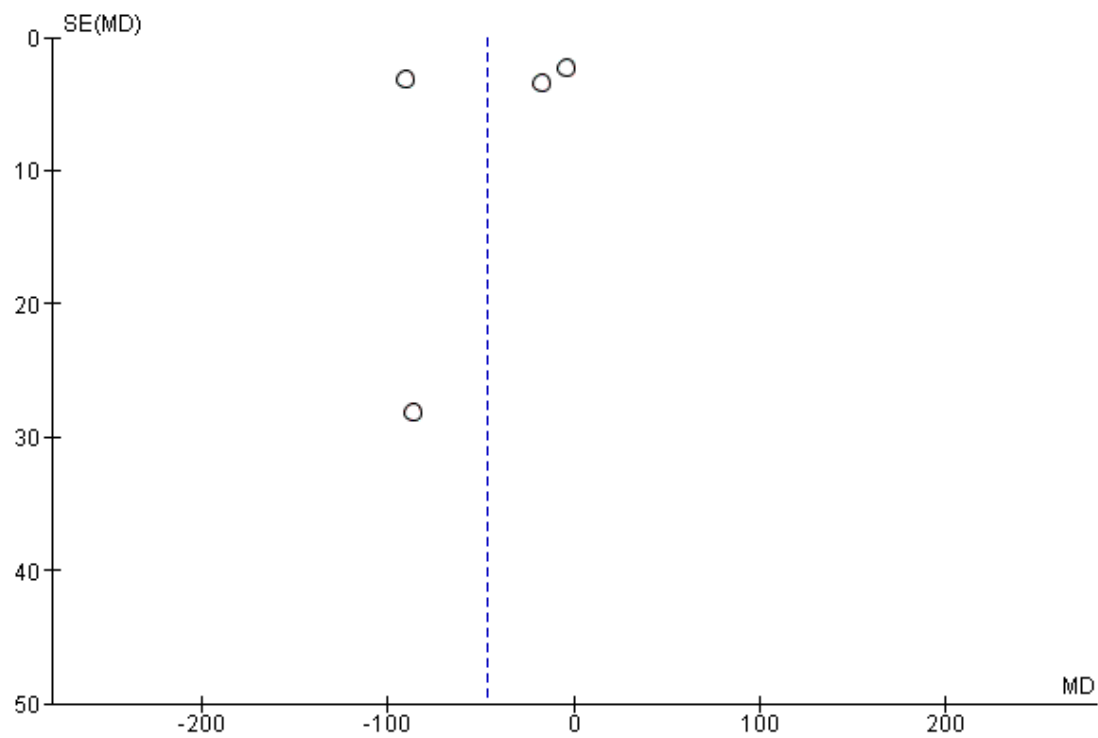
APÊNDICE F: Funnel plot progressão de câncer de próstata em animais em dieta hiperlipídica.



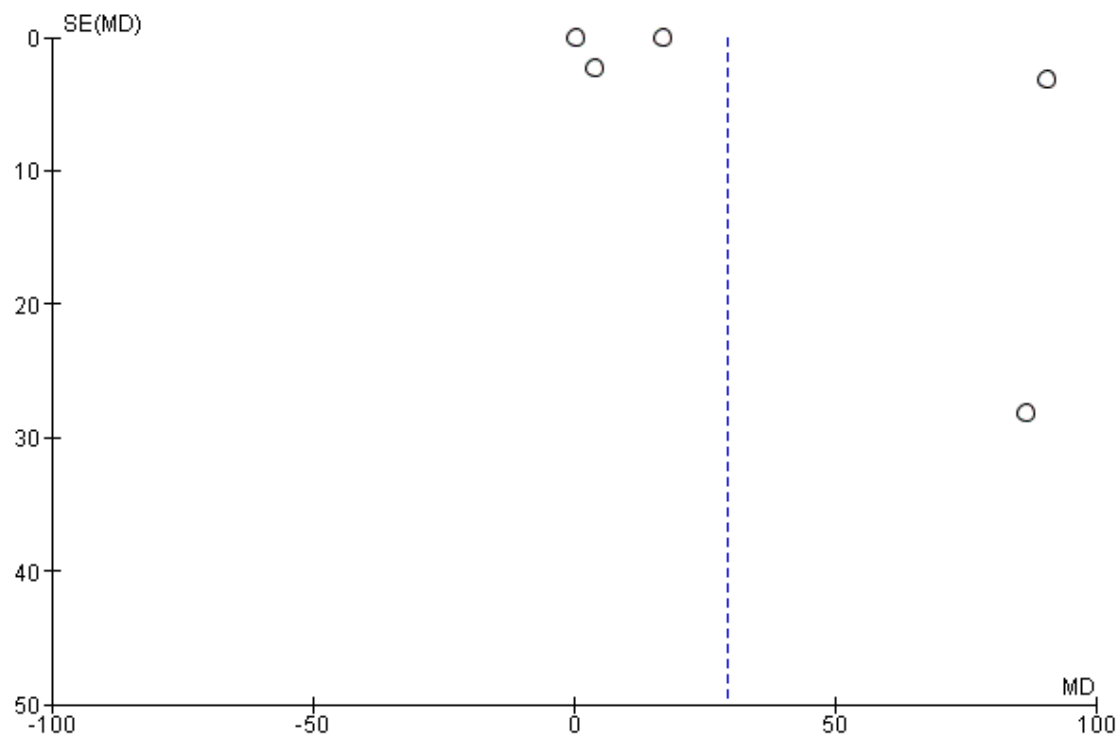
APÊNDICE G: Funnel plot progressão de câncer de próstata em animais em dieta cetogênica.



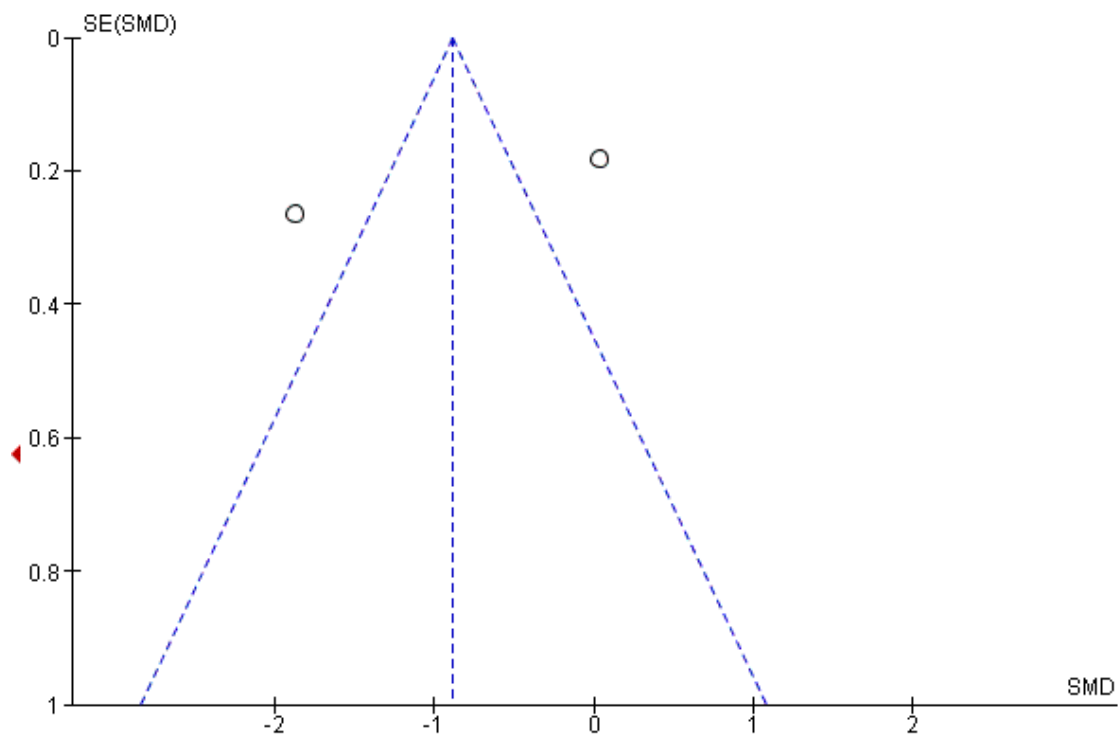
APÊNDICE H: Funnel plot da dieta com restrição calórica sobre os níveis séricos de PSA em roedores com câncer de próstata.



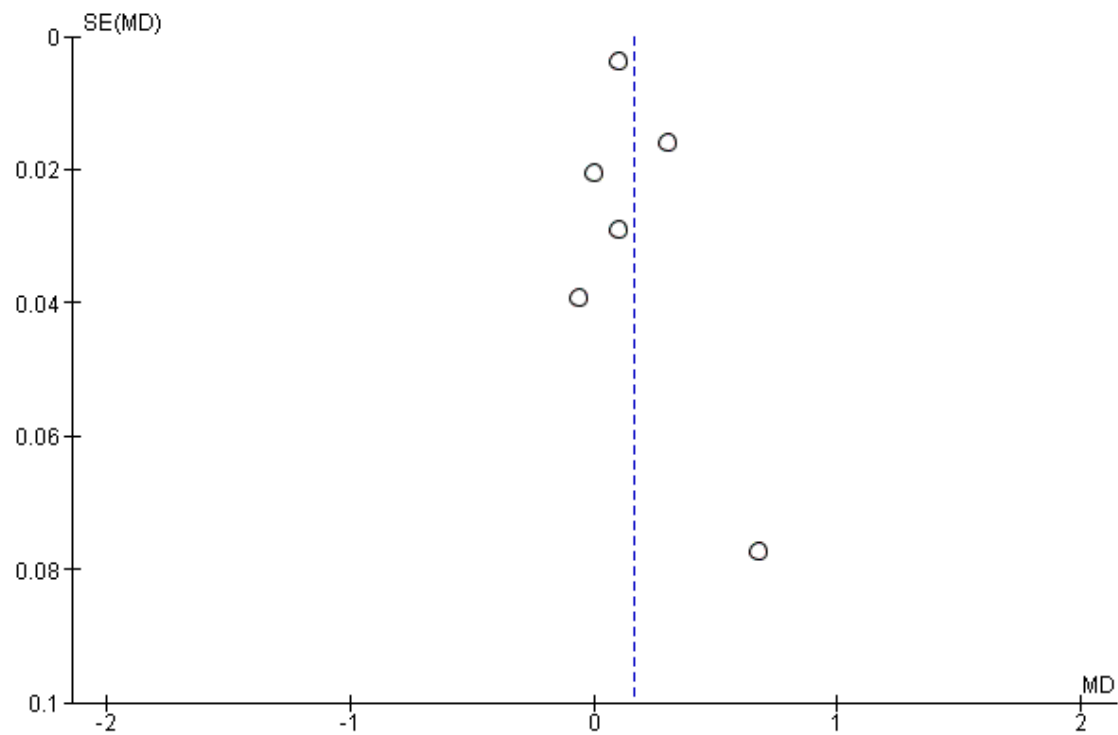
APÊNDICE I: Funnel plot da dieta hiperlipídica sobre os níveis séricos de PSA em roedores com câncer de próstata.



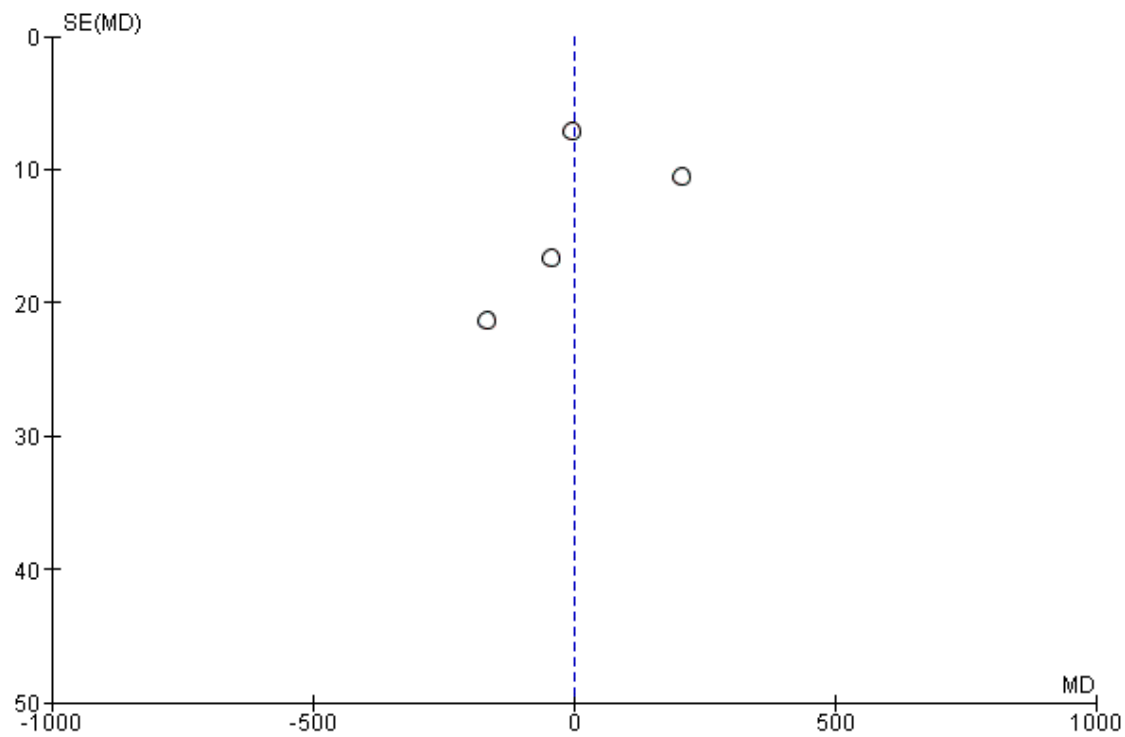
APÊNDICE J: Funnel plot da dieta com restrição calórica sobre os níveis séricos de testosterona em roedores com câncer de próstata.



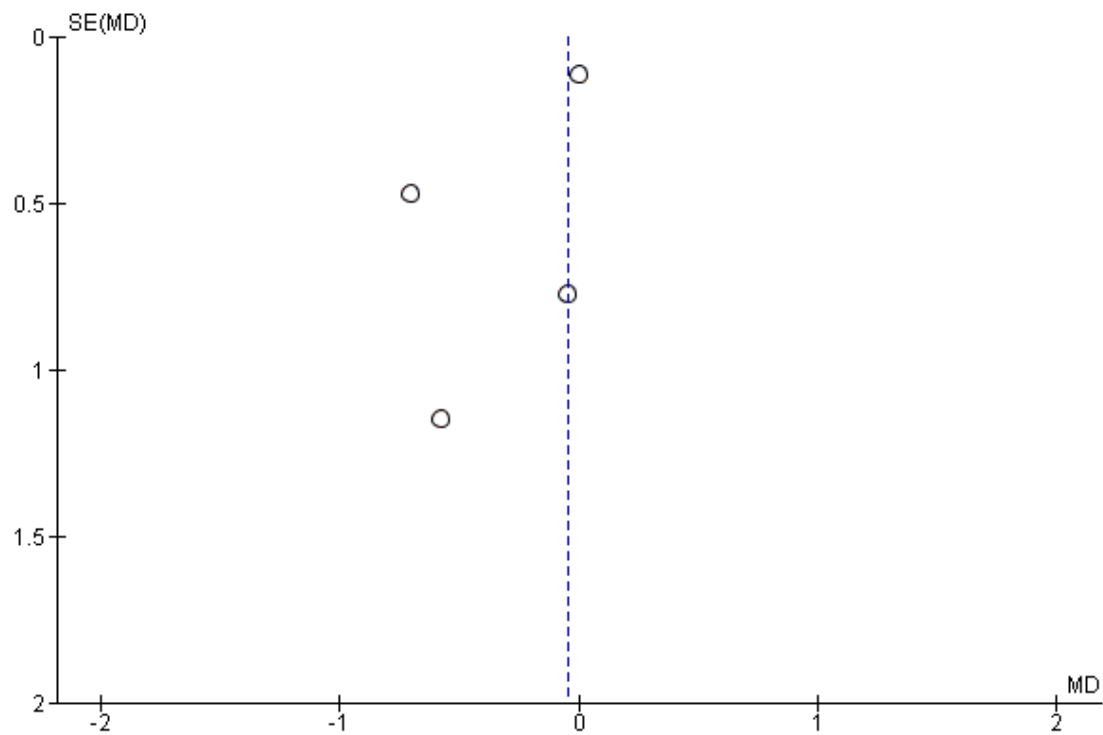
APÊNDICE L: Funnel plot da dieta hiperlipídica sobre os níveis séricos de testosterona em roedores com câncer de próstata.



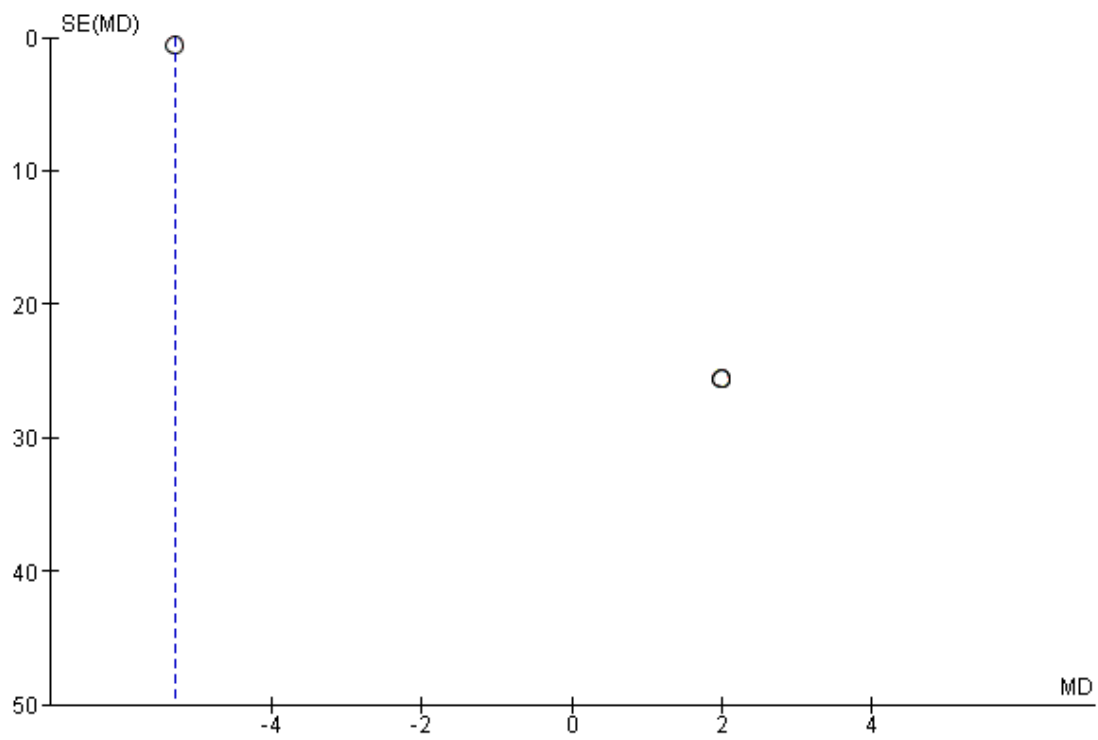
APÊNDICE M: Funnel plot da dieta com restrição calórica sobre os níveis séricos de IGF-1 em roedores com câncer de próstata.



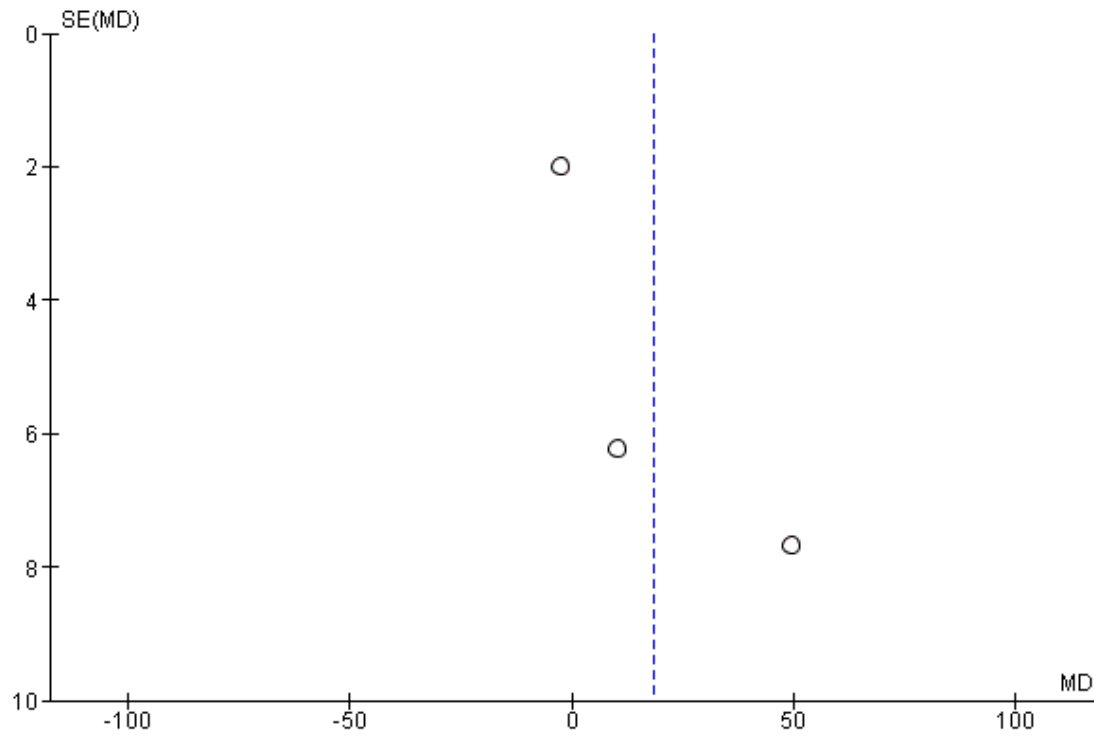
APÊNDICE N: Funnel plot da dieta com restrição calórica sobre os níveis séricos de PSA em homens com câncer de próstata.



APÊNDICE O: Funnel plot da dieta com restrição calórica sobre os níveis séricos de insulina em homens com câncer de próstata.



APÊNDICE P: Funnel plot da dieta com restrição calórica sobre os níveis séricos de testosterona em homens com câncer de próstata.



ANEXOS

ANEXO 1 PROSPERO PRÉ-CLÍNICO

1. * Review title. [2 changes]

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.

Restrictive Dietary Interventions in Prostate Cancer Carcinogenesis: Systematic Review and Meta-Analysis of In-vivo Studies Preclinical, Clinical, and Translational Perspective.

2. Original language title. [2 changes]

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.

Intervenções Dietéticas Restritivas na Carcinogênese do Câncer de Próstata: Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos In-vivo, Clínicos e Perspectiva Translacional

3. * Anticipated or actual start date. [1 change]

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.
31/03/2021

11/04/2023, 00:59 PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#recordDetails/2/7> Provide any other relevant information about the stage of the review here.

. * Anticipated completion date. [1 change]

Give the date by which the review is expected to be completed. 01/03/2023

5. * Stage of review at time of this submission.

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	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

6. * Named contact. The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record. Clênio Oliveira Barrense Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence: Ms Barrense

7. * Named contact email.

Enter the electronic mail address of the named contact. cleniobarrense@yahoo.com.br

8. * Named contact address.

PLEASE NOTE this information will be published in the PROSPERO record so please do not enter private information [1 change]

Enter the full postal address for the named contact. Rua Dulce Cavalcante, 90. Areias. Uruçuí-Piauí. CEP: 64.860-000

9. Named contact phone number

Enter the telephone number for the named contact, including international dialling code. +55899994594808

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 <https://ufpi.br/>

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.**

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. Ms Clênio Barrense. Research Group on Metabolic Diseases, Exercise and Nutrition (DOMEN), Federal University of Piauí, Brazil. Esdras Esdras. Research Group on Metabolic Diseases, Exercise and Nutrition (DOMEN), Federal University of Piauí, Brazil. Francisco Leal. Research Group on Metabolic Diseases, Exercise and Nutrition (DOMEN), Federal University of Piauí, Brazil.

11/04/2023, 00:59 PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#recordDetails> 3/7 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. How effective is dietary intervention on tumor growth and markers related to prostate cancer initiation, progression, and metastasis?

Context and rationale Although inconclusive, different dietary interventions may influence

animal models of prostate cancer.

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 or Portuguese and without limitation on the year of publication.

17. URL to search strategy. [1 change]

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

Yes I give permission for this file to be made publicly available

18. * Human disease modelled. [1 change]

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

19. * Animals/population. [1 change]

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:

Inclusion criteria: all animal models with experimental cancer in which metastasis can develop (all species, all sexes).

Exclusion criteria:

Exclusion criteria: In vitro and in silico studies; experimental cancer without metastasis.

20. * Intervention(s), exposure(s). [1 change]

11/04/2023, 00:59 PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#recordDetails>

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:

Inclusion criteria: Dietary intervention of any type: high-fat diet, calorie restriction, intermittent fasting, carbohydrate restriction, or ketogenic diet.

Exclusion criteria:

Other dietary 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:

Control animals submitted to a high fat diet, calorie restriction, intermittent fasting, carbohydrate restriction or ketogenic diet.

Exclusion criteria:

all other control conditions

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:

Controlled studies with a separate control group. Exclusion criteria: case studies, cross-over studies, studies without a separate control group.

23. Other selection criteria or limitations applied. [1 change]

Give details of any other inclusion and exclusion criteria, e.g. publication types (reviews, conference abstracts), publication date, or language restrictions. all publication dates. Exclusion criteria: none.

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:

Tumor size and markers related to initiation, progression and metastasis.

Exclusion criteria:

no relevant outcomes reported

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 Screening will be performed in two phases, namely initial screening based on title and abstract, followed by full-text screening of the eligible articles for final inclusion. In each phase, 2 observers will independently assess each article.

11/04/2023, 00:59 PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#recordDetails>

Discrepancies will be resolved through discussion, or by consulting a third investigator.

Prioritise the exclusion criteria

Title-abstract screening: Not an original full research paper (e.g. review, editorial), Not an in vivo animal study, Other cancer models, Studies that did not assess any of the following outcomes: tumor size and markers related to initiation, progression, and metastasis. Full text-screening: As above, with the addition of: No relevant outcome measure reported
Methods for data extraction Two reviewers will independently extract data from each article. We first try to extract numerical data from tables, text or figures. If these are not reported, we will extract data from graphs using digital ruler software. In case data are not reported or unclear, we will attempt to contact authors by e-mail (max. 2 attempts). In case an outcome is measured at multiple time points, data from the time point where efficacy is highest will be included.

Data to be extracted: study design Experimental groups, control group(s) and number of animals per group. Data to be extracted: animal model data that will be extracted, such as authors, year of publication, country, population, other interventions (in addition to dietetics), cancer induction method (in vivo studies), type of animal, type of diet, treatment time and main results related to the chosen outcomes Data to be extracted: intervention of interest Dietary intervention of the type: high fat diet, calorie restriction, intermittent fasting, carbohydrate restriction or ketogenic diet. Data to be extracted: primary outcome(s) Serum PSA Level Insulin IGF-1 Testosterone Data to be extracted: secondary outcome(s) leptin levels Data to be extracted: other not applicable

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 SYRCLE's risk of bias tool and the CAMARADES checklist for study quality

No

Yes

No

No

No

No

Method for risk of bias and/or quality assessment No risk of bias and/or quality assessment planned By use of SYRCLE's risk of bias tool By use of SYRCLE's risk of bias tool adapted as follows: By use of the CAMARADES checklist for study quality By use of the CAMARADES checklist for study quality, adapted as follows: Other criteria, namely 11/04/2023, 00:59

PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#recordDetails/6/7>

Risk of bias assessment will be performed independently by two scientists (COB and EAA)

28. * Strategy for data synthesis.

Planned approach table Effect measure e.g. mean difference Effect models not applicable Heterogeneity not applicable Other not applicable

29. * Analysis of subgroups or subsets.

Subgroup analyses

not applicable

Sensitivity

not applicable

Publication bias

not applicable

30. * Review type. [1 change]

Type of review

31. Language.

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

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.

33. Other registration details. [1 change]

No

No

Yes

English

Portuguese-Brazil

Spanish

Brazil

Animal model review

Experimental animal exposure review Pre-clinical animal intervention review
11/04/2023, 00:59 PROSPERO

<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#recordDetails>

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 applicable

34. Reference and/or URL for published protocol. [1 change]

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

Not applicable

Not applicable

Yes I give permission for this file to be made publicly available

35. Dissemination plans. [1 change]

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

Yes

disclosure in indexed journals and local, national and international scientific events, and of interest to those who work with new approaches in patients with prostate cancer.

36. * Keywords.

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

Prostate cancer; Diet; initiation; progression and metastasis; Systematic review.

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.

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.

ANEXO 2 PROSPERO CLÍNICOS

Systematic review

Fields that have an *asterisk* (*) next to them means that they **must be answered**. **Word limits** are provided for each section. You will be unable to submit the form if the word limits are exceeded for any section. Registrant means the person filling out the form.

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.
28/06/2021

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.
01/03/2023

5. * Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed. Update this field each time any amendments are made to a published record.

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
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

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

not applicable

not applicable

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 now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.

Ms Clênio Barrense. Research Group on Metabolic Diseases, Exercise and Nutrition (DOMEN), Federal University of Piauí, Brazil.
Anexo 2 PROSPERO

11/04/2023, 01:00 PROSPERO

<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#recordDetails> 2/2

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

not applicable

not applicable

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

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

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published.

New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Review_Completed_not_published

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

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission).

List authors, title and journal details preferably in Vancouver format

REFERÊNCIAS

1. *Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer.* (2023).
2. Li, D., Stovall, D. B., Wang, W. & Sui, G. Advances of zinc signaling studies in prostate cancer. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 21 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms21020667> (2020).
3. Omoboyowa, D. A. et al. Structure-based discovery of selective CYP17A1 inhibitors for Castration-resistant prostate cancer treatment. *Biol Methods Protoc* 7, (2022).
4. Grossmann, M. E., Huang, H. & Tindall, D. J. *Androgen Receptor Signaling in Androgen-Refractory Prostate Cancer.* <http://jnci.oxfordjournals.org/>, (2001).
5. Kiss, M. A. et al. Dihydrotestosterone-based A-ring-fused pyridines: Microwave-assisted synthesis and biological evaluation in prostate cancer cells compared to structurally related quinolines. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 231, (2023).
6. Wang, L., Gong, S., Zhang, X., Azhar, Z. & Chen, J. Investigation of the regulatory effects of synthesized antisense oligonucleotides on androgen receptor (AR) exon 3 splicing in prostate cancer cells. *Gene* 866, (2023).
7. Tannock, I. F. *et al. The new england journal of medicine n engl j med* 351;15 www. vol. 7 www.nejm.org (2004).
8. Kim, W. *et al.* NOLC1 knockdown suppresses prostate cancer progressions by reducing AKT phosphorylation and β -catenin accumulation. *Biochem Biophys Res Commun* 635, 99–107 (2022).
9. Kumari, S. et al. Therapeutic potential of p53 reactivation in prostate cancer: Strategies and opportunities. *European Journal of Pharmacology* vol. 919 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174807> (2022).
10. Schelp, F.-P., Pongpaewt, P. & El, S. *Protection against Cancer through Nutritionally-Induced Increase of Endogenous Proteinase Inhibitors-A Hypothesis. International Journal of Epidemiology* ©International Epidemiological Association vol. 17 <http://ije.oxfordjournals.org/> (1988).
11. Li, G. *et al.* Dietary resveratrol prevents development of high-grade prostatic intraepithelial neoplastic lesions: Involvement of SIRT1/S6K axis. *Cancer Prevention Research* 6, 27–39 (2013).

12. Bonorden, M. J. L. *et al.* Cross-sectional analysis of intermittent versus chronic caloric restriction in the TRAMP mouse. *Prostate* **69**, 317–326 (2009).
13. Fokidis, H. B. *et al.* A low carbohydrate, high protein diet suppresses intratumoral androgen synthesis and slows castration-resistant prostate tumor growth in mice. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **150**, 35–45 (2015).
14. Tulipan, J. & Kofler, B. Implementation of a Low-Carbohydrate Diet Improves the Quality of Life of Cancer Patients – An Online Survey. *Front Nutr* **8**, (2021).
15. Kämmerer, U., Klement, R. J., Joos, F. T., Sütterlin, M. & Reuss-Borst, M. Low carb and ketogenic diets increase quality of life, physical performance, body composition, and metabolic health of women with breast cancer. *Nutrients* **13**, (2021).
16. Scher, H. I. & Sawyers, C. L. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: Directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *Journal of Clinical Oncology* vol. 23 8253–8261 Preprint at <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.4777> (2005).
17. Weber, D. D. *et al.* Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? *Molecular Metabolism* vol. 33 102–121 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026> (2020).
18. Dmitrieva-Posocco, O. *et al.* β -Hydroxybutyrate suppresses colorectal cancer. *Nature* **605**, 160–165 (2022).
19. Mavropoulos, J. C. *et al.* The effects of varying dietary carbohydrate and fat content on survival in a murine LNCaP prostate cancer xenograft model. *Cancer Prevention Research* **2**, 557–565 (2009).
20. Houthuijzen, J. M. For better or worse: FFAR1 and FFAR4 signaling in cancer and diabetes. *Molecular Pharmacology* vol. 90 738–743 Preprint at <https://doi.org/10.1124/mol.116.105932> (2016).
21. Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A. & Ab Wahab, M. S. Effects of honey and its mechanisms of action on the development and progression of cancer. *Molecules* vol. 19 2497–2522 Preprint at <https://doi.org/10.3390/molecules19022497> (2014).
22. Klement, R. J. & Kämmerer, U. *Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer?* <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/8/1/75> (2011).

23. Fontana, L., Weiss, E. P., Villareal, D. T., Klein, S. & Holloszy, J. O. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell* **7**, 681–687 (2008).
24. Wolk, A. Diet, lifestyle and risk of prostate cancer. in *Acta Oncologica* vol. 44 277–281 (2005).
25. Buschemeyer, W. C. *et al.* Effect of intermittent fasting with or without caloric restriction on prostate cancer growth and survival in SCID mice. *Prostate* **70**, 1037–1043 (2010).
26. Cho, H. J. *et al.* A high-fat diet containing lard accelerates prostate cancer progression and reduces survival rate in mice: Possible contribution of adipose tissue-derived cytokines. *Nutrients* **7**, 2539–2561 (2015).
27. Afsar, B. *et al.* The effect of energy restriction on development and progression of chronic kidney disease: Review of the current evidence. *British Journal of Nutrition* vol. 125 1201–1214 Preprint at <https://doi.org/10.1017/S000711452000358X> (2021).
28. Dev, R., Bruera, E. & Dalal, S. Insulin resistance and body composition in cancer patients. *Annals of Oncology* **29**, ii18–ii26 (2018).
29. Shang, Y., Zhou, H., Hu, M. & Feng, H. Effect of Diet on Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. (2020) doi:10.1210/clinem/dgaa425/5867491.
30. Vidali, S. *et al.* Mitochondria: The ketogenic diet - A metabolism-based therapy. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* vol. 63 55–59 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.01.022> (2015).
31. Talib, W. H. *et al.* Ketogenic diet in cancer prevention and therapy: Molecular targets and therapeutic opportunities. *Curr Issues Mol Biol* **43**, 558–589 (2021).
32. Cumpston, M. *et al.* Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 10 ED000142 Preprint at <https://doi.org/10.1002/14651858.ED000142> (2019).
33. Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ* vol. 372 Preprint at <https://doi.org/10.1136/bmj.n71> (2021).
34. Schiavo, J. H. PROSPERO: An International Register of Systematic Review Protocols. *Medical Reference Services Quarterly* vol. 38 171–180 Preprint at <https://doi.org/10.1080/02763869.2019.1588072> (2019).

35. Bramer, W. M., de Jonge, G. B., Rethlefsen, M. L., Mast, F. & Kleijnen, J. A systematic approach to searching: An efficient and complete method to develop literature searches. *Journal of the Medical Library Association* **106**, 531–541 (2018).
36. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* **5**, (2016).
37. José, E. : & Filho, E. *EndNote basic: guia de uso Biblioteca Centro de Informação e Referência*.
38. Freitas HORN, M. & Paula, A. *AValiação DO RISCO DE VIÉS SOBRE ENSAIOS PRÉ-CLíNICOS COM CÉLULAS-TRONCO COMO TRATAMENTO PARA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL EM RATOS*.
39. *Systematic Review and Meta-analysis*. <http://www.cochrane.org/docs/pma.htm#DOCS>,
40. Ho, V. W. *et al.* A low carbohydrate, high protein diet slows tumor growth and prevents cancer initiation. *Cancer Res* **71**, 4484–4493 (2011).
41. Akinsete, J. A., Ion, G., Witte, T. R. & Hardman, W. E. Consumption of high ω -3 fatty acid diet suppressed prostate tumorigenesis in C3(1) Tag mice. *Carcinogenesis* **33**, 140–148 (2012).
42. Pommier, A. J. C. *et al.* Liver X Receptors Protect from Development of Prostatic Intra-Epithelial Neoplasia in Mice. *PLoS Genet* **9**, (2013).
43. Hayashi, T. *et al.* MP99-06 HIGH FAT DIET-INDUCED INFLAMMATION ACCELERATES TUMOR PROGRESSION IN MICE MODEL FOR PROSTATE CANCER. *Journal of Urology* **197**, (2017).
44. Kim, S. *et al.* Myristoylation of Src kinase mediates Src-induced and high-fat diet–accelerated prostate tumor progression in mice. *Journal of Biological Chemistry* **292**, 18422–18433 (2017).
45. Hayashi, T. *et al.* High-fat diet-induced inflammation accelerates prostate cancer growth via IL6 signaling. *Clinical Cancer Research* **24**, 4309–4318 (2018).
46. Kwan, H. Y. *et al.* Signal transducer and activator of transcription-3 drives the high-fat diet-associated prostate cancer growth. *Cell Death Dis* **10**, (2019).
47. Allott, E. H. *et al.* Impact of carbohydrate restriction in the context of obesity on prostate tumor growth in the Hi-Myc transgenic mouse model. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **20**, 165–171 (2017).

48. Allott, E. H. *et al.* Serum cholesterol levels and tumor growth in a PTEN-null transgenic mouse model of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **21**, 196–203 (2018).
49. Huang, M. *et al.* A high-fat diet enhances proliferation of prostate cancer cells and activates MCP-1/CCR2 signaling. *Prostate* **72**, 1779–1788 (2012).
50. Pollard, M. & Luckert, P. H. *PROMOTIONAL EFFECTS OF TESTOSTERONE AND HIGH FAT DIET ON THE DEVELOPMENT OF AUTOCHTHONOUS PROSTATE CANCER IN RATS.* *Cancer Letters* vol. 32 (1986).
51. Wang, Y. *et al.* *ARTICLES Decreased Growth of Established Human Prostate LNCaP Tumors in Nude Mice Fed a Low-Fat Diet.* <http://jnci.oxfordjournals.org/> (1995).
52. Connolly, J. M., Coleman, M. & Rose, D. P. Effects of dietary fatty acids on DU145 human prostate cancer cell growth in athymic nude mice. *Nutr Cancer* **29**, 114–119 (1997).
53. Aronson, W. J. *et al.* Decreased growth of human prostate LNCaP tumors in SCID mice fed a low-fat, soy protein diet with isoflavones. *Nutr Cancer* **35**, 130–136 (1999).
54. Fleshner, N. *et al.* *Vitamin e inhibits the high-fat diet promoted growth of established human prostate lncap tumors in nude mice.* vol. 161 (1999).
55. Venkateswaran, V. *et al.* Association of diet-induced hyperinsulinemia with accelerated growth of prostate cancer (LNCaP) xenografts. *J Natl Cancer Inst* **99**, 1793–1800 (2007).
56. Sarmiento-Cabral, A., L-López, F., Gahete, M. D., Castaño, J. P. & Luque, R. M. Metformin reduces prostate tumor growth, in a diet-dependent manner, by modulating multiple signaling pathways. *Molecular Cancer Research* **15**, 862–874 (2017).
57. Leung, G., Benzie, I. F. F., Cheung, A., Tsao, S. W. & Wong, Y. C. No effect of a high-fat diet on promotion of sex hormone-induced prostate and mammary carcinogenesis in the Noble rat model. *British Journal of Nutrition* **88**, 399–409 (2002).
58. Suttie, A. *et al.* A Grading Scheme for the Assessment of Proliferative Lesions of the Mouse Prostate in the TRAMP Model. *Toxicol Pathol* **31**, 31–38 (2003).

59. Mori, T. *et al.* Beef Tallow, but Not Perilla or Corn Oil, Promotion of Rat Prostate and Intestinal Carcinogenesis by 3,2' ' ' '-Dimethyl-4-aminobiphenyl. *Jpn. J. Cancer Res* vol. 92 (2001).
60. Homma, Y. *et al.* Promotion of carcinogenesis and oxidative stress by dietary cholesterol in rat prostate. *Carcinogenesis* **25**, 1011–1014 (2004).
61. Suttie, A. W. *et al.* An Investigation of the Effects of Late-Onset Dietary Restriction on Prostate Cancer Development in the TRAMP Mouse. *Toxicol Pathol* **33**, 386–397 (2005).
62. Vandersluis, A. D. *et al.* Exercise does not counteract the effects of a westernized diet on prostate Cancer Xenografts. *Prostate* **73**, 1223–1232 (2013).
63. Kandori, H. *et al.* Influence of atrazine administration and reduction of calorie intake on prostate carcinogenesis in probasin/SV40 T antigen transgenic rats. *Cancer Sci* **96**, 221–226 (2005).
64. Xu, H., Jiang, H. W. & Ding, Q. Vías relacionadas con IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) y promoción de dieta alta en grasas en la progresión del cáncer de próstata en ratones TRAMP (Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate). *Actas Urol Esp* **39**, 161–168 (2015).
65. Liao, Z., Wang, S., Wieggers, B. S. & Clinton, S. K. Energy balance alters Dunning R3327-H prostate tumor architecture, androgen receptor expression, and nuclear morphometry in rats. *Prostate* **66**, 945–953 (2006).
66. Maugham, M. L. *et al.* Insights from engraftable immunodeficient mouse models of hyperinsulinaemia. *Sci Rep* **7**, (2017).
67. Balaji, K. C., Huryk, R. F., Verhulst, S. & Fair, W. R. *Growth of Heterotopic LNCaP Prostate Cancer Tumor in Nude Mice Is Not Affected by Dietary Calcium.* *The Prostate* vol. 48 (2001).
68. Xu, H. *et al.* Will metformin postpone high-fat diet promotion of TRAMP mouse prostate cancer development and progression? *Int Urol Nephrol* **46**, 2327–2334 (2014).
69. Hu, M. B. *et al.* Differential expressions of integrin-linked kinase, β -parvin and cofilin 1 in high-fat diet induced prostate cancer progression in a transgenic mouse model. *Oncol Lett* **16**, 4945–4952 (2018).
70. Liu, Y., Wu, X. & Jiang, H. High dietary fat intake lowers serum equol concentration and promotes prostate carcinogenesis in a transgenic mouse prostate model. *Nutr Metab (Lond)* **16**, (2019).

71. Wu, X. *et al.* Icaritin reduces prostate cancer progression via inhibiting high-fat diet-induced serum adipokine in TRAMP mice model. *J Cancer* **11**, 6556–6564 (2020).
72. Joshi, T., Patel, I., Kumar, A., Donovan, V. & Levenson, A. S. Grape Powder Supplementation Attenuates Prostate Neoplasia Associated with Pten Haploinsufficiency in Mice Fed High-Fat Diet. *Mol Nutr Food Res* **64**, (2020).
73. Davis, P. A. *et al.* A high-fat diet containing whole walnuts (*Juglans regia*) reduces tumour size and growth along with plasma insulin-like growth factor I in the transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model. *British Journal of Nutrition* **108**, 1764–1772 (2012).
74. Huang, M. *et al.* Diet-induced alteration of fatty acid synthase in prostate cancer progression. *Oncogenesis* **5**, (2016).
75. Nara, T. *et al.* Altered miRNA expression in high-fat diet-induced prostate cancer progression Downloaded from. *Carcinogenesis Advance Access* <http://carcin.oxfordjournals.org/> (2016).
76. Tsai, H. H., Chen, C. W., Yu, P. L., Lin, Y. L. & Hsieh, R. H. Mangosteen pericarp components alleviate progression of prostatic hyperplasia and mitochondrial dysfunction in rats. *Sci Rep* **10**, (2020).
77. Kobayashi, N. *et al.* Effect of low-fat diet on development of prostate cancer and Akt phosphorylation in the Hi-Myc transgenic mouse model. *Cancer Res* **68**, 3066–3073 (2008).
78. Lloyd, J. C. *et al.* Effect of Isocaloric Low Fat Diet on Prostate Cancer Xenograft Progression in a Hormone Deprivation Model. *Journal of Urology* **183**, 1619–1624 (2010).
79. Llaverias, G. *et al.* A western-type diet accelerates tumor progression in an autochthonous mouse model of prostate cancer. *American Journal of Pathology* **177**, 3180–3191 (2010).
80. Narita, S. *et al.* Candidate genes involved in enhanced growth of human prostate cancer under high fat feeding identified by microarray analysis. *Prostate* **68**, 321–335 (2008).
81. Chang, S. N. *et al.* High animal fat intake enhances prostate cancer progression and reduces glutathione peroxidase 3 expression in early stages of TRAMP mice. *Prostate* **74**, 1266–1277 (2014).
82. Bonorden, M. J. L. *et al.* Intermittent calorie restriction delays prostate tumor detection and increases survival time in TRAMP mice. *Nutr Cancer* **61**, 265–275 (2009).

83. Fokidis, H. B. *et al.* A low carbohydrate, high protein diet suppresses intratumoral androgen synthesis and slows castration-resistant prostate tumor growth in mice. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **150**, 35–45 (2015).
84. Tamarindo, G. H., Gobbo, M. G., Taboga, S. R., Almeida, E. A. & Góes, R. M. Melatonin ameliorates degenerative alterations caused by age in the rat prostate and mitigates high-fat diet damages. *Cell Biol Int* **45**, 92–106 (2021).
85. Bonorden, M. J. L. *et al.* Growth and Progression of TRAMP Prostate Tumors in Relationship to Diet and Obesity. *Prostate Cancer* **2012**, 1–13 (2012).
86. Boileau, T. W. M. *et al.* Prostate carcinogenesis in N-methyl-N-nitrosourea (NMU)-testosterone-treated rats fed tomato powder, lycopene, or energy-restricted diets. *J Natl Cancer Inst* **95**, 1578–1586 (2003).
87. Li, G. *et al.* Dietary carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo-[4,5-b]pyridine-induced prostate carcinogenesis in CYP1A-humanized mice. *Cancer Prevention Research* **5**, 963–972 (2012).
88. Chen, M. *et al.* An aberrant SREBP-dependent lipogenic program promotes metastatic prostate cancer. *Nat Genet* **50**, 206–218 (2018).
89. Saxe, G. A. *et al.* *CAN DIET IN CONJUNCTION WITH STRESS REDUCTION AFFECT THE RATE OF INCREASE IN PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN AFTER BIOCHEMICAL RECURRENCE OF PROSTATE CANCER?* (2001).
90. *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*. (2019).
91. Sterne, J. A. *et al.* ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)* **355**, (2016).
92. Landberg, R. *et al.* Rye whole grain and bran intake compared with refined wheat decreases urinary C-peptide, plasma insulin, and prostate specific antigen in men with prostate cancer. *Journal of Nutrition* **140**, 2180–2186 (2010).
93. Freedland, S. J. *et al.* A lifestyle intervention of weight loss via a low-carbohydrate diet plus walking to reduce metabolic disturbances caused by androgen deprivation therapy among prostate cancer patients: carbohydrate and prostate study 1 (CAPS1) randomized controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **22**, 428–437 (2019).

94. Shike, M. *et al.* Lack of effect of a low-fat, high-fruit, -vegetable, and -fiber diet on serum prostate-specific antigen of men without prostate cancer: Results from a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* **20**, 3592–3598 (2002).
95. Liang, P. *et al.* Effect of Dietary Omega-3 Fatty Acids on Tumor-Associated Macrophages and Prostate Cancer Progression. *Prostate* **76**, 1293–1302 (2016).
96. Demark-Wahnefried, W. *et al.* Presurgical weight loss affects tumour traits and circulating biomarkers in men with prostate cancer. *Br J Cancer* **117**, 1303–1313 (2017).
97. Henning, S. M. *et al.* Phase II prospective randomized trial of weight loss prior to radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **21**, 212–220 (2018).
98. Szmulewitz, R. Z. *et al.* JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone In Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* **36**, 1389–1395 (2018).
99. Wondergem, M., Van Der Zant, F. M., Vlottes, P. W. & Knol, R. J. J. Effects of fasting on 18 F-DCFPyL uptake in prostate cancer lesions and tissues with known high physiologic uptake. *Journal of Nuclear Medicine* **59**, 1081–1084 (2018).
100. Wang, R. *et al.* Role of transcriptional corepressor CtBP1 in prostate cancer progression. *Neoplasia (United States)* **14**, 905–914 (2012).
101. Msaouel, P., Diamanti, E., Tzanela, M. & Koutsilieris, M. Luteinising hormone-releasing hormone antagonists in prostate cancer therapy. *Expert Opinion on Emerging Drugs* vol. 12 285–299 Preprint at <https://doi.org/10.1517/14728214.12.2.285> (2007).
102. Organ, M. *et al.* Intermittent LHRH therapy in the management of castrate-resistant prostate cancer (CRPCa) : Results of a multi-institutional randomized prospective clinical trial. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* **36**, 601–605 (2013).
103. Nascimento-Goncalves, E. *et al.* Appraising Animal Models of Prostate Cancer for Translational Research: Future Directions. *Anticancer Research* vol. 43 275–281 Preprint at <https://doi.org/10.21873/anticancer.16160> (2023).
104. Hutton, B. *et al.* The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care

- interventions: Checklist and explanations. *Ann Intern Med* **162**, 777–784 (2015).
105. Halagappa, V. K. M. *et al.* Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. *Neurobiol Dis* **26**, 212–220 (2007).
106. Freedland, S. J. *et al.* A Randomized controlled trial of a 6-month low-carbohydrate intervention on disease progression in men with recurrent prostate cancer: Carbohydrate and prostate study 2 (CAPS2). *Clinical Cancer Research* **26**, 3035–3043 (2020).
107. Zamaratskaia, G. *et al.* Consumption of whole grain/bran rye instead of refined wheat decrease concentrations of TNF-R2, e-selectin, and endostatin in an exploratory study in men with prostate cancer. *Clinical Nutrition* **39**, 159–165 (2020).
108. Kelavkar, U. P. *et al.* Prostate tumor growth and recurrence can be modulated by the ω -6: ω -3 ratio in diet: Athymic mouse xenograft model simulating radical prostatectomy. *Neoplasia* **8**, 112–124 (2006).
109. Frugé, A. D. *et al.* Dietary Changes Impact the Gut Microbe Composition in Overweight and Obese Men with Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy. *J Acad Nutr Diet* **118**, 714-723.e1 (2018).
110. Yang, T. *et al.* Maternal high-fat diet promotes the development and progression of prostate cancer in transgenic adenocarcinoma mouse prostate offspring. *Cellular Physiology and Biochemistry* **47**, 1862–1870 (2018).
111. Sinha, R. *et al.* Dietary methionine restriction inhibits prostatic intraepithelial neoplasia in TRAMP mice. *Prostate* **74**, 1663–1673 (2014).
112. Association, \N Ukological. *VITAMINE INHIBITS THE HIGH-FAT DIET PROMOTED GROWTH OF ESTABLISHED HUMAN PROSTATE LNCaP TUMORS IN NUDE MICE*. vol. 161 (1999).
113. Lamas, C. A. *et al.* Brazilian berry extract (*Myrciaria jaboticaba*): A promising therapy to minimize prostatic inflammation and oxidative stress. *Prostate* **80**, 859–871 (2020).
114. Galet, C. *et al.* Effects of calorie restriction and IGF-1 receptor blockade on the progression of 22Rv1 prostate cancer xenografts. *Int J Mol Sci* **14**, 13782–13795 (2013).
115. Maly, I. V. & Hofmann, W. A. Effect of Palmitic Acid on Exosome-Mediated Secretion and Invasive Motility in Prostate Cancer Cells. *Molecules* **25**, (2020).

116. Kelavkar, U. P., Hutzley, J., McHugh, K., Allen, K. G. D. & Parwani, A. Prostate tumor growth can be modulated by dietarily targeting the 15-lipoxygenase-1 and cyclooxygenase-2 enzymes. *Neoplasia* **11**, 692–699 (2009).
117. Wang, C. *et al.* Caprylic acid (C8:0) promotes bone metastasis of prostate cancer by dysregulated adipo-osteogenic balance in bone marrow. *Cancer Sci* **111**, 3600–3612 (2020).
118. Blando, J. *et al.* Dietary energy balance modulates prostate cancer progression in Hi-Myc mice. *Cancer Prevention Research* **4**, 2002–2014 (2011).
119. Kwon, O. J., Zhang, B., Zhang, L. & Xin, L. High fat diet promotes prostatic basal-to-luminal differentiation and accelerates initiation of prostate epithelial hyperplasia originated from basal cells. *Stem Cell Res* **16**, 682–691 (2016).
120. Massillo, C. *et al.* Adipose tissue from metabolic syndrome mice induces an aberrant miRNA signature highly relevant in prostate cancer development. *Mol Oncol* **14**, 2868–2883 (2020).
121. Kim, H., Yokoyama, W. & Davis, P. A. TRAMP prostate tumor growth is slowed by walnut diets through altered IGF-1 levels, energy pathways, and cholesterol metabolism. *J Med Food* **17**, 1281–1286 (2014).
122. McCormick, D. L. *et al.* Null effect of dietary restriction on prostate carcinogenesis in the Wistar-Unilever rat. *Nutr Cancer* **57**, 194–200 (2007).
123. Hayashi, T. *et al.* Metformin inhibits prostate cancer growth induced by a high-fat diet in Pten-deficient model mice. *International Journal of Urology* vol.26 307–309 Preprint at <https://doi.org/10.1111/iju.13847> (2019).
124. Hayashi, T. *et al.* Metformin inhibits prostate cancer growth induced by a high-fat diet in Pten-deficient model mice. *International Journal of Urology* vol.26 307–309 Preprint at <https://doi.org/10.1111/iju.13847> (2019).