



Dieta Cetogénica e Cancro

Ketogenic Diet and Cancer

Micaela Alexandra Marques Silva

Orientado por: Doutora Elsa Maria Nunes de Madureira

Coorientado por: Dr.^a Luciana Patrícia de Lima Teixeira

Revisão Temática

Ciclo de estudos: 1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Instituição académica: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da

Universidade do Porto

Porto, 2019

Resumo

O cancro é um termo genérico para um vasto grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo tendo como característica a proliferação de células anormais que crescem além dos seus limites habituais e que podem invadir zonas adjacentes ou disseminar-se para outros órgãos. Estudos epidemiológicos relatam que a dieta desempenha um papel importante na iniciação, promoção e progressão do cancro.

A dieta cetogénica (DC) tem sido usada ao longo de vários anos como um regime alimentar de sucesso para o tratamento da epilepsia. Esta dieta é rica em gordura e pobre em hidratos de carbono (HC), imita o estado metabólico da fome, forçando o corpo a utilizar a gordura como fonte primária de energia, através da produção de corpos cetónicos. Como a reprogramação metabólica da fosforilação oxidativa para o aumento da glicólise é uma característica das células cancerígenas, há cada vez mais evidências de que a dieta cetogénica também pode ser benéfica como terapia adjuvante do cancro, potencializando o efeito anti tumoral da quimioterapia e o efeito do tratamento com radiação.

Grande parte da informação existente acerca da dieta cetogénica e do cancro provém de estudos realizados em modelos animais, pelo que são necessários mais estudos em modelos humanos de forma a obter evidência clínica antes que a dieta cetogénica possa ser recomendada como tratamento único do cancro ou como terapia adjuvante.

Palavras chave:

Dieta Cetogénica; Cancro; Caquexia; Corpos Cetónicos; Dieta “low carb”

Abstract

Cancer is a generic term for a large group of diseases that can affect any part of the body and is characterized by the proliferation of abnormal cells that grow beyond their usual limits and can invade adjacent parts of the body and spread to other organs. Epidemiological studies report that diet plays an important role in cancer initiation, promotion and progression.

The ketogenic diet has been used for several years as a successful diet for the treatment of epilepsy. This high-fat, low-carb diet mimics the metabolic state of hunger, forcing the body to use fat as its primary energy source through the production of ketone bodies. As metabolic reprogramming of oxidative phosphorylation to increase glycolysis is a feature of cancer cells, there is evidence that ketogenic diet may also be beneficial as adjuvant cancer therapy, enhancing the antitumor effect of chemotherapy and the effect of cancer radiation treatment. Much of the existing information about the ketogenic diet and cancer is information from animal model studies, so further human model studies are needed to obtain more robust clinical evidence before ketogenic diet can be recommended as a sole treatment for cancer or as adjuvant therapy.

Keywords:

Ketogenic Diet; Cancer; Cachexia; Ketone Bodies; Low Carb Diet

Siglas e acrónimos

ASPEN - *American Society for Parental and Enteral Nutrition*

DC - Dieta Cetogénica

ESPEN - *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

HC - Hidratos de Carbono

IG - Índice Glicémico

JI - Jejum Intermitente

MCT - *Medium Chain Triglycerides* (Triglicerídeos de cadeia média)

RE- Restrição Energética

SNC- Sistema Nervoso Central

Sumário

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Lista de siglas e acrónimos.....	iii
1.Introdução.....	1
2.Metodologia.....	2
3.Cancro.....	2
4.Dieta Cetogénica.....	4
5. Dieta Cetogénica e Cancro.....	7
5.1. Estudos em modelos animais.....	8
5.2. Estudos em modelos humanos.....	12
6.Considerações Finais.....	15
Referências.....	16

1. Introdução

O cancro é um termo genérico para um vasto grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. Uma das características que define o cancro é a proliferação de células anormais que crescem além dos seus limites habituais e que podem invadir zonas adjacentes do corpo e disseminar-se para outros órgãos - metastização. O cancro é uma das principais causas de morte no mundo, tendo sido responsável por cerca de 9,6 milhões de mortes em 2018.⁽¹⁾

Estudos epidemiológicos relatam que a dieta desempenha um papel importante na iniciação, promoção e progressão do cancro. Entre os vários regimes de restrição alimentar, a restrição energética (RE), o jejum intermitente (JI) e a restrição de hidratos de carbono (HC)/dieta cetogénica (DC) são os métodos mais estudados para a prevenção do cancro. A RE parece prevenir a tumorigénese, diminuindo a taxa metabólica e o dano oxidativo. Já o mecanismo por trás do JI é relativamente simples: adia o crescimento do tumor por um curto período de tempo.⁽²⁾

A dieta cetogénica (DC) tem sido usada ao longo de vários anos como um regime alimentar de sucesso para o tratamento da epilepsia.⁽³⁾ Tem vindo a ganhar um interesse crescente no tratamento de outras doenças, onde é usada como terapia metabólica autónoma ou como parte de uma abordagem terapêutica mais ampla.⁽⁴⁾

A DC, rica em gordura e pobre em HC, imita o estado metabólico da fome, forçando o organismo a utilizar a gordura como fonte primária de energia, através da produção de corpos cetónicos. As mitocôndrias são os organelos produtores de energia da célula, gerando ATP através da fosforilação oxidativa, usando principalmente o piruvato derivado do processamento glicolítico da glicose. Os

corpos cetônicos gerados pela oxidação de ácidos gordos podem servir como metabólitos alternativos para a produção de energia aeróbica. Como a reprogramação metabólica da fosforilação oxidativa para o aumento da glicólise é uma característica das células cancerígenas, há cada vez mais evidências de que a dieta cetogénica também pode ser benéfica como terapia adjuvante do cancro, potencializando o efeito anti tumoral da quimioterapia e o efeito do tratamento com radiação.^(3, 5)

2. Metodologia

A pesquisa de referências para o tema foi feita através da base de dados científica *Pubmed*, pesquisando pelos conceitos “Ketogenic Diet”, “Cancer”, “Cancer Mechanism” e “Ketogenic Diet Therapy”.

Para obtenção de alguns dados estatísticos relativamente ao cancro foi, ainda, feita uma pesquisa adicional no sítio eletrónico da Organização Mundial da Saúde.⁽¹⁾

O *Software Endnote X9* foi utilizado para a gestão das referências.

3. Cancro

As células cancerígenas são caracterizadas por uma desregulação na transdução de sinal das vias metabólicas que levam ao aumento da captação de glicose, alteração da função mitocondrial e evasão de sinais de anti crescimento. As dietas de jejum e de efeito semelhante ao jejum (*fastmimicking diets*, como é o caso da DC pela restrição em HC), fornecem uma intervenção particularmente promissora para promover efeitos diferentes em células normais e em células malignas. Esses efeitos são causados, em parte, pela redução do IGF1 (*insulin-like growth factor 1*), insulina e glicose e pelo aumento dos corpos cetónicos e IGFBP1 (*Insulin-like*

growth factor binding protein 1), que geram condições que forçam as células cancerígenas a criar maior dependência de metabolitos e fatores que são limitados no sangue, resultando assim na morte celular. ⁽⁶⁾

Na década de 1920, o cientista alemão Otto Warburg descobriu que as células cancerígenas estimulam o seu crescimento através da metabolização de uma grande quantidade de glicose. Verificou que, ao contrário da maioria das células saudáveis, as células cancerígenas convertem glicose em energia sem usar oxigênio, mesmo quando este se encontrava disponível. Agora chamado de efeito Warburg, este fenómeno é observado em cerca de 80% dos cancros.⁽⁷⁾ A observação original de Warburg, de que as células cancerígenas exibem taxas de glicólise aumentadas, fornece uma importante base bioquímica para o planeamento de estratégias terapêuticas para o combate do cancro e novos agentes antineoplásicos. O aumento da atividade glicolítica nas células cancerígenas reflete uma disfunção mitocondrial significativa devido a vários fatores e sugere que as células malignas podem depender maioritariamente da glicólise para a geração de ATP. Em contrapartida, as células normais com função mitocondrial normal podem ser capazes de usar fontes de energia alternativas, como ácidos gordos e aminoácidos, para gerar ATP nas mitocôndrias e, assim, tolerar melhor a inibição glicolítica. Isso levou ao desenvolvimento de um conceito terapêutico de inibição da glicólise como estratégia para matar preferencialmente as células cancerígenas. A via glicolítica traduz-se numa série de reações metabólicas catalisadas por múltiplas enzimas ou complexos enzimáticos. Alguns desses componentes

enzimáticos representam possíveis alvos para o desenvolvimento de inibidores glicolíticos como potenciais agentes anticancerígenos. ⁽⁸⁾

4. Dieta Cetogénica

Uma dieta cetogénica consiste numa dieta com um elevado teor de gordura (> 60% de energia), uma quantidade reduzida de HC (<10% de energia) e uma quantidade de proteína adequada sem limitar o valor energético, o que força o organismo a utilizar gordura em vez de glicose para a síntese de adenosina trifosfato (ATP). ^(9, 10)

A dieta cetogénica induz uma condição metabólica designada de “cetose fisiológica” (aumento dos níveis de corpos cetónicos no sangue), distinguindo-se da cetose patológica grave (cetoacidose), muitas vezes observada na diabetes *mellitus* tipo I não controlada. ⁽¹¹⁾

Terapeuticamente, a dieta cetogénica é utilizada para a epilepsia farmacorresistente e para doenças do metabolismo da glicose. ⁽⁵⁾

Encontram-se publicadas na literatura científica algumas variantes da dieta cetogénica. A principal é a dieta cetogénica clássica, sendo que as restantes são variações desta e correspondem à dieta cetogénica modificada, dieta MCT (Medium Chain Triglycerides), dieta de Atkins modificada e dieta de baixo índice glicémico. Em comum, apresentam um teor de gordura elevado e a distinção entre as variantes corresponde ao rácio entre gordura e HC+proteína.

A dieta cetogénica clássica é a mais restrita e rigorosa, tendo um rácio de macronutrientes de 4:1. Isto significa que há 4 partes de gordura para cada parte de proteína e HC. ⁽¹²⁾

A dieta cetogénica modificada tem um rácio de macronutrientes que pode ir de 3:1 a 1:1 conforme a idade do indivíduo, as necessidades proteicas e os níveis de cetose desejados.⁽¹²⁾

A dieta MCT baseia-se no princípio de que estes ácidos gordos (MCT) sejam os precursores mais eficazes para corpos cetónicos em comparação com outros ácidos gordos de cadeia longa, permitindo aumentar a proporção de proteína e HC, o que possibilita a introdução de uma maior variedade de alimentos e maior flexibilidade no planeamento das refeições.⁽¹²⁾

Na dieta de Atkins modificada o maior contributo para o valor energético não vem apenas da gordura, as proteínas também contribuem de forma significativa. Nesta dieta o rácio de macronutrientes pode ir de 1:1 até 2:1, iniciando-se sem restrição energética e sendo o valor energético ajustado conforme a evolução do peso. O teor de HC é geralmente limitado a 10 - 20g/dia.^(12, 13)

Contrariamente às anteriores, a dieta de baixo índice glicémico não se foca unicamente em atingir a cetose, mas enfatiza igualmente o controlo glicémico. Atribui destaque aos HC complexos, em detrimento dos açúcares simples, e ao seu índice glicémico (IG), restringindo ainda o total diário de HC. A dieta inclui alimentos com $IG \leq 50$. Os HC variam entre os 40-60g distribuídos uniformemente ao longo do dia, correspondendo a gordura a 60% da energia fornecida diariamente e a proteína entre 20 a 30%.^(12, 13)

Para além das variantes da dieta cetogénica descritas, o jejum intermitente é um tratamento muito semelhante ao princípio do jejum baseado na dieta cetogénica. Este tipo de terapia inclui dias em que os indivíduos não consomem qualquer

alimento levando o corpo humano a usar os seus depósitos de gordura com consequente cetose.^(14, 15)

A insulina ativa enzimas-chave nas vias responsáveis por armazenar energia derivada dos HC, quando há ausência ou escassez de HC na dieta, o nível reduzido de insulina resultante leva a uma redução da lipogénese. Depois de alguns dias de jejum, ou de um consumo de HC significativamente reduzido (abaixo de 50 g/dia), as reservas de glicose tornam-se insuficientes quer para a oxidação normal da gordura através do fornecimento de oxaloacetato no ciclo de Krebs quer para o fornecimento de glicose ao sistema nervoso central (SNC).^(16, 17)

O SNC não pode usar gordura como fonte de energia, sendo que normalmente utiliza glicose. Após 3 a 4 dias sem consumo de HC, o SNC é levado a encontrar fontes alternativas de energia, fonte essa que será derivada da superprodução de acetil-coenzima A (CoA). Esta condição observada em jejum prolongado, diabetes tipo 1 e dietas hiperlipídicas/pobres em HC leva à produção de níveis de corpos cetónicos acima do normal, ou seja, acetoacetato, β -hidroxibutirato e acetona – processo que ocorre principalmente na matriz mitocondrial do fígado a partir da oxidação de ácidos gordos.^(16, 18) Dado que o teor de lípidos é elevado, a Acetil-coA proveniente da oxidação dos ácidos gordos é desviada para a cetogénese uma vez que é excedida a capacidade metabólica do ciclo de Krebs. O acetoacetato é o primeiro a ser produzido, sofrendo processos bioquímicos e sendo transformado em β -hidroxibutirato ou em acetona, sendo a última pouco relevante a nível metabólico uma vez que é muito volátil e é excretada quer pelo ar expirado, quer pela urina.⁽¹⁹⁾ O acetoacetato e o B-hidroxibutirato são os corpos cetónicos utilizados como combustível pelos tecidos extrahepáticos, por meio da cetólise, em condições de restrição de hidratos de carbono. Os níveis de corpos cetónicos

dependem, naturalmente, da sua taxa de produção e da sua taxa de utilização. Normalmente, em jejum, as cetonas fornecem cerca de 2-6% da energia que o corpo necessita. Contudo, a contribuição passa a ser cerca de 30-40%, quando a duração do jejum ultrapassa os 3 dias. A acetil-CoA pode ter origem nos ácidos gordos provenientes da lipólise adipocitária ou na ação da lípase das lipoproteínas. A lipólise adipocitária é estimulada pelas catecolaminas e pela glicagina e inibida pela insulina. Assim sendo, está mais ativa durante o jejum e suprimida no período pós-prandial. Já a ação da lípase das lipoproteínas está mais ativa no estado pós-prandial, período no qual os ácidos gordos são dirigidos maioritariamente para a síntese e armazenamento de triglicerídeos.⁽²⁰⁾

5. Dieta Cetogénica e Cancro

O cancro é cada vez mais estudado não só como um distúrbio genético, mas também como um distúrbio metabólico. Isto levou a que o interesse pelo efeito de Warburg e pela DC aumentasse. Grande parte da informação existente acerca da dieta cetogénica e do cancro é informação proveniente de estudos realizados em modelos animais. Apesar disso, os resultados destes estudos têm sido promissores.

Um estudo⁽²¹⁾, publicado na *Nature*, mostrou que, em ratos, a dieta cetogénica aumentava os efeitos de um tratamento específico contra o cancro. Os fármacos nesse tratamento tinham como alvo uma rede de sinalização guiada por uma enzima (abreviada P13K), que se encontra habitualmente mutada no cancro.⁽⁷⁾

Consumir alimentos com HC aumenta os níveis de glicose no sangue, o que leva à produção de insulina. A insulina pode então ativar a sinalização P13K nos tumores.

Ao alimentar os ratos com uma dieta cetogénica, os níveis de insulina foram mantidos baixos e o fármaco foi mais eficaz, concluiu o estudo. No entanto, o estudo também concluiu que a dieta cetogénica sozinha, em alguns casos, não teve efeito sobre o cancro, tendo mesmo acelerado a progressão de um tipo de cancro, a leucemia. Segundo o estudo, a DC, quando usada isoladamente, pode ser prejudicial para os doentes com cancro. Traduzir as descobertas dos estudos em animais para os humanos é um desafio, dado o diagnóstico único de cada pessoa, as necessidades de tratamento e o desafio de seguir uma dieta tão rigorosa. Os poucos testes em humanos realizados nesta área são de curta duração. A maioria envolve cancros avançados e alguns relacionam-se apenas com a adesão à dieta.⁽⁷⁾

5.1. Estudos em modelos animais:

- Cancro da mama:

Um estudo de 2014, utilizou uma dieta cetogénica em ratos durante 8 semanas e verificou uma redução de 65% nos tumores da mama (carcinoma ductal invasor), sem alteração do peso corporal.⁽²²⁾

- Cancro do pâncreas:

Num estudo feito num modelo animal em que foi utilizada uma DC *ad libitum* com um teor de gordura de 81% verificou-se redução do crescimento tumoral (adenocarcinoma ductal), juntamente com uma redução na proliferação de células tumorais. Também se verificaram melhorias na massa muscular e no peso corporal destes ratos. Desta forma, este estudo parece mostrar que uma dieta cetogénica pode servir não só como um agente anticancerígeno mas, também, como um agente capaz de reduzir a caquexia.⁽²³⁾

- Cancro do estômago:

Um estudo utilizou uma DC com um teor de 35,5% de gordura, enriquecida em MCT e ácidos gordos ómega 3, onde se observou inibição da angiogénese e do crescimento tumoral (adenocarcinoma), não tendo havido perda de peso corporal. ⁽²⁴⁾

- Cancro do pulmão:

Uma DC com um rácio entre gordura e HC e proteína de 4:1 mostrou ser capaz de potencializar a inibição do crescimento tumoral (tanto em tumores mucoepidermóides como em adenocarcinomas) ao ser associada ao tratamento de radioterapia. No entanto, a DC quando usada isoladamente não demonstrou os mesmos resultados, não tendo sido capaz de reduzir o crescimento tumoral. ⁽²⁵⁾

- Cancro da próstata:

Um estudo utilizou 3 tipos de dietas distintas: Dieta rica em HC com baixo teor de gordura (71% HC, 12% de gordura), dieta moderada em HC (43% HC, 40% de gordura) e DC sem HC (83% gordura). Não houve diferenças significativas relativamente ao crescimento tumoral (células de adenocarcinoma da próstata sensíveis ao androgénio) e na taxa de sobrevivência entre a dieta rica em HC com baixo teor de gordura e a DC sem HC. Com a dieta moderada em HC verificou-se um aumento do crescimento do tumor e diminuição da sobrevivência. ⁽²⁶⁾

Outro estudo utilizando DC com teores de 10% e 20% de HC verificou que não houve qualquer efeito ao nível da sobrevivência (adenocarcinoma com recetores de androgénio positivos). ⁽²⁷⁾

Num estudo em que foi utilizada uma DC sem HC (84% gordura) verificou-se que esta dieta resultava num período de sobrevivência mais longo e numa redução de tamanho do tumor de 33% (adenocarcinoma com recetores de androgénio positivos) comparativamente a uma dieta com 40% de gordura e 44% de HC.⁽²⁸⁾

- Cancro do cólon:

Um estudo em que foi utilizada uma DC rica em MCT houve aumento dos níveis de corpos cetónicos, redução dos níveis de glicose e insulina no sangue e uma significativa redução do tamanho do tumor (adenocarcinoma).⁽²⁹⁾

Num estudo onde foi também utilizada uma DC rica em MCT (80% gordura) verificou-se uma redução significativa do tamanho do tumor (adenocarcinoma).⁽³⁰⁾

Noutro estudo foram comparadas 4 dietas: DC com 60% de gordura e 20% de HC, DC com 60% de gordura e 5% de HC, dieta rica em HC *ad libitum* (70% HC e 10% de gordura) e dieta rica em HC com restrição energética (70% do valor energético da DC com 20% de HC). Na dieta rica em HC com restrição energética foi onde se verificou um período de latência do tumor (adenocarcinoma) 60% mais longo do que nas restantes dietas e menor tamanho tumoral no final do estudo.⁽³¹⁾

- Cancro cerebral:

Um estudo realizado com uma DC (Rácio gordura:HC+proteína = 5,48:1) mostrou haver uma redução entre 48% e 80% no peso do tumor (astrocitoma maligno).⁽³²⁾

Num outro estudo também com recurso a uma DC (Rácio gordura:HC+proteína = 5,48:1) verificou-se uma redução do crescimento tumoral de 80% (astrocitoma maligno).⁽³³⁾

Utilizando uma DC clássica (4:1) verificou-se um atraso do crescimento tumoral de 35% em astrocitomas malignos e de 65% em glioblastomas, em ratos nos quais foram injetados estes dois tipos de tumores cerebrais.⁽³⁴⁾

Uma DC com uma percentagem de gordura correspondente a 78,8% demonstrou reduzir o crescimento tumoral (glioma) e prolongar o tempo médio de sobrevivência ao cancro. Verificou-se ainda uma alteração da expressão de genes envolvidos no stresse oxidativo e uma redução da expressão de genes responsáveis por fatores de crescimento que se sabe estarem envolvidos no crescimento dos gliomas.^(35, 36)

Um estudo em que foi utilizada uma DC (Rácio gordura:HC e proteína = 2,7 :1) mostrou não haver qualquer melhoria a nível da sobrevivência ao cancro (glioma) e não haver qualquer efeito nos níveis de glicose no sangue.⁽³⁷⁾

Outro estudo com recurso a uma DC clássica (4:1) combinada com a radioterapia levou ao desaparecimento total do tumor.⁽³⁸⁾

Num estudo foi investigado o efeito de uma DC (56,1% de gordura) usada isoladamente e o efeito dessa dieta em associação com tratamento com Bevacizumab. A DC isoladamente não mostrou ter qualquer efeito significativo a nível da sobrevivência. Quando usada em associação com o Bevacizumab, mostrou ser capaz de prolongar a sobrevivência e diminuir o tamanho do tumor (glioma) quando comparada com o tratamento com Bevacizumab usado de forma isolada.⁽³⁹⁾

- Cancro sistémico metastático:

Um estudo combinou uma DC com uma terapia de oxigénio hiperbárica. Neste estudo verificou-se que a DC isoladamente diminui os níveis de glicose no sangue, atrasou o crescimento tumoral (Glioblastoma caracterizado por rápida metastização) e aumentou o tempo de sobrevivência em cerca de 56,7%. Enquanto que a terapia de oxigénio hiperbárica usada isoladamente não influenciou a progressão do tumor, quando combinada com a DC conseguiu diminuir significativamente os níveis de glicose no sangue, a taxa de crescimento tumoral e aumentar o tempo médio de sobrevivência em 77,9% em comparação com os grupos controlo.⁽⁴⁰⁾

Alguns estudos em ratos forneceram evidências de que os níveis fisiológicos de corpos cetónicos inibem a oxidação dos aminoácidos de cadeia ramificada no músculo⁽⁴¹⁾ e diminuem a libertação do aminoácido gliconeogénico alanina.⁽⁴²⁾ Do ponto de vista evolutivo, o efeito “poupador de músculo” da cetose deverá ter sido essencial para sobreviver a longos períodos de fome.⁽⁴³⁾ Uma DC exige abstinência de certos alimentos e, portanto, pode não ser adequada para todos os doentes. Se os corpos cetónicos mediarem efeitos anticaquéticos e de preservação muscular, como indicado por dados pré-clínicos, essa intervenção poderá ser valiosa para doentes com cancro submetidos a radioterapia, especialmente aqueles com alto risco de perda de peso, como é o caso dos doentes com cancro de cabeça e pescoço.⁽⁴⁴⁾

5.2. Estudos em modelos humanos:

- Cancro em estado avançado:

Um estudo foi realizado em 16 doentes com tumores metastáticos avançados, sem recurso a terapias convencionais, utilizando uma DC (com menos de 70g de HC por dia). Neste estudo os doentes reportaram uma melhoria do funcionamento emocional e diminuição das insónias. A qualidade de vida permaneceu estável ou piorou, refletindo o estado avançado da doença. Durante 3 meses, em 5 doentes verificou-se estabilidade da doença.⁽⁴⁵⁾

- **Astrocitoma maligno em estado avançado:**

Um estudo seguiu 2 doentes em idade pediátrica, durante 8 semanas. O processo de cetose foi mantido através de uma dieta com 60% de MCT. Verificou-se um aumento, de 20 a 30 vezes, de corpos cetónicos no sangue. Para além disso, através de um exame PET observou-se uma redução média de 21,8% na captação de glicose no local do tumor. Um doente apresentou melhoria clínica e continuou com a DC nos 12 meses restantes sem progressão da doença.⁽⁴⁶⁾

- **Glioblastomas:**

Um estudo de caso único, utilizou uma DC com restrição energética, com 600kcal/dia e seguindo uma terapia padrão (gordura:HC = 4:1). Após 2 meses de tratamento o tumor deixou de ser detetável, contudo, 10 semanas depois da suspensão da DC o tumor reapareceu.⁽⁴⁷⁾

- **Glioblastoma Multiforme:**

Em 6 doentes foi estudada a utilização de uma DC (77% gordura, 8% HC, 15% proteína) durante 3 a 9 meses em associação com Temozolomida ou quimioterapia e radioterapia concomitantes. No seguimento destes doentes aos 14 meses, 4 pacientes estavam vivos, um dos quatro pacientes estava sob

restrição de HC (DC com 4,5% de HC) pós-irradiação e tratamento com Temozolamida, não se tendo verificado recorrência da doença após 12 meses de tratamento, os outros dois tiveram recidiva e iniciaram tratamentos de quimioterapia.⁽⁴⁸⁾

Num artigo de revisão recente foram incluídos 9 estudos que tinham avaliado os efeitos da DC no metabolismo do tumor e/ou progressão da doença. Entre eles, 2 relataram resultados negativos, 2 apresentaram resultados diversos entre os participantes, 4 não relataram diferenças no resultado dos diferentes tratamentos e 1 demonstrou uma alteração no metabolismo das células cancerígenas associadas à intervenção com a DC indicando um possível efeito positivo da mesma.⁽⁴⁹⁾

De acordo com uma revisão sistemática de 2017, que englobou os estudos animais existentes, a dieta cetogénica tem demonstrado eficácia na diminuição do crescimento do tumor e no aumento do tempo de sobrevivência. Isto foi observado no cancro do pâncreas, próstata, gástrico, cerebral e pulmonar. Estes estudos em animais apresentam várias limitações e, para além do mais, não é possível fazer uma transposição direta da informação obtida desta forma para os seres humanos.⁽⁵⁰⁾

Foi também publicada uma revisão sistemática em 2017, relativamente aos estudos em seres humanos, sobre a DC no tratamento do cancro. Cerca de 53% dos doentes aderiram à dieta em alguma fase após o diagnóstico de cancro, mas apenas 20% a conseguiu manter durante todo o período de estudo. Esta revisão concluiu que a evidência científica relativamente aos possíveis efeitos da DC no desenvolvimento e progressão do tumor, bem como na redução dos efeitos colaterais da terapia do cancro, é praticamente ausente.⁽⁵¹⁾

É importante referir que as sociedades americana e europeia de nutrição, *American Society for Parental and Enteral Nutrition* (ASPEN) e *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), desaconselham a utilização da DC no tratamento do cancro quer como tratamento único quer como terapia adjuvante por falta de evidência científica. A ASPEN refere que os doentes oncológicos não devem usar qualquer dieta terapêutica para tratar o cancro.⁽⁵²⁾ Já a ESPEN refere que a evidência relativamente à DC é muito escassa para ser recomendada como possível tratamento do cancro.⁽⁵³⁾

6. Considerações Finais

Apesar de toda a atenção que tem sido dada à dieta cetogénica pelo seu potencial papel no tratamentos do cancro, falta evidência dos seus benefícios em relação ao desenvolvimento e progressão do tumor, bem como na redução dos efeitos colaterais da terapia do cancro. Há bastantes limitações nos estudos feitos até ao momento. Por exemplo, não haver possibilidade de replicação do protocolo alimentar do estudo, tornando mais difícil a comparação entre os vários estudos existentes até ao momento.^(51, 54)

A DC é uma dieta que pode induzir perda de peso, algumas vezes significativa, e este facto poderá ter implicações no prognóstico dos doentes, já que a perda de peso e a desnutrição são fatores de risco nos doentes oncológicos.^(55, 56)

É necessária evidência clínica robusta e consistente que investigue grupos de doentes comparáveis, com metodologia comparável, sendo necessários protocolos de regime alimentar e resultados consistentes antes que a DC possa ser recomendada como tratamento único do cancro ou como terapia adjuvante.⁽⁵¹⁾

Referências

1. World Health Organization. 2018. [citado em: 12/09/2018]. Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Simone BA, Champ CE, Rosenberg AL, Berger AC, Monti DA, Dicker AP, et al. Selectively starving cancer cells through dietary manipulation: methods and clinical implications. *Future Oncol*. 2013; 9(7):959-76.
3. Chung HY, Park YK. Rationale, Feasibility and Acceptability of Ketogenic Diet for Cancer Treatment. *J Cancer Prev*. 2017; 22(3):127-34.
4. Klement RJ. Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation. *Med Oncol*. 2017; 34(8):132.
5. Vidali S, Aminzadeh S, Lambert B, Rutherford T, Sperl W, Kofler B, et al. Mitochondria: The ketogenic diet--A metabolism-based therapy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015; 63:55-9.
6. Buono R, Longo VD. Starvation, Stress Resistance, and Cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 2018; 29(4):271-80.
7. American Institute for Cancer Research. 2019. [Citado em:17/09/2018]. Disponível em: <https://blog.aicr.org/2018/09/17/the-ketogenic-diet-and-cancer-treatment-what-patients-should-know/?fbclid=IwAR30e1Gdx39ONcY99P0DArLEHYJesyUHI3sm9fCqKTATPYWEXqAXcGgdr-4>.
8. Chen Z, Lu W, Garcia-Prieto C, Huang P. The Warburg effect and its cancer therapeutic implications. *J Bioenerg Biomembr*. 2007; 39(3):267-74.
9. Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, Eichenberger-Gilmore JM, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol*. 2014; 2:963-70.

10. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 70(3):309-19.
11. Urbain P, Bertz H. Monitoring for compliance with a ketogenic diet: what is the best time of day to test for urinary ketosis? *Nutr Metab (Lond)*. 2016; 13:77.
12. Williams TJ, Cervenka MC. The role for ketogenic diets in epilepsy and status epilepticus in adults. *Clin Neurophysiol Pract*. 2017; 2:154-60.
13. Walczyk T, Wick JY. The Ketogenic Diet: Making a Comeback. *Consult Pharm*. 2017; 32(7):388-96.
14. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res*. 2014; 55(11):2211-28.
15. Fedorovich SV, Voronina PP, Waseem TV. Ketogenic diet versus ketoacidosis: what determines the influence of ketone bodies on neurons? *Neural Regen Res*. 2018; 13(12):2060-63.
16. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67(8):789-96.
17. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF, Jr. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest*. 1967; 46(10):1589-95.
18. Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 70(3):243-51.

19. Masino, SA e Rho, JM. (2012). Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. 4ª edição. National Center for Biotechnology Information (US).
20. Sumithran P, Proietto J. Ketogenic diets for weight loss: A review of their principles, safety and efficacy. *Obes Res Clin Pract.* 2008; 2(1):I-ii.
21. Hopkins BD, Pauli C, Du X, Wang DG, Li X, Wu D, et al. Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature.* 2018; 560(7719):499-503.
22. Gluschnaider U, Hertz R, Ohayon S, Smeir E, Smets M, Pikarsky E, et al. Long-chain fatty acid analogues suppress breast tumorigenesis and progression. *Cancer Res.* 2014; 74(23):6991-7002.
23. Shukla SK, Gebregiworgis T, Purohit V, Chaika NV, Gunda V, Radhakrishnan P, et al. Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer Metab.* 2014; 2:18.
24. Otto C, Kaemmerer U, Illert B, Muehling B, Pfetzer N, Wittig R, et al. Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *BMC Cancer.* 2008; 8:122.
25. Allen BG, Bhatia SK, Buatti JM, Brandt KE, Lindholm KE, Button AM, et al. Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy responses in lung cancer xenografts. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(14):3905-13.
26. Mavropoulos JC, Buschemeyer WC, 3rd, Tewari AK, Rokhfeld D, Pollak M, Zhao Y, et al. The effects of varying dietary carbohydrate and fat content on survival in a murine LNCaP prostate cancer xenograft model. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009; 2(6):557-65.

27. Masko EM, Thomas JA, 2nd, Antonelli JA, Lloyd JC, Phillips TE, Poulton SH, et al. Low-carbohydrate diets and prostate cancer: how low is "low enough"? *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010; 3(9):1124-31.
28. Freedland SJ, Mavropoulos J, Wang A, Darshan M, Demark-Wahnefried W, Aronson WJ, et al. Carbohydrate restriction, prostate cancer growth, and the insulin-like growth factor axis. *Prostate*. 2008; 68(1):11-9.
29. Tisdale MJ, Brennan RA, Fearon KC. Reduction of weight loss and tumour size in a cachexia model by a high fat diet. *Br J Cancer*. 1987; 56(1):39-43.
30. Beck SA, Tisdale MJ. Effect of insulin on weight loss and tumour growth in a cachexia model. *Br J Cancer*. 1989; 59(5):677-81.
31. Wheatley KE, Williams EA, Smith NC, Dillard A, Park EY, Nunez NP, et al. Low-carbohydrate diet versus caloric restriction: effects on weight loss, hormones, and colon tumor growth in obese mice. *Nutr Cancer*. 2008; 60(1):61-8.
32. Marsh J, Mukherjee P, Seyfried TN. Drug/diet synergy for managing malignant astrocytoma in mice: 2-deoxy-D-glucose and the restricted ketogenic diet. *Nutr Metab (Lond)*. 2008; 5:33.
33. Seyfried TN, Sanderson TM, El-Abbadi MM, McGowan R, Mukherjee P. Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. *Br J Cancer*. 2003; 89(7):1375-82.
34. Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, Markis WT, Mantis JG, Seyfried TN. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr Metab (Lond)*. 2007; 4:5.
35. Stafford P, Abdelwahab MG, Kim DY, Preul MC, Rho JM, Scheck AC. The ketogenic diet reverses gene expression patterns and reduces reactive oxygen

species levels when used as an adjuvant therapy for glioma. *Nutr Metab (Lond)*. 2010; 7:74.

36. Scheck AC, Abdelwahab MG, Fenton KE, Stafford P. The ketogenic diet for the treatment of glioma: insights from genetic profiling. *Epilepsy Res*. 2012; 100(3):327-37.

37. Maurer GD, Brucker DP, Bahr O, Harter PN, Hattingen E, Walenta S, et al. Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. *BMC Cancer*. 2011; 11:315.

38. Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, et al. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. *PLoS One*. 2012; 7(5):e36197.

39. Rieger J, Bahr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, et al. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*. 2014; 44(6):1843-52.

40. Poff AM, Ari C, Seyfried TN, D'Agostino DP. The ketogenic diet and hyperbaric oxygen therapy prolong survival in mice with systemic metastatic cancer. *PLoS One*. 2013; 8(6):e65522.

41. Buse MG, Biggers JF, Friderici KH, Buse JF. Oxidation of branched chain amino acids by isolated hearts and diaphragms of the rat. The effect of fatty acids, glucose, and pyruvate respiration. *J Biol Chem*. 1972; 247(24):8085-96.

42. Palaiologos G, Felig P. Effects of ketone bodies on amino acid metabolism in isolated rat diaphragm. *Biochem J*. 1976; 154(3):709-16.

43. Sherwin RS, Hendler RG, Felig P. Effect of ketone infusions on amino acid and nitrogen metabolism in man. *J Clin Invest*. 1975; 55(6):1382-90.

44. Klement RJ, Sweeney RA. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: II. Protocol of a randomised phase I study (KETOCOMP). *Clin Nutr ESPEN*. 2016; 12:e1-e6.
45. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kammerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2011; 8(1):54.
46. Nebeling LC, Miraldi F, Shurin SB, Lerner E. Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. *J Am Coll Nutr*. 1995; 14(2):202-8.
47. Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, Servadei F, Vaccaro S, Mukherjee P, et al. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. *Nutr Metab (Lond)*. 2010; 7:33.
48. Champ CE, Palmer JD, Volek JS, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2014; 117(1):125-31.
49. Oliveira CLP, Mattingly S, Schirrmacher R, Sawyer MB, Fine EJ, Prado CM. A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: A Narrative Review. *J Acad Nutr Diet*. 2018; 118(4):668-88.
50. Khodadadi S, Sobhani N, Mirshekar S, Ghiasvand R, Pourmasoumi M, Miraghajani M, et al. Tumor Cells Growth and Survival Time with the Ketogenic Diet in Animal Models: A Systematic Review. *Int J Prev Med*. 2017; 8:35.
51. Erickson N, Boscheri A, Linke B, Huebner J. Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients. *Med Oncol*. 2017; 34(5):72.

52. August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009; 33(5):472-500.
53. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017; 36(1):11-48.
54. Lv M, Zhu X, Wang H, Wang F, Guan W. Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014; 9(12):e115147.
55. Pressoir M, Desne S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. Br J Cancer. 2010; 102(6):966-71.
56. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med. 1980; 69(4):491-7.