

# DIETA CETOGÊNICA COMO ESTRATÉGIA COMPLEMENTAR NO TRATAMENTO DE CÂNCER

*Ketogenic metabolic therapy as a complementary strategy in cancer treatment*

Fernanda Damasceno Ferreira<sup>1</sup>, Igor de Souza Neto<sup>1</sup>, Laura Avellar Chaves Pontes<sup>1</sup>, Ludmila Souza Recedive Borges<sup>1</sup>, Thaís Viana de Ávila Oliveira<sup>1</sup>, Flávia Guimarães Rodrigues<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O câncer e seu manejo são um grande desafio para a saúde pública. Consequentemente, inúmeras estratégias complementares estão sendo estudadas para auxiliar o tratamento convencional. A dieta cetogênica (DC) consiste em uma terapia nutricional rica em lipídeos, moderada em proteínas e pobre em carboidratos que tem se mostrado notável em relação à terapêutica tradicional contra o câncer, devido a sua atuação na reprogramação do metabolismo das células neoplásicas. **Objetivo:** Realizar uma revisão bibliográfica sobre o impacto da utilização da DC como estratégia complementar no tratamento do câncer. **Métodos:** Revisão integrativa de literatura com dados coletados de março de 2020 a abril de 2021, a partir das bases de dados MEDLINE, SciELO e BVS, publicados no período de janeiro de 2019 a março de 2021, usando como descritores “Dieta Cetogênica (Ketogenic diet)” e “Tratamento de câncer (cancer treatment)”. **Resultados:** A DC associada a tratamentos tradicionais do câncer foi capaz de reduzir o crescimento, invasão e proliferação dos tumores através de alterações na via energética destas células, além de promover o prolongamento da sobrevida dos pacientes. **Conclusão:** A utilização da DC no tratamento complementar de neoplasias malignas revelou diversos benefícios, indicando que sua administração induz melhoria na sintomatologia e um maior bem-estar aos pacientes oncológicos durante o tratamento. Apesar da maioria dos resultados encontrados serem benéficos para o prognóstico, ainda são necessárias pesquisas adicionais acerca do mecanismo de ação dessa dieta e dos seus efeitos específicos em cada tipo de câncer.

**Palavras-chave:** Dieta Cetogênica; Câncer; Terapias complementares.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cancer and its treatment are considered one of the great challenges in global health. The ketogenic diet consists of a nutritional therapy rich in lipids, moderate in proteins and low in carbohydrates, that has been shown to be considerable when compared with conventional cancer treatment, due to its role in neoplastic cells' metabolism reprogramming. **Objective:** To conduct a literature review about the impact of using the ketogenic diet as a complementary strategy in cancer treatment. **Methods:** Integrative literature review with data collected from march 2020 to april 2021, from MEDLINE, SciELO and BVS databases, published from January 2019 to March 2021, using as descriptors “Ketogenic diet” and “Cancer treatment”. **Results:** The ketogenic diet allied with traditional and complementary cancer treatments showed a decrease in the growth, invasion and tumoral proliferation, changing the energy pathway of neoplastic cells, along with prolonging patient survival. **Conclusion:** The use of a ketogenic diet in the complementary treatment of cancer revealed several benefits, indicating that its administration proposes a therapeutic method that provides greater well-being for cancer patients during treatment. Although most of the results found are beneficial for the prognosis, further research is needed on this diet's action mechanisms and its specific effects on each type of cancer.

**Keywords:** Ketogenic Diet; Cancer; Complementary Therapies.

<sup>1</sup>Acadêmico (a) de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG-Brasil

<sup>2</sup>Docente da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG-Brasil

Autor para correspondência: Flávia Guimarães Rodrigues – Alameda Ezequiel Dias, Nº 275. Bairro: Centro – CEP: 30130-110 - Belo Horizonte, MG- Brasil. e-mail: flavia.rodrigues@cienciasmedicasmg.edu.br

## INTRODUÇÃO

O câncer consiste em um vasto grupo de patologias e um dos grandes desafios da saúde mundial. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2020, foi responsável por cerca de 9,6 milhões de óbitos globalmente<sup>1</sup>. No Brasil, essa enfermidade apresenta-se como um dos problemas de saúde pública mais complexos, dada a sua magnitude epidemiológica, social e econômica<sup>2</sup>.

De acordo com o manejo clínico, as neoplasias malignas são, majoritariamente, tratadas de forma convencional por meio de cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia, sendo que em muitos casos, é necessário combinar mais de uma modalidade de tratamento com procedimentos paliativos<sup>3</sup>. Embora o tratamento convencional seja essencial, é inquestionável o avanço de estudos propondo o uso de terapias complementares, capazes de reduzir os efeitos colaterais e promover a melhora no quadro clínico dos pacientes oncológicos. Nesse contexto, novas abordagens clínicas aliadas aos métodos convencionais têm sido exploradas ampliando as possibilidades para o tratamento do câncer, a exemplo da DC<sup>4</sup>.

A DC foi descrita pela primeira vez nos tratados médicos de Hipócrates, na Grécia Antiga, como uma forma de tratamento para a epilepsia. Contudo, entrou em desuso por um longo período que foi contornado a partir de evidências que demonstraram seu uso promissor no tratamento de várias patologias, incluindo o câncer<sup>4</sup>. A DC consiste em uma terapia nutricional rica em lipídeos, moderada em proteínas e pobre em carboidratos que resulta na acentuada síntese endógena de corpos cetônicos e no declínio da distribuição de glicose, modificando a via de armazenamento e a absorção de energia<sup>5</sup>. Diante desse cenário, torna-se evidente seu potencial efeito metabólico, uma vez que as células dependentes de carboidratos têm reduzida atividade nos processos celulares<sup>6</sup>.

O metabolismo de determinadas células tumorais é baseado no funcionamento inadequado da cadeia respiratória, em virtude de um sistema de fosforilação oxidativa (OXPHOS) disfuncional. Isso se deve ao fato de certos tumores apresentarem redução da massa mitocondrial, outros um decréscimo de complexos de OXPHOS e, alguns, mutações em genes do DNA mitocondrial, que também interferem nesse processo metabólico. Dessa forma, a substituição de glicose por corpos cetônicos como substrato de energia impede as células cancerosas de sobreviverem, visto que deveriam possuir mitocôndrias funcionais para conseguirem metabolizar as cetonas de maneira eficiente e garantir a sobrevivência<sup>7</sup>. Ademais, essas alterações na OXPHOS resultam no aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) durante a respiração mitocondrial. Porém, é válido ressaltar que, de forma compensatória, as células cancerosas aumentam a atividade da via pentoses-fosfato e da produção de piruvato - vias dependentes de glicose - que efetuam a desintoxicação celular das ROS, prevenindo o dano oxidativo. Assim, a privação de glicose causa estresse oxidativo e toxicidade em células tumorais, diminuindo os efeitos compensatórios. Portanto, a DC pode atuar como terapia complementar do câncer por meio de dois mecanismos diferentes: (1) o metabolismo lipídico força as células a derivarem sua energia do metabolismo mitocondrial e, uma vez que as células tumorais possuem defeitos nessa organela, elas irão sofrer um processo de estresse oxidativo; (2) a limitação de glicose para a glicólise, restringindo a formação de piruvato e a entrada na via da pentoses-

fosfato, mecanismos necessários para reduzir os ROS<sup>8</sup>.

Desta forma, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o impacto da dieta cetogênica, a partir das evidências pré-clínicas e clínicas, como estratégia complementar no tratamento do câncer.

## MÉTODO

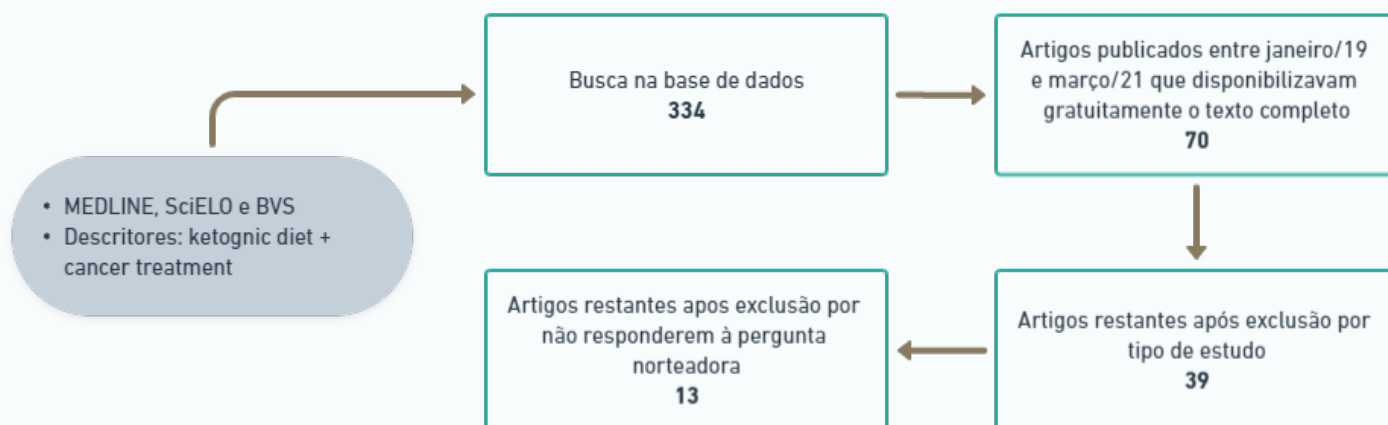
Trata-se de uma revisão integrativa de literatura acerca da utilização da DC no tratamento complementar do câncer após busca em bases de dados durante o período de março de 2020 a abril de 2021. O estudo teve a seguinte pergunta norteadora: “Quais as evidências científicas recentes sobre os efeitos da utilização da DC como estratégia complementar no tratamento de câncer?”. A busca por evidências foi realizada nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para tal investigação utilizou-se os seguintes descritores nas línguas portuguesa e inglesa: “Dieta cetogênica (Ketogenic diet)” e “Tratamento de câncer (cancer treatment)”, combinados com o operador lógico booleano *AND*.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados entre janeiro de 2019 e março de 2021 e disponíveis gratuitamente no meio virtual. Quanto aos critérios de exclusão, definiram-se os seguintes: estudos que não respondiam à pergunta norteadora e estudos de sistematização de dados, como revisão e metanálise.

## RESULTADOS

O levantamento de dados foi realizado por meio de uma leitura exploratória, lendo o título dos artigos e eliminando aqueles que não continham todos os descritores selecionados. Desta forma, um total de 334 artigos científicos foram identificados nas bases de dados MEDLINE, SciELO e BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão permaneceram 70 estudos. Destes, excluíram-se artigos de revisão e metanálise, permanecendo 39 artigos. Posteriormente, foram avaliados títulos e resumos, e apenas 13 artigos responderam à questão norteadora e definiram a amostra principal da presente revisão, como observado na Figura 1.

Após análise dos artigos selecionados, foram realizadas leituras analíticas para organização das informações, referentes aos estudos envolvendo seres humanos (clínicos) e animais (pré-clínicos), conforme descritas na Tabela 1.

**Figura 1.** Fluxograma da revisão integrativa desenvolvida a partir das bases de dados MEDLINE, SciELO e BVS no período de janeiro de 2019 a março de 2021.

Fonte: Autoria própria.

**Tabela 1** - Levantamento bibliográfico do uso da dieta cetogênica como estratégia complementar no tratamento do câncer.

Autor/Ano	Título	Tipo de câncer	Tipo de Estudo / Amostra	Objetivos	Resultados
Klein P, <i>et al.</i> 2020 <sup>9</sup>	Treatment of glioblastoma multiforme with "classic" 4:1 ketogenic diet total meal replacement.	Glioblastoma	Estudo Prospectivo Aberto - Clínico	Avaliar a viabilidade, a segurança, a tolerabilidade e a eficácia do tratamento de GBM <sup>A</sup> utilizando a DC <sup>B</sup> clássica 4:1 de substituição total de refeição.	DC aumentou a sobrevida média em 5 meses (grupo 1) e em 6 meses (grupo 2). Um paciente com GBM recorrente teve reversão dos sintomas, redução do tumor, resolução do edema e sobrevida por 20 meses após o início da DC.
Phillips M, <i>et al.</i> 2020 <sup>13,10</sup>	Managing Metastatic Thymoma with Metabolic and Medical Therapy: A Case Report	Timoma	Relato de Caso - Clínico	Relatar o caso de uma mulher de 37 anos com diagnóstico de miastenia gravis e timoma inoperável que foi submetida a um regime de jejum periódico combinado com uma DC modificada nos dias de alimentação como possível tratamento para o câncer.	Houve redução de 96% do tumor, porém, em razão do tratamento para miastenia gravis realizado na paciente ao longo do processo, não foi possível garantir uma relação entre a DC e a melhora do quadro de câncer.
Hagihara K, <i>et al.</i> 2020 <sup>14,11</sup>	Promising Effect of a New Ketogenic Diet Regimen in 'Patients with Advanced Cancer	Diferentes tipos de câncer em estágio IV (câncer colorretal, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de mama, câncer de pâncreas, câncer de cabeça e pescoço, sarcoma de ossos e tecidos moles, câncer de ovário e câncer peritoneal, câncer endometrial, câncer de bexiga, tumor cerebral, câncer do trato biliar, câncer gástrico).	Estudo de Série de Casos - Clínico	Investigar a eficácia e segurança da DC como uma terapia de suporte para pacientes com câncer em estágio avançado.	Os pacientes apresentaram efeitos adversos ao longo do estudo devido ao agravamento do câncer, à quimioterapia e/ou à DC, porém os quadros de sobrevida dos pacientes melhoraram em comparação aos apresentados no início do processo de introdução da DC.
Iyikesici MS, 2020 <sup>15,12</sup>	Survival outcomes of metabolically supported chemotherapy combined with ketogenic diet, hyperthermia, and hyperbaric oxygen therapy in advanced gastric cancer.	Câncer Gástrico Avançado	Retrospectivo de Centro Único - Clínico	Avaliar o efeito do tratamento proposto (MSCT <sup>E</sup> combinada com DC, hipertermia local e HBOT <sup>F</sup> ) em 24 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma gástrico em estágio III-IV localmente avançado ou metastático.	A resposta completa foi alcançada em 88% dos pacientes. A sobrevida livre de progressão média foi de 36,5 meses. Nenhuma adversidade foi encontrada ou relacionada ao jejum, à hipoglicemia, à DC, à hipertermia ou à HBOT.

Continua

## Continuação

Autor/Ano	Título	Tipo de câncer	Tipo de Estudo / Amostra	Objetivos	Resultados
Iyikesici MS, 2020 <sup>16 13</sup>	Long-Term Survival Outcomes of Metabolically Supported Chemotherapy with Gemcitabine-Based or FOLFIRINOX Regimen Combined with Ketogenic Diet, Hyperthermia, and Hyperbaric Oxygen Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer.	Carcinoma Ductal Pancreático Metastático (Estágio IV)	Estudo Observacional Retrospectivo de Centro Único - Clínico	Examinar a eficácia da MSCT combinada com DC, hipertermia e HBOT em pacientes com carcinoma ductal pancreático metastático (estágio IV).	A combinação MSCT, DC, hipertermia e HBOT foi vantajosa para a sobrevida dos pacientes, sendo a média geral de 10,5-21,1 meses. Nenhum efeito colateral relacionado aos itens da combinação foi observado.
Panhans CM, et al. 2020 <sup>17 14</sup>	Exploring the Feasibility and Effects of a Ketogenic Diet in Patients With CNS <sup>G</sup> Malignancies: A Retrospective Case.	Glioblastoma, Astrocitoma e Oligodendroglioma	Estudo de casos retrospectivo - Clínico	Avaliar se a ingestão da DC teve um impacto no desenvolvimento do câncer do sistema nervoso central.	Os níveis de cetona aumentaram, enquanto os níveis de glicose e o IMC <sup>H</sup> diminuíram. Em geral, os pacientes relataram melhora dos sintomas ao longo da DC. As imagens do estudo sugeriram melhor controle da doença e redução do edema vasogênico.
Zou Y, et al. 2020 <sup>10 15</sup>	The effect of a ketogenic diet and synergy with rapamycin in a mouse model of breast cancer.	Câncer de Mama	Ensaio Pré-clínico	Avaliar os resultados da DC complementar a drogas antitumoral no câncer de mama.	O crescimento de tumores de mama e metástases pulmonares foi inibido e a expectativa de vida foi maior com a DC. A rapamicina foi mais eficaz quando combinada com a DC.
He J, et al. 2020 <sup>11 16</sup>	Inhibitory effect of ketogenic diet on neuroblastoma in BALB/c-nu mouse models.	Neuroblastoma	Ensaio Pré-clínico	Explorar o efeito da DC na inibição do crescimento do NB <sup>C</sup> humano transplantado por via subcutânea em camundongos, na eficácia e na segurança.	DC pode inibir o crescimento do NB transplantado, o possível mecanismo antitumoral está relacionado à autofagia e seu uso mostrou-se relativamente seguro para tratar tumores.
Sperry J, et al. 2020 <sup>12 17</sup>	Glioblastoma Utilizes Fatty Acids and Ketone Bodies for Growth Allowing Progression during Ketogenic Diet Therapy.	Glioblastoma	Ensaio Pré-clínico	Verificar a eficácia da DC no GBM e avaliar o papel da oxidação de ácidos graxos na sua propagação.	A DC não teve efeito no crescimento do tumor em uma linha de GBM. Além disso, demonstrou-se ainda que certas linhagens de GBM utilizam AG <sup>D</sup> e isso torna as células malignas mais resilientes e adaptáveis ao estresse metabólico.
Wang YH, et al. 2019 <sup>18</sup>	HMGCS2 <sup>I</sup> Mediates Ketone Production and Regulates the Proliferation and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma.	Carcinoma Hepatocelular	Ensaio Pré-clínico	Verificar os mecanismos e o potencial terapêutico da HMGCS2 em CHC <sup>I</sup> .	Verificou-se inibição significativa do crescimento das células de câncer de fígado em camundongos.
Licha D, et al. 2019 <sup>19</sup>	Untargeted Metabolomics Reveals Molecular Effects of Ketogenic Diet on Healthy and Tumor Xenograft Mouse Models.	Câncer de mama	Ensaio Pré-clínico	Investigar as redes biológicas e as vias envolvidas na adaptação à DC em combinação com uma quimioterapia clássica para o tratamento do câncer de mama.	A DC induziu efeitos de inibição do crescimento do tumor, atuando na homeostase dos camundongos com câncer. Ela também regulou o metaboloma dos camundongos com câncer, aproximando-o aos dos camundongos saudáveis sob DC.
Kasumi E, et al. 2019 <sup>20</sup>	A ketogenic diet improves the prognosis in a mouse model of peritoneal dissemination without tumor regression.	Câncer de Cólon com disseminação peritoneal	Ensaio Pré-clínico	Avaliar uma DC, como uma nova terapia em um modelo de disseminação peritoneal em camundongo.	A DC prolongou o tempo de vida dos camundongos portadores de disseminação peritoneal e melhorou os sintomas. Porém, não houve efeito antitumoral, tampouco efeito sobre o crescimento de células tumorais.

Continua

## Continuação

Autor/Ano	Título	Tipo de câncer	Tipo de Estudo / Amostra	Objetivos	Resultados
Mukherjee P, <i>et al.</i> 2019 <sup>21</sup>	Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma.	Glioblastoma	Ensaio Pré-clínico	Determinar se o direcionamento simultâneo de glicose e de glutamina, enquanto sob cetose terapêutica, poderia controlar o crescimento em estágio final e aumentar a sobrevivência sem toxicidade em dois modelos diferentes de ratos singênicos de GBM.	A DC reduziu a invasão, a proliferação de células cancerosas, os níveis de fatores inflamatórios e facilitou a entrega do medicamento ao cérebro. Ademais, a combinação de glicose e de glutamina interrompeu o crescimento de células tumorais e promoveu a sobrevivência dos camundongos com GBM.

AGBM: Glioblastoma; BNB: Neuroblastoma; CAG: Ácidos Graxos; DMSCT: Quimioterapia com suporte metabólico; EHBOT: Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB); FCNS: Sistema Nervoso Central (SNC); GIMC: Índice de Massa Corporal; HHMGCS2: enzima 3-Hidroxiacetilglutaril-CoA sintase 2; ICHC: Carcinoma Hepatocelular.

Fonte: Autoria própria.

Dessa forma, tendo como base a análise dos artigos selecionados, o efeito da DC foi observado nos seguintes cânceres: glioblastoma (Klein *et al.*<sup>9</sup>; Sperry *et al.*<sup>17</sup>; Panhans *et al.*<sup>14</sup>; Mukherjee *et al.*<sup>21</sup>), câncer de mama (Zou *et al.*<sup>15</sup>; Licha *et al.*<sup>19</sup>), neuroblastoma (He *et al.*<sup>16</sup>), timoma (Phillips *et al.*<sup>10</sup>), câncer gástrico avançado (Iyikesici<sup>12</sup>), carcinoma ductal pancreático (Iyikesici<sup>13</sup>), astrocitoma, oligodendroglioma (Panhans *et al.*<sup>14</sup>), carcinoma hepatocelular (Wang *et al.*<sup>18</sup>), câncer de cólon com disseminação peritoneal (Kasumi *et al.*<sup>20</sup>) e cânceres em estágio IV, incluindo câncer de mama, ovário, peritoneal e gástrico (Hagihara *et al.*<sup>11</sup>). A partir da coleta de dados, observou-se por meio do tratamento complementar com a DC, aumento da sobrevida (Klein *et al.*<sup>9</sup>; Zou *et al.*<sup>15</sup>; Hagihara *et al.*<sup>11</sup>; Iyikesici<sup>12</sup>; Kasumi *et al.*<sup>20</sup>; Mukherjee *et al.*<sup>21</sup>), redução do crescimento tumoral (Klein *et al.*<sup>9</sup>; Zou *et al.*<sup>15</sup>; He *et al.*<sup>16</sup>; Iyikesici<sup>12</sup>; Wang *et al.*<sup>18</sup>; Licha *et al.*<sup>19</sup>; Mukherjee *et al.*<sup>21</sup>) e melhora dos sintomas da doença de base (Panhans *et al.*<sup>14</sup>; Klein *et al.*<sup>9</sup>).

É necessário ressaltar que o uso da DC foi validado por diversos artigos como agente complementar a diferentes tratamentos. Na coleta de dados, foi observado a combinação da DC com a quimioterapia clássica (Licha *et al.*<sup>19</sup>; Hagihara *et al.*<sup>11</sup>), com ripamicina e outros fármacos usados no tratamento de câncer de mama (Zou *et al.*<sup>15</sup>), miastenia gravis (Phillips *et al.*<sup>10</sup>), MSCT, hipertermia local e HBOT (Iyikesici<sup>12</sup>).

## DISCUSSÃO

### Impacto no crescimento tumoral

Em estudos pré-clínicos, conduzidos por He *et al.*<sup>16</sup> e Wang *et al.*<sup>18</sup>, foi demonstrado que a administração da DC em grupos de camundongos inibiu significativamente o crescimento de carcinoma hepatocelular e neuroblastoma em comparação aos grupos que receberam dieta padrão. De modo semelhante, Mukherjee *et al.*<sup>21</sup>, demonstraram que a administração da DC em células neoplásicas VM-M3 [células que manifestam todas as características invasivas do glioblastoma humano (GBM)] foi capaz de reduzir a invasão e a proliferação celular, o que também foi observado em estudo clínico, conduzido por Klein *et al.*<sup>9</sup>, com pacientes portadores de glioblastoma. Nessa mesma perspectiva, Licha *et al.*<sup>19</sup> e Zou *et al.*<sup>15</sup>, abordaram o uso da DC em fêmeas de camundongos com câncer de mama. No estudo conduzido por Licha *et al.*<sup>19</sup>, foi observado redução do tumor nos animais sob quimioterapia e com a dieta,

já no estudo proposto por Zou *et al.*<sup>15</sup>, apesar do uso de um quimioterápico distinto, também foi observado redução da massa tumoral. No modelo de teratoma metastático maligno, Phillips *et al.*<sup>10</sup>, constataram regressão de 96% do volume tumoral. Por outro lado, Sperry *et al.*<sup>17</sup>, demonstraram que a DC sem restrição calórica além de não obter resultados estatisticamente significativos na redução de uma linhagem de GBM derivada de um paciente e de um tumor singênico de camundongo, mostrou tendência de crescimento *in vitro* de células U87 da linhagem GBM. Porém, os autores não invalidam o uso da DC, uma vez que essas linhagens celulares utilizam outras fontes energéticas, além de glicose, como ácidos graxos.

### Aumento da sobrevivência e melhora dos sintomas clínicos em resposta à DC

Em se tratando da sobrevida de pacientes e camundongos submetidos à DC, os estudos analisados demonstraram resultados satisfatórios. De acordo com Iyikesici *et al.*<sup>12</sup>, em pacientes portadores de câncer gástrico avançado, houve aumento de sobrevida, com a obtenção de uma sobrevida global média de 39,5 meses e a sobrevida livre de progressão da doença média de 36,5 meses. Efeito semelhante foi observado em outros três estudos, os quais evidenciaram que a associação da DC a tratamentos tradicionais e complementares resultou em maior sobrevida de pacientes com tumor pancreático (Iyikesici *et al.*<sup>13</sup>), com câncer de mama triplo negativo (Zou *et al.*<sup>15</sup>) e naqueles com diferentes tipos de câncer em estágio IV (Hagihara *et al.*<sup>11</sup>). Adicionalmente, em um estudo pré-clínico, conduzido por Kasumi *et al.*<sup>20</sup>, realizado em camundongos com câncer de cólon disseminado no peritônio submetidos a DC, além de haver um aumento da sobrevida dos animais houve melhora do quadro clínico, em comparação com o grupo submetido à dieta padrão.

Outro aspecto favorável relatado pelos estudos analisados foi a melhora dos sintomas apresentados pelos pacientes ao utilizarem a DC como terapia complementar. Dessa forma, no estudo desenvolvido por Pahans *et al.*<sup>14</sup>, observou-se que pacientes com glioblastoma, astrocitoma e oligodendroglioma, apresentaram níveis aumentados de energia, mobilidade física, humor e função cognitiva. Outras melhorias também foram evidenciadas quanto a estabilidade da fadiga em boa parte dos pacientes, na gravidade das dores de cabeça, no aumento do apetite e das convulsões. Além disso, em um estudo adicional coordenado por Klein *et al.*<sup>9</sup>, com pacientes portadores de glioblastoma, notou-se melhora ou desaparecimento de vários sinais clínicos apresentados, como comprometimento da memória, hemianopsia homônima direita e

hemiparesia direita.

### Alterações bioquímicas induzidas ao tratamento complementar com a DC

Baseando-se nos estudos analisados, envolvendo pacientes oncológicos ou modelos murinos, torna-se relevante destacar as alterações bioquímicas frente ao tratamento complementar com a DC. Dessa maneira, foi demonstrado no estudo desenvolvido por He *et al.*<sup>16</sup>, redução dos níveis da proteína Ki69, proteína associada à proliferação celular, em camundongos portadores de implantes subcutâneos de células modelo de GBM e que receberam a DC. Além disso, observou-se maior expressão das proteínas pró-apoptóticas Caspase 3 e Caspase 8, indicando que essa terapia pode induzir a via da apoptose. Nesse mesmo estudo, relatou-se maior presença de autofagolisossomos no grupo tratado com a DC, sugerindo melhor indução da autofagia. Além disso, foi proposto em um estudo realizado por Zou *et al.*<sup>15</sup>, com camundongos portadores de câncer de mama, que a concentração reduzida de insulina devido a administração da dieta cetogênica fornece o potencial para aumentar a morte celular programada e reduzir a proliferação celular. Com uma abordagem semelhante, no estudo desenvolvido por Mukherjee *et al.*<sup>21</sup> em modelo de glioblastoma murino (VM-M3) tratados com a DC, foi demonstrado redução dos níveis de Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) e fator inflamatório do aloenxerto 1 (AIF-1), sugerindo redução da resposta inflamatória. Ademais, a respeito de estudos que abrangeram alterações em compostos celulares, Licha *et al.*<sup>19</sup> destacaram redução dos níveis de N-(5)-acetilornitina, intermediário na biossíntese de arginina e no ciclo da ureia, por efeito do câncer, que puderam retornar às condições normais com o auxílio da DC. Associado a isso, as regulações negativas de tetradecanoilcarnitina e de estearoilcarnitina induzidas pelo tumor sob quimioterapia foram balanceadas pela dieta cetogênica.

Com relação aos efeitos bioquímicos e clínicos desencadeados pela DC em pacientes e camundongos oncológicos, no estudo conduzido por Wang *et al.*<sup>18</sup> com abordagem voltada para enzimas que interferem no processo de cetogênese, observou-se que a diminuição da expressão dessas enzimas pode estar correlacionada com a gravidade do carcinoma hepatocelular, sendo que esse componente impacta na progressão e no tratamento do câncer hepático. Nesse contexto, com a expressão reduzida, foi observada uma redução na produção de cetonas e proliferação de células cancerígenas aumentando a sinalização de c-Myc / ciclina D1 e EMT, proteínas importantes para a progressão do câncer, e suprimindo a via de apoptose dependente de caspase. Outro resultado promissor foi encontrado por Kasumi *et al.*<sup>20</sup> ao estudarem camundongos com câncer de cólon com disseminação peritoneal, os quais receberam a DC. Neste grupo, houve melhora acentuada da ascite hemorrágica, sinal clínico característico da carcinomatose peritoneal.

### Impacto da DC como terapia complementar ao tratamento quimioterápico

A respeito dos medicamentos utilizados nos estudos analisados, é imprescindível ressaltar o impacto da dieta cetogênica como terapia complementar a quimioterápicos. Nesse sentido, He *et al.*<sup>16</sup> e Licha *et al.*<sup>19</sup> descreveram a utilização de ciclofosfamida (CP) e demonstraram efeito potencializador do tratamento conjunto com DC. Outro fármaco utilizado em combinação a DC, relatado por Mukherjee *et al.*<sup>21</sup>, foi o cloridrato de donepezila (DON) - medicamento bloqueador de múltiplas glutaminases que atua na restrição à glutaminólise e à síntese de proteínas, prejudicando

a dinâmica metabólica da célula cancerosa - essa associação promoveu um maior efeito da droga, validando a ideia de que a DC facilita a entrega de medicamentos ao cérebro. Esse mecanismo é importante, pois o uso da DC pode reduzir a dosagem de drogas nos tratamentos e, assim, mitigar a toxicidade que eles ocasionam no organismo do paciente. Outro estudo, desenvolvido por Zou *et al.*<sup>15</sup>, relatou que o uso da rapamicina, um composto antifúngico utilizado para tratamento de cânceres de mama triplo-negativos, quando utilizada em sinergia à DC permite doses mais baixas do medicamento, reduzindo assim, toxicidade e efeitos colaterais, levando a regressão do câncer e aumento da qualidade de vida dos camundongos.

### Riscos e limitações do uso da DC

No que tange aos riscos potenciais desta terapia complementar, até hoje nenhum evento adverso grave foi relatado com o consumo de longo prazo da DC, entretanto, alguns pacientes podem apresentar efeitos colaterais. Esses efeitos colaterais relacionam-se com a alta ingestão de gordura e podem ser: letargia, náuseas e vômitos, desconforto gastrointestinal, possível dislipidemia com aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos séricos, dano renal, cetoacidose em pacientes diabéticos e a deficiências de alguns minerais<sup>22,23</sup>. Sob esta perspectiva, o estudo pré-clínico conduzido por He *et al.*<sup>16</sup>, relatou a presença de esteatose hepática leve em camundongos que receberam DC, dando indícios que o fígado pode ter sobrecarga do metabolismo da gordura em resposta ao estresse à esta dieta. Em contrapartida, ele também demonstrou que os camundongos, os quais receberam DC, atingiram o estado de cetose, mas o estado mental e vitalidade foram mantidos, não encontrando reações adversas graves causadas por tal dieta, evidenciando-a como uma terapia relativamente segura e viável. Portanto, percebe-se que o acompanhamento do paciente é essencial para que esses efeitos sejam reduzidos e para que eventuais intervenções, como a suplementação de minerais e suporte medicamentoso, sejam presentes.

Os estudos analisados apontaram limitações e a necessidade de investigações adicionais com diferentes metodologias a respeito do tratamento complementar com a DC no câncer. Vale destacar também que alguns estudos tiveram interferências na observação da relação da DC com o tumor em virtude da existência de tratamentos concomitantes para outras doenças. Além disso, é importante ressaltar que o efeito da dieta pode restringir-se ao metabolismo de linhagens celulares específicas, sendo que a heterogeneidade das neoplasias malignas deve ser considerada ao cogitar o uso dessa terapia complementar.

## CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa identificou os benefícios da dieta cetogênica para o tratamento de câncer de forma complementar às terapias convencionais, tendo em vista que, os métodos convencionais ainda apresentam inúmeras limitações, como os efeitos adversos. Nesse sentido, os estudos analisados demonstraram que a DC, por modificar a via energética das células, promove a regressão tumoral. Do ponto de vista clínico, pacientes e camundongos submetidos a DC tiveram aumento da sobrevida, redução dos sintomas secundários e aumento da qualidade de vida. Entretanto, estudos adicionais são necessários para melhor compreensão do mecanismo

de ação molecular da DC, do efeito metabólico em cada tipo de câncer e a composição adequada da dieta alimentar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, *et al.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer; 2020.
2. Ministério da Saúde, Instituto do Câncer José Alencar Gomes da Silva. ABC do Câncer: Abordagens básicas para o controle do câncer. 2ª ed. Rio de Janeiro: Serviço de Edição e Informação Técnico-Científica, 2012, 134p.
3. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 3ª ed. Rio de Janeiro: INCA, 2008. 369 – 556.
4. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand?. *Molecular Metabolism* 2020;33:102-121.
5. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Soleymani T, Gower BA. Favorable effects of a ketogenic diet on physical function, perceived energy, and food cravings in women with ovarian or endometrial cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients* 2018;10(9):1187.
6. Moreira LF, Stroparo E. A relação entre diabetes mellitus tipo 2 e câncer de mama, a partir do efeito warburg. *Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde* 2019;12(23):67-73.
7. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand?. *Mol Metab* 2020;33:102-121.
8. 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;2:963-970.
9. Klein P, Tyrlikova I, Zuccoli G, Tyrlik A, Maroon JC. Treatment of glioblastoma multiforme with “classic” 4:1 ketogenic diet total meal replacement. *Cancer Metab* 2020;8:24.
10. Phillips MCL, Murtagh DKJ, Sinha SK, Moon BG. Managing Metastatic Thymoma With Metabolic and Medical Therapy: A Case Report. *Front Oncol* 2020; 10:578.
11. Hagihara K, Kajimoto K, Osaga S, Nagai N, Shimosegawa E, Nakata H, *et al.* Promising Effect of a New Ketogenic Diet Regimen in Patients with Advanced Cancer. *Nutrients* 2020;12:1473.
12. Iyikesici MS. Survival outcomes of metabolically supported chemotherapy combined with ketogenic diet, hyperthermia, and hyperbaric oxygen therapy in advanced gastric cancer. *Niger J Clin Pract* 2020;23:734-740.
13. Iyikesici MS. Long-Term Survival Outcomes of Metabolically Supported Chemotherapy with Gemcitabine-Based or Folfirinox Regimen Combined with Ketogenic Diet, Hyperthermia, and Hyperbaric Oxygen Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. *Complement Med Res* 2020;27:31-39.
14. Panhans CM, Gresham G, Amaral LJ, Hu J. Exploring the Feasibility and Effects of a Ketogenic Diet in Patients With CNS Malignancies: A Retrospective Case Series [published correction appears in *Front Neurosci.* 2020 Jun 25; 14:661]. *Front Neurosci* 2020;14:390.
15. Zou Y, Fineberg S, Pearlman A, Feinman RD, Fine EJ. The effect of a ketogenic diet and synergy with rapamycin in a mouse model of breast cancer. *PLoS One* 2020;15:e0233662.
16. He J, Lü L, Peng J, Li C, Kong X, Zhang J, *et al.* [Inhibitory effect of ketogenic diet on neuroblastoma in BALB/c-nu mouse models]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2020;40:1155-1164.
17. Sperry J, Condro MC, Guo L, Braas D, Vanderveer-Harris N, Kim KKO, *et al.* Glioblastoma Utilizes Fatty Acids and Ketone Bodies for Growth Allowing Progression during Ketogenic Diet Therapy [published online ahead of print, 2020 Aug 13]. *iScience* 2020;23:101453.
18. Wang YH, Liu CL, Chiu WC, Twu YC, Liao YJ. HMGCS2 Mediates Ketone Production and Regulates the Proliferation and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2019;11:1876.
19. Licha D, Vidali S, Aminzadeh-Gohari S, Alka O, Breitkreuz L, Kohlbacher O, *et al.* Untargeted Metabolomics Reveals Molecular Effects of Ketogenic Diet on Healthy and Tumor Xenograft Mouse Models. *Int J Mol Sci* 2019; 20:3873.
20. Kasumi E, Sato N. A ketogenic diet improves the prognosis in a mouse model of peritoneal dissemination without tumor regression. *J Clin Biochem Nutr* 2019;64:201-208.
21. Mukherjee P, Augur ZM, Li M, Hill C, Greenwood B, Domin MA, *et al.* Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma. *Commun Biol* 2019;2:200.
22. Longo R, Peri C, Cricri D, Coppi L, Caruso D, Mitro N, *et al.* Ketogenic Diet: A New Light Shining on Old but Gold Biochemistry. *Nutrients* 2019;11:2497.
23. 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;2:963-970.