

# DIETAS CETOGÊNICAS NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS: UMA REVISÃO TEÓRICA



Hellen Caroline Pereira Machado<sup>1</sup>,  
Bruno de Freitas Quinzani<sup>1</sup>,  
Isabela Araújo Oliveira<sup>1</sup>,  
Leonardo Queiroz Lopes<sup>1</sup>,  
Rodrigo Scalante de Moura<sup>2</sup>.

Artigo Original

<sup>1</sup> Discente do curso de medicina do Centro Universitário UniEvangélica.

<sup>2</sup> Docente do curso de medicina do Centro Universitário UniEvangélica.

E-mail para contato: hellen.caroline97@hotmail.com

## Resumo

O câncer é caracterizado por uma desordem genética que confere propriedades que permitem o crescimento desordenado e invasão de tecidos, entre elas a reprogramação das vias metabólicas, que inclui a realização de glicólise aeróbica. Diante da alta morbimortalidade, a busca por tratamentos e pela cura do câncer torna-se prioridade. Nesse contexto, as dietas cetogênicas têm sido propostas como alternativa terapêutica. Esse trabalho objetiva realizar uma revisão da literatura discutindo a aplicabilidade das mesmas no tratamento das neoplasias. Pesquisas com camundongos comprovaram efeitos antitumorais das dietas cetogênicas, justificados, em partes, pela diminuição da produção de insulina e de fatores angiogênicos e pelas alterações no perfil inflamatório e metabólico. Vale ressaltar que ao reduzir a glicose disponível por meio das dietas cetogênicas, as células cancerígenas não têm substrato para realizar a glicólise aeróbica necessária para sua multiplicação. Porém, autores identificaram expressão tecidual de enzimas cetolíticas mitocondriais, apontando para capacidade de adaptação tumoral diante da dieta. Apesar de serem encontrados relatos de casos e estudos pré-clínicos com resultados promissores, não foram encontrados ensaios clínicos realizados com humanos. Conclui-se que o uso de dietas cetogênicas no tratamento de neoplasias é uma proposta promissora, porém percebe-se a insuficiência de evidências consistentes para implementação das mesmas.

**Palavras-chave:** Neoplasias. Terapêutica. Dieta cetogênica.

## Abstract

Cancer is characterized by a genetic disorder that confers properties that allow disordered growth and tissue invasion, including the reprogramming of the metabolic pathways, which includes performing aerobic glycolysis. Given the high morbidity and mortality, the search for treatments and cure of cancer becomes a priority. In this context, ketogenic diets have been proposed as a therapeutic alternative. This paper aims to perform a literature review discussing their applicability in the treatment of neoplasms. Research on mice has shown antitumor effects of ketogenic diets, partly justified by decreased insulin production and angiogenic factors and changes in inflammatory and metabolic profile. It is noteworthy that by reducing available glucose through ketogenic diets, cancer cells have no substrate to perform the aerobic glycolysis required for their multiplication. However, authors have identified tissue expression of mitochondrial ketolytic enzymes, pointing to the ability of the tumor to adapt to diet. Although case reports and preclinical studies with promising results are found, no human clinical trials were found. It is concluded that the use of ketogenic diets in the treatment of neoplasms is a promising proposal, but there is a lack of consistent evidence for their implementation.

**Key words:** Neoplasms. Therapeutics. Diet ketogenic.

## Introdução

De acordo com a estimativa mundial, em 2012, ocorreram 14,1 milhões de casos novos de câncer no mundo, exceto câncer de pele não melanoma, e 8,2 milhões de óbitos<sup>1</sup>. Segundo a World Health Organization – WHO<sup>2</sup>, aproximadamente 14 milhões de novos casos são registrados anualmente e esse número deve aumentar em 70% até 2038. No Brasil, a situação não é diferente e a incidência é crescente, sendo que estimou-se para o biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer para cada ano<sup>3</sup>. Esse aumento pode ser, em parte, explicado pelos processos de transição demográfica, nutricional e epidemiológica mundiais, nos quais verificam-se a maior prevalência de doenças e agravos não transmissíveis (DANT), como doenças cardiovasculares e neoplasias malignas<sup>4,5</sup>. O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo<sup>6</sup> e é caracterizado por uma desordem genética causada por mutações no DNA, as quais conferem propriedades que permitem o crescimento desordenado e invasão de tecidos. Dentre tais propriedades estão a autossuficiência nos sinais de crescimento, a ausência de resposta aos sinais inibidores de crescimento que controlam as proliferações celulares não neoplásicas, a evasão da morte celular, o potencial replicativo ilimitado, o desenvolvimento de angiogênese para sustentar o crescimento das células cancerosas, a capacidade de invadir tecidos locais e disseminar-se para locais distantes, a reprogramação das vias metabólicas, especificamente uma alteração para a glicólise aeróbica, e a capacidade de escapar do sistema imune<sup>7</sup>. Diante da alta morbimortalidade, a busca por tratamentos e pela cura do câncer torna-se prioridade. Nesse contexto, tendo em vista a reprogramação das vias metabólicas, as dietas cetogênicas têm sido propostas como uma alternativa de tratamento não medicamentoso para o câncer, uma vez que consistem na diminuição da ingestão de carboidratos e aumento da ingestão de gorduras e, dessa forma, diminuição da reserva de glicose<sup>8</sup>. A glicose é a fonte energética necessária para que as células neoplásicas realizem a glicólise aeróbica e satisfaça os requisitos crescentes de síntese macromolecular e mantenha a proliferação rápida<sup>9</sup>. Ademais, ao diminuir a glicose, as dietas cetogênicas permitem a diminuição dos níveis de insulina e IGF1, fatores que facilitam a tumorigênese<sup>10</sup>. Com base no exposto, esse

trabalho tem como objetivo discutir a aplicabilidade das dietas cetogênicas no tratamento das neoplasias com base em estudos disponíveis na literatura.

## Desenvolvimento

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão de literatura integrativa, realizada a partir de dados de doze artigos científicos, incluindo produções originais e revisões. Ademais, foram utilizados dados de um consenso e de uma nota técnica de organizações especialistas. Estes foram pesquisados em bancos de dados das plataformas PubMed, Medline, Google Acadêmico e LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde) utilizando os seguintes descritores: dieta cetogênica, câncer, tratamento. A busca foi restrita a estudos publicados nos últimos oito anos (2011 - 2019). Após o levantamento de dados foi realizado o fichamento de todos os artigos de acordo com o título, ano de publicação, autores, referência, descritores, resultados e conclusão. Klemente e Kammerer<sup>10</sup>, em seu estudo de revisão, encontraram várias pesquisas com camundongos que comprovaram os efeitos antitumorais das dietas cetogênicas, como desaceleração do crescimento tumoral, menor perda de massa proteica em detrimento de maior consumo de gordura, menor número de metástases em camundongos com melanoma, maior sobrevivência em camundongos com câncer prostático humano, entre outros. Tais efeitos, foram justificados, em partes, pela diminuição da produção de insulina e de fatores angiogênicos e pelas alterações no perfil inflamatório e metabólico. Porém, os autores, apesar de encontrarem alguns relatos de casos e estudos pré-clínicos com resultados promissores, não encontraram na literatura ensaios clínicos realizados com humanos, sendo impróprio expandir os resultados com camundongos para os homens sem pesquisas complementares. É importante salientar que a reprogramação do metabolismo do câncer, modulado em parte por inúmeros fatores multifacetados, como o p53 gene supressor de tumor, o fator de transcrição HIF-1 $\alpha$ , TIGAR e microRNAs específicos, culmina em altas taxas de glicólise, mesmo em ambientes com oferta adequada de oxigênio. Assim, as células tumorais realizam a chamada glicólise aeróbica, ou efeito de Warburg, o que as tornam mais resistentes à morte celular, mais aptas a sobreviver sob condições

de estresse hipóxico e capazes de realizar proliferação celular e metástase. Esse estado metabólico é muito diferente das células normais do corpo, as quais não necessitam de tanta glicose e são capazes de se adaptar ao uso de outras fontes energéticas<sup>11</sup>. Todo esse mecanismo aponta vários alvos terapêuticos promissores na terapia anticancerígena, incluindo o uso de dietas cetogênicas para interromper o metabolismo da glicose pelas células tumorais por falta de substrato. Allen et al.<sup>12</sup>, corrobora ao elucidar que as dietas cetogênicas podem atuar como terapia adjuvante do câncer por dois mecanismos diferentes que aumentam o estresse oxidativo nas células cancerosas. Além de o metabolismo lipídico limitar a disponibilidade de glicose para a glicólise, ele força as células a derivarem sua energia do metabolismo mitocondrial, o que produz radicais livres levando-as a experimentem seletivamente o estresse oxidativo, em relação às células normais, as quais conseguem se adaptar quando o metabolismo da glicose é restrito na alimentação com dietas cetogênicas. Entretanto, Schwartz et al.<sup>13</sup> confrontam tal raciocínio. De acordo com o relatado pelos autores, os quais trataram dois pacientes portadores de glioma maligno com dieta cetogênica em monoterapia, seus pacientes apresentaram progressão tumoral durante a terapia e seus tumores tinham expressão tecidual de pelo menos duas enzimas cetolíticas mitocondriais, o que aponta para capacidade de adaptação tumoral diante da dieta cetogênica. Ao comparar seus resultados com outros encontrados na literatura, perceberam, que apesar de terem identificado segurança e ausência de grandes efeitos adversos relacionados à dieta cetogênica, há uma grande diversidade de respostas tumorais a terapia, sendo necessário mais estudos relacionados aos fatores que influenciam sua eficácia<sup>13</sup>. Klement e Sweeney<sup>14</sup> acompanharam seis pacientes em tratamento com dieta cetogênica associada a radioterapia ou quimioterapia. Desses, cinco obtiveram regressão tumoral como esperado e um sofreu leve progressão durante três ciclos combinados de quimioterapia e dieta, progredindo rapidamente após o término da dieta cetogênica. Para os autores, assim como para Schwartz et al.<sup>13</sup>, a dieta cetogênica é segura e sem grandes efeitos colaterais. Afirmaram ainda que a perda de peso verificada nos pacientes ocorreu principalmente devido à diminuição de massa gorda, ocorrendo

preservação simultânea da massa muscular. Em contrapartida, Oliveira et al.<sup>15</sup> realizaram um estudo de revisão em que sumarizaram efeitos colaterais da dieta, os quais incluíam constipação, câimbras, diarreia, cefaleia, fadiga e perda de peso. Apesar disso, O'Flanagan et al.<sup>16</sup>, mesmo assumindo a possível dificuldade de empregar a restrição calórica cronicamente a pacientes com câncer pelo risco de desnutrição e perda de peso, identificaram a dieta cetogênica, juntamente com o jejum intermitente e as drogas miméticas de restrição calórica, como alternativas adequadas. Para O'Flanagan et al.<sup>16</sup>, as intervenções dietéticas são promissoras terapias anticancerosas de baixo custo. Alegam ainda que a dieta pode diminuir a inflamação sistêmica e a sinalização do fator de crescimento, mecanismos adicionais ao mecanismo metabólico. Ademais, destacaram a possibilidade utilizá-la para melhorar o tratamento com quimioterapia e radioterapia e diminuir o efeito adverso das mesmas. Sendo assim, os autores também afirmam a necessidade de mais estudos na área. Branco et al.<sup>17</sup> corroboram ao destacarem que as dietas cetogênicas podem ser uma boa alternativa de terapia adjuvante, embora a eficácia dependa do tipo de câncer e da extensão do mesmo. Ademais, Santos<sup>18</sup> obteve resultados positivos ao realizar ensaio clínico randomizado com 17 pacientes com glioblastoma em tratamento padrão com radioterapia e quimioterapia, ao associar a dieta cetogênica e inalação de álcool perílico, com redução de 33,8% da massa tumoral em comparação com o grupo controle. Tal achado reforça a ideia defendida por Woolf<sup>19</sup> de que, levando em consideração a dificuldade de tratar tumores cerebrais, as dietas cetogênicas, que têm como alvo o metabolismo da glicose comum aos diferentes cânceres, são uma excelente opção para o tratamento de gliomas malignos, especialmente os recidivantes. Porém, para alguns, o uso de dietas cetogênicas é controverso. Segundo a revisão de Erickson et al.<sup>20</sup>, as dietas cetogênicas são uma perigosa linha de tratamento para neoplasias, entretanto o estudo recebeu diversas críticas quanto à falta de imparcialidade e metodologias que permitissem aceitar tal estudo como evidência<sup>21,22</sup>. Mesmo com as críticas ao estudo de Erickson et al.<sup>20</sup>, os autores trazem a importância de se questionar a utilização das dietas cetogênicas. Embora existam muitos estudos que apontem para o sucesso das dietas cetogê-

nicas no tratamento de neoplasias, revisões de literatura sobre o tema advertem para a inconsistência dos resultados, principalmente devido à falta de padronização dos estudos, com diferenças no desenho que impedem a extração de conclusões baseadas em evidências, e à baixa adesão à dieta por parte dos pacientes participantes de algumas das pesquisas realizadas<sup>15,23</sup>. Nesse contexto, o Consenso da Sociedade Europeia de Nutrição Enteral e Parenteral – ESPEN<sup>24</sup> afirmam que pacientes com câncer devem seguir as mesmas orientações dietéticas de pessoas saudáveis. Em consonância, o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em nota de posicionamento, orienta, após análise de dados presentes na literatura disponível, que somente após a resolução de lacunas no conhecimento do mecanismo de ação, eficácia e riscos, será possível a implementação de protocolo bem definido, desestimulando, portanto, a instituição de dietas cetogênicas no tratamento de neoplasias, encorajando a realização de ensaios clínicos randomizados e controlados e reforçando a responsabilidade de todo profissional de saúde de desmistificar as condutas frente ao paciente com câncer<sup>25</sup>.

### Considerações finais

Diante do exposto, nota-se que o uso de dietas cetogênicas no tratamento de neoplasias é uma proposta de tratamento promissora, porém, a partir da avaliação dos dados disponíveis, percebe-se a insuficiência de evidências consistentes que permitam a incorporação de tais dietas em condutas terapêuticas para pacientes com câncer. Assim, se faz necessário um maior incentivo ao desenvolvimento de pesquisas sobre o tema, principalmente ensaios clínicos randomizados e estudos que identifiquem os mecanismos de ação envolvidos na atividade anticancerígena das dietas pobres em carboidratos. Por fim, cabe ressaltar a importância de os profissionais de saúde terem cautela e desestimulem as práticas de aplicação de dietas cetogênicas em pacientes com neoplasias enquanto não se tem evidências suficientes de segurança e eficácia.

### Referências

- 1 FERLAY, J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, Genève, v. 136, n. 5, p. 359-386, 2015.
- 2 WHO - World Health Organization. 2018. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/casos-de-cancer-devem-aumentar-70-ate-2038-calcula-ons/>>.

3 INCA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro, 2017.

4 GARUFFI, M. et al. Atividade física para promoção de saúde de idosos com doença de Alzheimer e seus cuidadores. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, São Paulo, v. 16, n.01, jan./mar., 2011. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=600053&indexSearch=ID>>.

5 OTTO, R.; FARIAS, R.G. Qualidade de Vida de Idosos com Doença de Alzheimer. Monografia (Especialização) - Curso de Enfermagem, Curso de Especialização em Saúde Mental e Atenção Psicossocial, Centro Universitário Para O Desenvolvimento Do Alto Vale do Itajaí – Unidavi, Rio Sul, 2016. Disponível em: <<http://www.uniedu.sed.sc.gov.br/wp-content/uploads/2016/02/Roberta-Otto.pdf>>.

6 OPAS. Folha informativa – Câncer. Setembro, 2018. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094)>.

7 KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran – Patologia Básica. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013, cap. 5, p. 162-163.

8 PEREIRA, E.; ALVES, M.; SACRAMENTO, T.; ROCHA, VL. Dieta cetônica: como o uso de uma dieta pode interferir em mecanismos neuropatológicos. *Rev. de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 1, n. 9, p.78-82, 2010.

9 XU, XD et al. Warburg Effect or Reverse Warburg Effect? A Review of Cancer Metabolism. *Oncology Research And Treatment*, [s.l.], v. 38, n. 3, p.117-122, 2015. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000375435>.

10 KLEMENT, R.J.; KAMMERER, U. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8:75.

11 ZHAO, L.; MAO, Y.; ZHAO, Y.; CAO, Y.; CHEN, X. Role of multifaceted regulators in cancer glucose metabolism and their clinical significance. *Oncotarget*. 2016;7(21):31572-31585.

12 ALLEN, BG.; BHATIA, SK.; ANDERSON, CM. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol*. 2014;2C:963-970.

13 SCHWARTZ, K.; CHANG, HT.; NIKOLAI, M. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: Report of two cases treated with an IRB approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metab*. 2015;3:3.

14 KLEMENT, R.J.; SWEENEY, RA.. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *Bmc Research Notes*, [s.l.], v. 9, n. 1, p.0-0, 5 mar. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s13104-016-1959-9>.

15 OLIVEIRA, CO.; 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* 2017.

16 O'FLANAGAN, CH. et al. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. *Bmc Medicine*, [s.l.], v. 15, n. 1, 24 maio 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0873-x>.

17 BRANCO, AF. et al. Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond. *European Journal Of Clinical Investigation*, [s.l.], v. 46, n. 3, p.285-298, 15 fev. 2016. <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12591>.

18 SANTOS, JG. Dieta cetogênica combinada à administração intranasal do álcool perfílico: estratégia terapêutica para retardar o crescimento do glioblastoma recidivo. *Mai*. 2017. Niteroi – Rio de Janeiro. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/317557328\\_DIETA\\_CETOGENICA\\_COMBINADA\\_A\\_ADMINISTRACAO\\_INTRANASAL\\_DO\\_ALCOOL\\_PERFILICO\\_ESTRATEGIA\\_TERAPEUTICA\\_PARA\\_RETARDAR\\_O\\_CRESCEMENTO\\_DO\\_GLIUBLASTOMA\\_RECIDIVO](https://www.researchgate.net/publication/317557328_DIETA_CETOGENICA_COMBINADA_A_ADMINISTRACAO_INTRANASAL_DO_ALCOOL_PERFILICO_ESTRATEGIA_TERAPEUTICA_PARA_RETARDAR_O_CRESCEMENTO_DO_GLIUBLASTOMA_RECIDIVO)>.

19 WOOLF, EC.; SYED, N; SCHECK, AC. Tumor Metabolism, the Ketogenic Diet and  $\beta$ -Hydroxybutyrate: Novel Approaches to Adjuvant

Brain Tumor Therapy. *Frontiers In Molecular Neuroscience*, [s.l.], v. 9, p.0-0, 16 nov. 2016. *Frontiers Media SA*. <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2016.00122>.

20 ERICKSON, N. et al. Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients. *Medical Oncology*, [s.l.], v. 34, n. 5, p.0-0, 28 mar. 2017. *Springer Nature*. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-017-0930-5>.

21 KLEMENT, R.J. et al. Need for new review of article on ketogenic dietary regimes for cancer patients. *Medical Oncology*, [s.l.], v. 34, n. 6, p.0-0, 27 abr. 2017. *Springer Nature*. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-017-0968-4>.

22 GONDER, U. Article on ketogenic dietary regimes for cancer highly misleading. *Medical Oncology*, [s.l.], v. 34, n. 6, p.0-0, 28 abr. 2017. *Springer Nature*. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-017-0971-9>.

23 SREMANAKOVA, J.; SOWERBUTTS, A. M.; BURDEN, S.. A systematic review of the use of ketogenic diets in adult patients with cancer. *Journal Of Human Nutrition And Dietetics*, [s.l.], v. 31, n. 6, p.793-802, 30 jul. 2018. *Wiley*. <http://dx.doi.org/10.1111/jhn.12587>.

24 ARENDS, ESPEN. Guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017; 36 (1): 11-48.

25 BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Posicionamento do instituto nacional de câncer josé alencar gomes da silva acerca da orientação de dietas restritivas durante o tratamento oncológico. 2019. Disponível em: < [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/posicionamento\\_acerca\\_de\\_dietas\\_restritivas.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/posicionamento_acerca_de_dietas_restritivas.pdf)>.