



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Laboratório de Nutrição

### **A Dieta Cetogénica como Terapêutica Coadjuvante no Tratamento do Cancro**

Catarina José Pinto da Costa

**Orientado por:**

Professora Doutora Catarina Sousa Guerreiro

---

**Julho'2021**

## Resumo

Atualmente existem cada vez mais avanços na investigação da terapêutica contra o cancro, mantendo-se, no entanto, como a segunda causa de morte a nível mundial. Torna-se urgente investir em tratamentos complementares que visem melhorar a resposta às terapêuticas convencionais, como a quimioterapia, radioterapia e cirurgia. A dieta parece apresentar potencial interesse na modulação da resposta celular a estímulos ambientais, podendo ser um contributo para a melhoria do prognóstico dos doentes oncológicos. Nesse contexto, vários estudos sugerem que a dieta cetogénica pode sensibilizar seletivamente as células tumorais para as terapêuticas convencionais, protegendo as células saudáveis dos efeitos adversos e melhorando a resposta do sistema imunitário.

Este trabalho tem como objetivos realizar uma revisão teórica sobre a aplicação da dieta cetogénica como terapêutica coadjuvante no tratamento do cancro, apresentar resultados sobre estudos de intervenção, discutir sobre a sua aplicabilidade e limitações e refletir sobre as perspetivas futuras.

A maioria dos autores descreve a viabilidade teórica da utilização da dieta cetogénica no tratamento do cancro, com destaque para os mecanismos de ação possivelmente envolvidos. Constata-se que o tipo de cancro mais referenciado em ensaios clínicos é o glioma, com alguns resultados favoráveis à utilização da dieta cetogénica em variáveis como diminuição da glicémia, aumento sérico dos corpos cetónicos, regressão tumoral e prolongamento do tempo de sobrevivência. É, no entanto, unânime que a utilização da dieta cetogénica como terapêutica coadjuvante no tratamento do cancro deve continuar a ser testada em ensaios clínicos randomizados bem desenhados, com vista ao esclarecimento dos mecanismos de ação, tipos de cancro, tempo de intervenção necessário e efeitos no prognóstico.

Palavras-chave: dieta cetogénica; cancro; terapêutica coadjuvante.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## **Abstract**

Nowadays, there are more and more developments in cancer therapy research. However, cancer remains the second leading cause of death worldwide. It becomes urgent to invest in complementary treatments that aim to improve the response of conventional therapies, such as chemotherapy, radiotherapy and surgery. The diet seems to have a great potential in modulating cellular response to environmental stimuli, and it can be a contribution to the improvement of the prognosis of cancer patients. In this context, several studies suggest that the ketogenic diet can selectively sensitize tumor cells to conventional therapies, protecting healthy cells from adverse effects and improving the response of the immune system.

This dissertation aims to conduct a theoretical review on the application of the ketogenic diet as a coadjuvant therapy in the treatment of cancer, present results about intervention studies, discuss its applicability and limitations and reflect on the future prospects.

The majority of the authors describe the theoretical feasibility of using the ketogenic diet in the treatment of cancer, with emphasis on mechanisms of action possibly involved. It was verified that the most included type of cancer in clinical trials is glioma, with some favourable results on the use of ketogenic diet in variables such as the decrease in glycemia, serum increase of ketonic bodies, tumoral regression and prolongation of survival time. It is, however, unanimous that the application of ketogenic diet as therapy coadjuvant in the treatment of cancer should continue to be tested in well-designed randomized clinical trials to clarify the mechanisms of action, types of cancer, required intervention time and effects on the prognosis.

Key words: ketogenic diet; cancer; coadjuvant therapy.

## Índice

Introdução .....	5
O Efeito de Warburg .....	8
Mecanismos de ação da dieta cetogénica na agressão ao tumor .....	9
Material e Métodos .....	12
Resultados .....	13
Glioma .....	13
Cancro da Mama .....	18
Cancro do ovário e endométrio .....	20
Limitações da aplicação da dieta cetogénica .....	22
Perspetivas para o futuro .....	23
Conclusão.....	26
Agradecimentos.....	27
Bibliografia.....	28

## Introdução

O cancro é considerado, atualmente, pela Organização Mundial de Saúde, a segunda principal causa de morte em todo o mundo, apesar dos enormes avanços na investigação de novas abordagens terapêuticas para esta doença.

A terapêutica padrão no combate ao cancro é composta por quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e terapêutica-alvo, que estão normalmente associadas a efeitos adversos, desde desconforto à toxicidade grave em múltiplos sistemas, incluindo o sistema imunitário, não se traduzindo sempre numa resposta favorável.<sup>(Lettieri-Barbato & Aquilano, 2018)</sup> Torna-se, assim, urgente investir em terapêuticas complementares que visem melhorar a resposta ao tratamento convencional e diminuir a intensidade dos seus efeitos adversos. Neste contexto, é importante a utilização de uma abordagem holística que inclua vários constituintes como parte integrante e coadjuvante do tratamento padrão.

Existe um reconhecimento crescente do impacto da nutrição na manutenção da saúde<sup>(Sremanakova et al., 2018)</sup>, e a evidência científica tem vindo a destacar que a alteração do padrão alimentar em doentes oncológicos pode sensibilizar seletivamente as células tumorais para as terapêuticas convencionais, enquanto potencia a resistência das células normais aos seus efeitos tóxicos.<sup>(Lettieri-Barbato & Aquilano, 2018)</sup> Ao longo dos últimos anos têm sido publicados vários estudos de intervenção sobre a dieta cetogénica como potencial terapêutica coadjuvante no tratamento do cancro.<sup>(Sremanakova et al., 2018)</sup>

A dieta cetogénica foi inicialmente introduzida em 1920 por Russell M. Wilder, caracterizada como terapêutica metabólica para o tratamento da epilepsia em idade pediátrica. No entanto, esse potencial não foi imediatamente reconhecido, devido ao desenvolvimento de terapêuticas anticonvulsivantes específicas que evoluíram posteriormente.<sup>(Li et al., 2020)</sup> Mais tarde, esta dieta foi reconhecida como uma abordagem não farmacológica no tratamento da epilepsia refratária em idade pediátrica. A dieta cetogénica é caracterizada como uma dieta rica em gordura, pobre em hidratos de carbono e moderada em proteínas, com o fim de simular o estado de jejum prolongado, forçando o organismo a utilizar lípidos como fonte de energia primária.<sup>(Rola; & Vasconcelos,</sup>

2014), (Wells et al., 2020) Ao longo do desenvolvimento da dieta cetogénica clássica, novas dietas têm sido propostas na tentativa de aumentar a adesão e palatabilidade, enquanto mimetizam os efeitos produzidos pela original. Atualmente existem 4 tipos de dieta cetogénica: dieta cetogénica clássica, dieta de Atkins modificada, dieta cetogénica de triglicéridos de cadeia média e dieta de baixo índice glicémico. A dieta cetogénica clássica é baseada no consumo elevado de triglicéridos de cadeia longa<sup>(Wells et al., 2020)</sup>, como peixe, carne e ovos<sup>(Li et al., 2020)</sup>, num rácio de 3:1 ou 4:1 de lípidos para hidratos de carbono e proteínas, sendo considerada a dieta mais restritiva. Historicamente esta dieta era iniciada com um período de 2 a 3 dias de jejum, ou até à produção de corpos cetónicos pelo fígado. Atualmente, essa prática é considerada inadequada. O estado de cetose é atingido pela introdução gradual da dieta ao longo de um período de 3 dias até ao rácio de 3:1 ou 4:1 ou até ser alcançada uma cetose de 80-160 mmol/L de  $\beta$ -hidroxibutirato. A dieta cetogénica de triglicéridos de cadeia média foi a primeira opção alternativa à dieta clássica, composta por 60% de triglicéridos de cadeia média, como o óleo de coco e laticínios, que produzem maior quantidade de corpos cetónicos por caloria de energia do que os triglicéridos de cadeia longa. Este aumento do potencial cetogénico significa que é necessária menor quantidade de lípidos na dieta, permitindo o aumento da ingestão de hidratos de carbono e proteínas, resultando em mais escolhas alimentares. A dieta de Atkins modificada é menos restritiva, na qual a ingestão de proteínas não é limitada e a energia não é restrita. O rácio de lípidos/hidratos de carbono e proteínas é de 1:1 ou 2:1, ou seja, 1 ou 2gr de lípidos para 1gr de hidratos de carbono e proteínas. Por último, a dieta de baixo índice glicémico assenta na hipótese de que alimentos com baixo índice glicémico, como carne, laticínios, algumas frutas e vegetais e alguns alimentos de grãos inteiros não processados, induzem um perfil mais baixo de glicose e insulina pós-prandial. Esta dieta é mais liberal, permitindo um consumo de 40 a 60gr de hidratos de carbono por dia, restringindo a fontes com índice glicémico menor que 50 para prevenir o aumento pós-prandial de glicose sérica, e não impõe restrições ao consumo de lípidos e proteínas.<sup>(Wells et al., 2020)</sup>

Tendo em conta a composição da dieta cetogénica, as principais fontes de produção de energia passarão a ser os lípidos, que são convertidos em acetilcoenzima A (acetil-CoA) através da  $\beta$ -oxidação mitocondrial. O acetil-CoA entra no ciclo de Krebs,

com a presença de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD<sup>+</sup>), e produz adenosina trifosfato (ATP) ou é convertido em corpos cetónicos (acetoacetato, β-hidroxiacetato e acetona), que são transportados do sangue para os diferentes órgãos, aumentando a sua concentração em circulação de 0.2 para 5mM.<sup>(Li et al., 2020),(Branco et al., 2016)</sup> O β-hidroxiacetato é o corpo cetónico mais transportado para os tecidos, enquanto o acetoacetato é quimicamente instável e a acetona é pouco metabolizada. Em comparação com a glicose, os corpos cetónicos reduzem um menor número de NAD<sup>+</sup> a NADH para produção de energia, permitindo a utilização de NAD<sup>+</sup> livre para outras funções, como manutenção da saúde celular.<sup>(Li et al., 2020)</sup> A dieta cetogénica é geralmente segura e envolve a regulação da concentração dos corpos cetónicos e excreção do seu excesso.<sup>(Li et al., 2020)</sup>

Atualmente, além da utilização da dieta cetogénica no tratamento de epilepsia refratária em idade pediátrica, existe uma crescente investigação sobre a sua aplicação em doenças neurodegenerativas, tumorais, metabólicas e cardiovasculares.<sup>(Oliveira et al., 2018), (Li et al., 2020)</sup>

No que respeita à aplicação da dieta cetogénica no tratamento do cancro, de uma forma geral, os estudos de intervenção têm vindo a avaliar o seu impacto no tamanho do tumor, alterações da vascularização do tumor, influência nos parâmetros metabólicos, tempo médio de sobrevivência, tempo médio livre de progressão da doença e qualidade de vida.<sup>(Weber et al., 2020)</sup>

Este trabalho tem como objetivos realizar uma revisão teórica sobre a aplicação da dieta cetogénica como terapêutica coadjuvante no tratamento do cancro, focando-se em fundamentos teóricos e potenciais mecanismos de ação que apoiam esta hipótese, apresentar resultados de estudos de intervenção em alguns tipos de cancro, discutir sobre a sua aplicabilidade e refletir sobre limitações e perspetivas futuras.

## O Efeito de Warburg

As células tumorais têm em comum um fenótipo metabólico anormal, inicialmente descrito por Otto Warburg, que é caracterizado por uma alteração metabólica de respiração celular para glicólise, independentemente da disponibilidade de oxigênio.<sup>(Branco et al., 2016)</sup> Este fenômeno, denominado Efeito de Warburg, representa um uso ineficiente de glicose, visto que o rendimento teórico de ATP gerado através da glicólise aeróbica (2 ATP/mol de glicose) é inferior ao teoricamente obtido através da oxidação mitocondrial (36 ATP/mol de glicose).<sup>(Oliveira et al., 2018)</sup> Para combater essa diferença, existe um aumento acentuado do consumo de glicose, o que altera a concentração dos intermediários e substratos associados à glicólise, promovendo o crescimento, sobrevivência, proliferação e manutenção das células tumorais.<sup>(Oliveira et al., 2018)</sup>

Na maioria das células normais com mitocôndrias funcionais, o piruvato produzido via glicólise é transportado para o Ciclo de Krebs, integrado no metabolismo mitocondrial oxidativo.<sup>(Branco et al., 2016)</sup> Por outro lado, as células tumorais utilizam o piruvato majoritariamente na via de fermentação do ácido láctico.<sup>(Branco et al., 2016)</sup> Este fenótipo metabólico confere várias vantagens às células tumorais: maior produção de equivalentes de carbono para a síntese macromolecular quando comparado com a fosforilação oxidativa, adequada a um fenótipo proliferativo; desvio do metabolismo oxidativo mitocondrial e da produção simultânea de espécies reativas de oxigênio (ROS), conferindo maior vantagem de sobrevivência às células tumorais, por possuírem níveis mais elevados de stress oxidativo em estado estacionário, o que as torna mais sensíveis a estímulos apoptóticos mediados por ROS; o aumento do fluxo glicolítico promove a acidificação do ambiente tumoral, facilitando a sua invasão e proliferação.<sup>(Branco et al., 2016)</sup>

A mudança para metabolismo glicolítico e fenótipo proliferativo requer uma extensa transformação metabólica, que parece ser promovida pela hiperglicemia crônica e hiperinsulinemia características do cancro, potenciando a sobreativação da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), da proteína quinase B (Akt) e do alvo mecanístico da rapamicina (mTOR), dependentes de insulina/fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1).<sup>(Branco et al., 2016)</sup> A ativação destas vias promove a entrada de glicose nas

células, a translocação membranar dos transportadores da glicose (GLUT) e a atividade da hexoquinase II, responsável pela fosforilação da glicose em glicose-6-fosfato.<sup>(Branco et al., 2016)</sup> O metabolismo glicolítico é reforçado por fatores de transcrição a jusante do sistema mTOR (c-Myc e fator 1-alfa induzido por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ )) que aumentam a expressão das principais enzimas glicolíticas. Por outro lado, a  $\beta$ -oxidação é inibida pela diminuição da expressão da carnitina palmitoil transferase 1A (CPT1A) mediada pela Akt.<sup>(Branco et al., 2016)</sup>

Tendo em conta os mecanismos enumerados, conclui-se que as células tumorais são altamente dependentes da disponibilidade de glicose para o seu crescimento, proliferação, produção de energia e transformação.<sup>(Branco et al., 2016)</sup> Além disso, níveis elevados de glicose no sangue têm sido consistentemente associados a doentes oncológicos com prognóstico reservado.<sup>(Branco et al., 2016)</sup>

## **Mecanismos de ação da dieta cetogénica na agressão ao tumor**

Considerando o Efeito de Warburg, a implementação da dieta cetogénica parece ser uma potencial estratégia no tratamento contra o cancro, reduzindo a glicose disponível para as células tumorais, enquanto fornece corpos cetónicos às células normais, como fonte energética alternativa.<sup>(Branco et al., 2016)</sup> Isto permite uma privação seletiva das necessidades metabólicas às células tumorais, que, em contraste com as células normais, não são capazes de se adaptar ao metabolismo cetónico, pela sua inflexibilidade metabólica, instabilidade genómica e anomalias mitocondriais.<sup>(Branco et al., 2016)</sup>

A diminuição da concentração de glicose reduz os níveis de insulina e IGF-1, inibindo a ativação das vias PI3K/Akt/mTOR, essenciais à proliferação das células tumorais. Além disso, pela incapacidade de metabolizar corpos cetónicos há diminuição do ATP, que ativa a proteína quinase ativada pelo AMP (AMPK), que por sua vez inativa o mTOR pela fosforilação do seu regulador a montante. A supressão do ciclo piruvato/lactato, devido à privação de glicose, reduz a angiogénese e a ativação do fator de crescimento epidérmico, contribuindo para a necrose tumoral.

Os tumores cerebrais parecem ser particularmente suscetíveis aos efeitos da dieta cetogénica, visto que as células normais, das quais derivam, estão já adaptadas quase exclusivamente à glicose como fonte energética. De facto, estudos apontam que vários tumores cerebrais apresentam níveis reduzidos de  $\beta$ -hidroxibutirato desidrogenase e 3-cetoacido CoA transferase, sugestivo da sua incapacidade em metabolizar corpos cetónicos.<sup>(Branco et al., 2016)</sup>

Embora teoricamente os corpos cetónicos sejam prejudiciais às células tumorais, estudos publicados pelo grupo *Lisanti* sugerem o contrário. Segundo a sua hipótese de “Efeito Warburg reverso”, os fibroblastos do microambiente tumoral diferenciam-se de forma a fornecer substratos ricos em energia (como  $\beta$ -hidroxibutirato) às células tumorais vizinhas, que entram no ciclo de Krebs e completam a produção de ATP. Neste sentido, é mais provável que os efeitos da dieta cetogénica sejam maioritariamente mediados pela diminuição da concentração de glicose em circulação do que pelo aumento sérico de corpos cetónicos.<sup>(Branco et al., 2016)</sup>

A dieta cetogénica tem demonstrado a sua capacidade em potenciar as terapêuticas convencionais,<sup>(Branco et al., 2016)</sup> visto que a sua influência nas células tumorais torna-as mais suscetíveis aos efeitos dos tratamentos, enquanto protege as células normais dos efeitos tóxicos.<sup>(Shingler et al., 2019)</sup> Os prováveis mecanismos envolvidos são a inibição da glicólise e o aumento do stress oxidativo nas células tumorais, reforçando o efeito das terapêuticas que atuam via produção de espécies reativas de oxigénio, como oxigénio hiperbárico, radioterapia e quimioterapia.<sup>(Rainer J. Klement et al., 2020)</sup> <sup>(Rainer Johannes Klement, 2018)</sup> A dieta cetogénica tem mostrado, ainda, potenciar as terapêuticas alvo através da inibição do PI3K, devido à sua capacidade em inibir a produção de insulina como resposta reativa à hiperglicemia causada pela inibição do PI3K.<sup>(Rainer J. Klement et al., 2020)</sup>

Relativamente ao aumento do stress oxidativo dentro das células tumorais, parece já existir um mecanismo possivelmente responsável por esse fenómeno. A dieta composta por baixa quantidade de proteínas e hidratos de carbono promove um ambiente pobre em aminoácidos que contêm enxofre (metionina, cisteína), glicose e fator de crescimento (insulina/IGF-1), que limita a produção de NADPH/glutathiona (GSH)

e a atividade da glutathione peroxidase 4 (GPX4), pois a cisteína é o precursor da biossíntese de GSH. O principal antioxidante celular não enzimático, GSH, atua como dador de elétrons para reduzir macromoléculas oxidadas, tornando-se ele próprio oxidado neste processo. A glutathione oxidada (GSSG) pode então ser restaurada em GSH através da ação da glutathione reductase dependente de NADPH. Este processo enzimático gera NADP<sup>+</sup>, que pode ser convertido em NADPH usando elétrons obtidos de diferentes vias bioquímicas. Os níveis diminuídos de glicose e da proporção de glucagon/insulina inibem a síntese de lípidos e ativam a via de oxidação lipídica dependente de AMPK em células tumorais proliferativas, de forma a manter a produção de energia e de NADPH, embora em menor quantidade. A concomitante ativação do metabolismo oxidativo e a redução dos níveis de GSH causam stress oxidativo, culminando numa massiva peroxidação lipídica, provocando ferroptose das células tumorais. Deste modo, a suplementação com ácidos gordos polinsaturados (PUFA) induz efeitos citotóxicos significativos nas células tumorais sozinho ou em combinação com terapêuticas convencionais. Os PUFA são muito suscetíveis de peroxidação lipídica em sistemas *in vivo*, o que parece ser um mecanismo chave desencadeador da morte de células tumorais. (Lettieri-Barbato & Aquilano, 2018)

A dieta cetogénica influencia ainda a resposta imunológica ao tumor. A presença de células T citotóxicas CD8<sup>+</sup> no ambiente tumoral (linfócitos infiltrativos tumorais) é considerado um preditor positivo do tratamento. As células T CD8<sup>+</sup> são influenciadas por nutrientes que estão disponíveis no seu ambiente. Geralmente as células tumorais inativam as células T CD8<sup>+</sup>, devido à supressão da fosforilação oxidativa e regulação do fluxo glicolítico, que cria um microambiente imunossupressor. Além disso, os linfócitos infiltrativos tumorais (TIL) CD8<sup>+</sup> dependentes de glicose podem passar por uma desvantagem competitiva por nutrientes, afetando negativamente a sua função imune. O ambiente metabólico imunossupressor pode aumentar ainda mais pela expressão tumoral de inibidores do recetor programador de apoptose 1 (PD-L1), que quando ligado ao recetor das células T (PD-1) limita a entrada de glicose e, conseqüentemente, a glicólise. (Lettieri-Barbato & Aquilano, 2018) Verificou-se que a dieta cetogénica reduz significativamente a expressão de PD-L1 nas células tumorais e de PD-1 nas células

T.<sup>(Lussier et al., 2016)</sup> Isto sugere que a dieta cetogénica pode diminuir a supressão de células T mediada pelo tumor.<sup>(Lettieri-Barbato & Aquilano, 2018)</sup>

## Material e Métodos

A revisão da literatura foi baseada em artigos científicos pesquisados na plataforma *Pubmed*, utilizando as seguintes palavras-chave: “*ketogenic diet cancer*”, “*ketogenic diet glioma*”, “*ketogenic diet breast cancer*”, “*ketogenic diet*”, “*Ketogenic diet chemotherapy*”, “*Ketogenic diet radiotherapy*”, com o filtro de *clinical trial*, *randomized controlled trial* e *Systematic Review*. Selecionaram-se os artigos dos últimos dez anos e em língua inglesa. Realizou-se ainda consulta da lista de referências bibliográficas dos artigos selecionados.

Os critérios de inclusão dos ensaios clínicos foram: todos os doentes diagnosticados com o mesmo tipo de cancro; inclusão da dieta cetogénica no protocolo terapêutico (antes, durante ou após terapêutica *standard*).

Os resultados são apresentados principalmente na forma descritiva, categorizados por tipo de cancro incluído no ensaio clínico. Estes foram analisados quanto a: amostra (número de doentes), intervenção dietética (tipo de dieta cetogénica), terapêutica *standard*, duração da aplicação da dieta, alterações metabólicas importantes e resultados (regressão tumoral vs. progressão tumoral ou tempo médio de sobrevida).

Os estudos pré-clínicos e revisões sistemáticas foram analisados relativamente aos mecanismos de ação antitumoral da dieta cetogénica em cada tipo de cancro analisado.

A segurança, efeitos adversos e viabilidade da aplicação da dieta cetogénica como terapêutica coadjuvante no tratamento do cancro são abordados na secção dedicada a limitações e perspetivas para o futuro.

## Resultados

A maioria dos ensaios clínicos analisados abordaram a aplicação da dieta cetogénica como terapêutica coadjuvante no tratamento de doentes com gliomas. No entanto, existem também ensaios realizados em doentes com cancro da mama, ovário e endométrio. Foram analisados 7 ensaios clínicos relativamente ao glioma, 2 sobre o cancro da mama e 1 sobre o cancro do ovário e endométrio. Apresentam-se de seguida os resultados relativamente a estes quatro tipos de cancro, bem como os mecanismos de ação antitumoral prováveis.

### Glioma

A maioria dos tumores sólidos são caracterizados pelo elevado consumo de glicose, como consequência do aumento da glicólise, mesmo na presença de oxigénio. Esta evidência verifica-se também nos gliomas. Inicialmente, estes são caracterizados pela ativação da via de sinalização IGF-1/PI3 quinase/Akt, provocando um aumento da dependência de glicólise, e pela perda de atividade do gene p53, que resulta na redução da expressão da síntese do citocromo C oxidase 2 (SCO2), necessário para a adequada função da cadeia respiratória mitocondrial, e perda de atividade do regulador de apoptose e da glicólise induzida por TP53 (TIGAR), que inibe a glicólise. De seguida, a hipoxia, tipicamente presente nos gliomas, estimula a acumulação de fator 1-alfa induzido por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) e subsequente expressão dos genes envolvidos no metabolismo da glicose e na supressão da fosforilação oxidativa.<sup>(Rieger et al., 2014)</sup> O HIF-1 $\alpha$  induz a transcrição de vários genes envolvidos na angiogénese (fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator nuclear kappa B (NF-kB) e outras citocinas) numa tentativa de aumentar a perfusão tecidual, resultando na formação de vasos sanguíneos anormais que aumentam a inflamação e edema peritumoral, bem como na indução da transcrição de genes que promovem a invasão, migração e crescimento tumoral. Por fim, o HIF-1 $\alpha$  é ainda crucial na alteração do ambiente tumoral, que afeta não só o crescimento tumoral, mas também a resposta à terapêutica.<sup>(Woolf et al., 2016)</sup> Devido ao rápido desenvolvimento de vasos sanguíneos no tumor, o influxo de células

inflamatórias torna-se aumentado, o que perpetua o crescimento tumoral e o dano do tecido saudável envolvente, causando edema peritumoral, causa frequente de morbidade e mortalidade em doentes com gliomas. O tratamento atual é a dexametasona, que tem diversos efeitos secundários, como hiperglicemia, efeitos cardiovasculares, osteoporose, ganho ponderal, insónia, infeções e efeitos cognitivos, diminuindo assim, a qualidade de vida dos doentes.<sup>(Woolf & Scheck, 2015)</sup>

Os gliomas malignos são uma doença fatal, devido, em parte, às limitações dos tratamentos atualmente disponíveis, que incluem cirurgia, quimioterapia e radioterapia<sup>(Woolf et al., 2016)</sup>, em que o prolongamento do tempo de sobrevida é, na melhor das hipóteses, modesto.<sup>(Panhans et al., 2020)</sup> O tempo médio de sobrevida de um doente com glioblastoma multiforme (GBM) – tumor maligno cerebral primário mais comum – é aproximadamente entre 15 a 18 meses.<sup>(Woolf et al., 2016)(Panhans et al., 2020)</sup> Neste contexto, é compreensível que muitos doentes procurem frequentemente terapêuticas alternativas, incluindo intervenções na dieta.<sup>(Panhans et al., 2020)</sup> Torna-se fundamental a investigação de novas estratégias terapêuticas, especialmente as que podem otimizar as opções de tratamento atuais, sem danificar o tecido cerebral saudável,<sup>(Woolf et al., 2016)</sup> como a utilização da dieta cetogénica.<sup>(Panhans et al., 2020)</sup> Em contraste com as células normais, capazes de metabolizar corpos cetónicos para produção de energia quando os níveis de glicose são reduzidos, as células tumorais são dependentes da glicólise para sobreviver, sendo incapazes de metabolizar corpos cetónicos em energia devido a anomalias na estrutura e função mitocondrial.<sup>(Zuccoli et al., 2010), (Elsakka et al., 2018)</sup> Níveis elevados de glicose correlacionam-se com aumento do crescimento tumoral, angiogénese e diminuição da apoptose, através da ativação das vias de sinalização IGF-1/PI3K/Akt/Hif-1a, como descrito anteriormente. Assim, a redução dos níveis de glicose é um potencial mecanismo<sup>(Champ et al., 2014)</sup> de redução do crescimento tumoral, revertendo esse processo.<sup>(Zuccoli et al., 2010)</sup> Outro mecanismo possível é a ativação do AMPK, sensor de energia intracelular e inibidor da via do mTOR, que mostrou induzir a apoptose em modelos de astrocitomas de rato, mas proteger as células normais, aquando ausência de glicose.<sup>(Winter et al., 2017)</sup> Além disso, alguns estudos verificaram que os corpos cetónicos inibem a viabilidade das células tumorais, mas não das células normais, sugerindo que estes podem inibir o crescimento tumoral através de múltiplos

mecanismos ainda desconhecidos.<sup>(Zuccoli et al., 2010)</sup> Relativamente à proteção das células normais, o  $\beta$ -hidroxibutirato foi identificado como indutor dos genes envolvidos na proteção contra o stress oxidativo. Ao aumentar a eficácia da respiração celular, o metabolismo dos corpos cetónicos pode promover a eliminação das espécies reativas de oxigénio, protegendo, assim, o tecido cerebral saudável.<sup>(Winter et al., 2017)</sup> A evidência tem sugerido que a dieta cetogénica e a restrição calórica alteram as vias inflamatórias, normalizam a vasculatura e podem reduzir o edema peritumoral. Especificando, em modelo de astrocitoma em rato, a restrição calórica reduziu a expressão de marcadores pro-inflamatórios, cicloxigenase 2 (COX-2), fator nuclear kB (NF-kB) e proteína inflamatória dos macrófagos 2 (MIP-2). Em modelo de glioma humano verificou-se que a restrição calórica normalizou a variedade de fatores envolvidos na instabilidade dos vasos tumorais e libertação de fatores, incluindo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e mostrou redução do edema peritumoral. Além dos efeitos antitumorais descritos, a evidência mostra que a dieta cetogénica pode potenciar os efeitos das terapêuticas *standard*, seja pela proteção das células normais da toxicidade associada à quimioterapia e radioterapia, sinergia dos tratamentos, incluindo imunoterapia e terapêutica alvo, ou ambos. <sup>(Woolf & Scheck, 2015) (Woolf et al., 2016)</sup>

Os estudos de intervenção foram analisados quanto à amostra, intervenção dietética, terapêutica coadjuvante, duração, alterações metabólicas e tempo médio para progressão da doença após início da dieta cetogénica. (Tabela 1)

De forma a obter resultados sobre a tolerabilidade e eficácia da combinação da dieta cetogénica com outras terapêuticas, 4 estudos<sup>(Zuccoli et al., 2010)(Champ et al., 2014)(Martin-McGill et al., 2020)(Panhans et al., 2020)</sup> incluíram a quimioterapia e radioterapia nos seus protocolos e 1 estudo<sup>(Elsakka et al., 2018)</sup> incluiu quimioterapia, radioterapia e oxigenoterapia hiperbárica.

Os estudos duraram entre 4 e 20 meses, verificando-se alterações metabólicas durante esse tempo. A monitorização dos níveis de corpos cetónicos foi efetuada em todos os estudos, objetivando-se sempre o seu aumento. Verificou-se diminuição importante de glicose sérica nos doentes incluídos em 4 estudos<sup>(Zuccoli et al., 2010)(Elsakka et al.,</sup>

2018)(Champ et al., 2014)(Panhans et al., 2020), manutenção em 2 estudos(Rieger et al., 2014)(Schwartz et al., 2015) e não foi referida a sua avaliação em 1 estudo(Martin-McGill et al., 2020).

A preocupação primária de segurança da dieta cetogénica nesta amostra de doentes diz respeito à perda de peso e apetite, efeitos indesejáveis. A diminuição de peso dos doentes foi pouco significativa nos estudos onde foi avaliada, mais especificamente: diminuição do índice de massa corporal (IMC) entre 5% e 10% na maioria dos doentes(Panhans et al., 2020); diferença média de peso de 2.2%(Rieger et al., 2014); diminuição do IMC de 25.10 kg/m<sup>2</sup> para 23.17 kg/m<sup>2</sup> (Elsakka et al., 2018); diminuição do IMC de 23.23 kg/m<sup>2</sup> para 20 kg/m<sup>2</sup>(Zuccoli et al., 2010); diminuição pouco expressiva de peso na maioria dos doentes(Champ et al., 2014).

O tempo médio para progressão da doença após início da dieta cetogénica foi avaliado por ressonância magnética nuclear (RMN), verificando-se um mínimo de 3 semanas (n=5)(Rieger et al., 2014) e um máximo de 10.3 meses (n=6)(Champ et al., 2014). Rieger et al., 2014 verificou que houve um aumento de 3 semanas para progressão da doença nos doentes com cetose estável (n=8) relativamente aos doentes sem cetose estável (n=5). Objetivou-se menor tempo médio para progressão da doença nos estudos que não incluíram terapêutica coadjuvante nos seus protocolos(Rieger et al., 2014)(Schwartz et al., 2015) relativamente aos que incluíram. (Elsakka et al., 2018)(Zuccoli et al., 2010)(Champ et al., 2014)(Martin-McGill et al., 2020)(Panhans et al., 2020)

Tabela 1 - Ensaios clínicos que incluíram a dieta cetogénica como terapêutica coadjuvante no tratamento de Glioma.

Amostra	Intervenção dietética	Terapêutica coadjuvante	Duração	Alterações metabólicas	Progressão da doença	Referência
1	DC-RC: 20 g KetoCal® 4:1 + 10 g lípidos, 32 g proteínas, 10 g HC RC: 600 kcal/dia	RT + QT	2 meses DC-RC; 5 meses RC	↓ glicose ↑ corpos cetónicos ↓ peso	10 semanas após suspensão de RC (RMN e PET)	(Zuccoli et al., 2010)
20	DC: 60 g HC/dia + iogurte altamente fermentado (500 ml) + 2 óleos de plantas	Não	6 meses	↔ glicose ↑ corpos cetónicos ↓ peso	Com cetose estável (n=8): após 6 semanas Sem cetose estável (n=5): após 3 semanas (RMN)	(Rieger et al., 2014)
2	DC-RC: 3:1, 20% RC/dia	Não	12 semanas	↔ glicose ↑ corpos cetónicos	4 semanas (n=1) e 12 semanas (n=1) (RMN)	(Schwartz et al., 2015)
1	DC-RC: 4:1 1500 Kcal/dia	QT + RT + HBOT	20 meses	↓ glicose ↑ corpos cetónicos ↓ peso	Redução tumoral significativa (RMN e MRS)	(Elsakka et al., 2018)
6	DC: 77% lípidos, 8% HC, 15% proteínas	QT + RT	12 meses	↓ glicose ↑ corpos cetónicos ↓ peso	Tempo médio: 10.3 meses (RMN)	(Champ et al., 2014)
12	DCTCM (n=6), DCAM (n=6)	QT + RT	12 meses	↑ corpos cetónicos	Tempo médio: 14.4 semanas (RMN)	(Martin-McGill et al., 2020)
12	DC: 3:1 (n=4) + refeições preparadas (20% proteínas, 7% HC, 73% lípidos) (n=8)	QT + RT: 10 Suporte: 2	4 meses	↑ corpos cetónicos ↓ glicose ↓ peso	Doença estável (n=10) Progressão da doença (n=2) (RMN)	(Panhans et al., 2020)

DC, Dieta Cetogénica; RC, Restrição Calórica; DCTCM, Dieta Cetogénica com Triglicéridos de Cadeia Média; DCAM, Dieta Cetogénica de Atkins Modificada; QT, Quimioterapia; RT, Radioterapia; HBOT, Oxigenoterapia Hiperbárica; HC, Hidratos de Carbono; RMN, Ressonância Magnética Nuclear; MRS, Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear; PET, Tomografia por Emissão de Positrões

## **Cancro da Mama**

O cancro da mama é o cancro mais frequente no sexo feminino, por isso existe um crescente interesse em investigar fatores modificáveis que causem impacto nos resultados do tratamento e prognóstico. Além dos fatores de prognóstico bem conhecidos, como a idade, estadió da doença, expressão da proteína HER2 e de recetores de estrogénio e progesterona, fatores relacionados com o metabolismo dos doentes, como obesidade, sarcopénia, níveis de insulina e hiperglicemia crónica, têm mostrado também influência. A evidência pré-clínica mostrou que as células do cancro da mama são estimuladas por insulina, certas citocinas e são vulneráveis à restrição de glicose. Além disso, objetivou-se em grande parte dos doentes um elevado nível de glicose sérica em jejum, obesidade e sarcopénia, que podem ser exacerbados durante a radioterapia e quimioterapia, agravando o seu estado de saúde. (Rainer J. Klement & Sweeney, 2016) Mais especificamente, foi proposto que o ganho ponderal durante o tratamento do cancro da mama está associado a um estado de inflamação crónica, contribuindo para o aumento do risco de recidiva e agravamento do prognóstico. (Khodabakhshi et al., 2020)

Neste contexto, o benefício da dieta cetogénica no tratamento do cancro da mama pode ser explicado pelo seu papel na redução de massa gorda, através de vários mecanismos. Demostrou-se que elevados níveis de insulina e IGF-1 são comuns em mulheres com excesso de peso ou obesidade, que estimulam a produção de hormonas sexuais, resultando na progressão do cancro da mama. A dieta cetogénica pode suprimir o IGF-1/via de sinalização da insulina, que tem mostrado correlacionar-se com diminuição significativa do crescimento tumoral. A diminuição ponderal promove ainda a resposta à quimioterapia. Além disso, a dieta cetogénica pode estimular propriedades antiangiogénicas, anti-inflamatória e pró-apoptóticas nas células tumorais e ainda diminuir a glicose disponível no microambiente tumoral. (Khodabakhshi et al., 2020)

A aplicação da dieta cetogénica como terapêutica coadjuvante no cancro da mama foi ainda pouco objetivada em estudos de intervenção. Foram analisados 2 estudos randomizados controlados (Khodabakhshi et al., 2020)(Rainer J. Klement & Sweeney, 2016) quanto à amostra, intervenção dietética, terapêutica coadjuvante, duração, alterações

metabólicas no grupo de intervenção, tempo médio de sobrevida e viabilidade e segurança da aplicação da dieta cetogénica. (Tabela 2)

Relativamente à amostra, verificou-se a participação de 77 doentes num dos estudos (grupo de intervenção (n=40) e grupo controlo (n=37))<sup>(Khodabakhshi et al., 2020)</sup> e de 59 doentes no outro (grupo de intervenção (n=29) e grupo controlo (n=30))<sup>(Rainer J. Klement & Sweeney, 2016)</sup>.

A intervenção dietética variou entre dieta cetogénica com triglicéridos de cadeia média<sup>(Khodabakhshi et al., 2020)</sup> e dieta cetogénica clássica<sup>(Rainer J. Klement & Sweeney, 2016)</sup> nos grupos de intervenção. Os grupos controlo realizaram dieta *standard*.

Com o objetivo de obter resultados quanto à tolerabilidade e eficácia da combinação da dieta cetogénica com outras terapêuticas, os estudos incluíram a quimioterapia<sup>(Khodabakhshi et al., 2020)</sup> e radioterapia<sup>(Rainer J. Klement & Sweeney, 2016)</sup> nos seus protocolos.

A duração dos estudos variou entre uma média de 35 dias<sup>(Rainer J. Klement & Sweeney, 2016)</sup> e 3 meses<sup>(Khodabakhshi et al., 2020)</sup>.

Ao longo dos estudos foram avaliadas alterações metabólicas nos grupos de intervenção, verificando-se aumento dos níveis de corpos cetónicos, diminuição do peso<sup>(Khodabakhshi et al., 2020)(Rainer J. Klement & Sweeney, 2016)</sup> e diminuição significativa da glicose sérica<sup>(Khodabakhshi et al., 2020)</sup>. Relativamente ao peso, no estudo de Khodabakhshi et al., 2020 verificou-se um peso médio inicial de  $71.7 \pm 11.9$  Kg e final de  $65.4 \pm 11.1$  Kg no grupo de intervenção e manutenção do peso no grupo controlo. No estudo de Rainer J. Klement & Sweeney, 2016 objetivou-se um peso médio inicial de 74.2 Kg e redução de  $2.7 \pm 1.2$  Kg (doentes que realizaram radioterapia hipofracionada) e  $2.9 \pm 2.2$  Kg (doentes que realizaram radioterapia normofracionada) no grupo de intervenção e diferença pouco significativa no grupo de controlo.

Por fim, o tempo médio de sobrevida foi comparado entre o grupo de intervenção e o grupo controlo, verificando-se o seu aumento no grupo de intervenção no estudo de Khodabakhshi et al., 2020. O estudo de Rainer J. Klement & Sweeney, 2016 objetivou a viabilidade e segurança da utilização da dieta cetogénica como

terapêutica coadjuvante no tratamento do cancro da mama, não tendo avaliado o tempo médio de sobrevida, devido à sua curta duração.

Tabela 2 - Ensaios clínicos que incluíram a dieta cetogénica como terapêutica coadjuvante no tratamento de Cancro da Mama.

Amostra	Intervenção dietética	Terapêutica coadjuvante	Duração	Alterações metabólicas grupo intervenção	Tempo médio de sobrevida	Referência
77	DCTCM (n=40) DS (n=37)	QT	3 meses	↑ corpos cetónicos ↓ glicose ↓ peso	Coorte DCTCM > coorte DS	(Khodabakhshi et al., 2020)
59	DC (n=29) DS (n=30)	RT	Média de 35 dias	↑ corpos cetónicos ↓ peso	_____	(Rainer J. Klement & Sweeney, 2016)

DC, Dieta Cetogénica; DCTCM, Dieta Cetogénica com Triglicéridos de Cadeia Média; DS, Dieta Standard; QT, Quimioterapia; RT, Radioterapia.

## Cancro do ovário e endométrio

O cancro do ovário e do endométrio têm uma elevada taxa de mortalidade e estão ambos associados à obesidade. A relação entre a obesidade e alguns tipos de cancro envolve o aumento da glicose, insulina e IGF-1. Estudos epidemiológicos mostraram forte evidência na relação do eixo insulina-IGF-1 em vários tipos de cancro relacionados com a obesidade, embora os dados sejam limitados quanto aos cancros dos ovários e endométrio. No entanto, tem sido observada uma sobreexpressão de recetores para insulina e IGF-1 em ambos os tipos de cancro. A evidência recente sugere que a gordura visceral pode aumentar o risco de cancro, pela secreção de citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para aumentar a resistência à insulina e subsequente aumento de fatores de crescimento.<sup>(Cohen et al., 2018)</sup>

Assim, a dieta cetogénica, através da diminuição dos níveis de insulina, pode diminuir os fatores de crescimento necessários à proliferação das células tumorais. Além disso, parece que a dieta cetogénica induz uma diminuição seletiva de massa gorda, com retenção da massa magra.<sup>(Cohen et al., 2018)</sup>

Relativamente ao cancro do ovário e do endométrio, existe um estudo randomizado que avaliou o efeito da dieta cetogénica na sua evolução, constituído por dois grupos, divididos consoante a dieta realizada, dieta da *American Cancer Society* (n=20) e dieta cetogénica (n=25), sendo que 11 das doentes realizaram quimioterapia coadjuvante. A dieta da *American Cancer Society* (ACS) foi caracterizada pelo consumo de antioxidantes e fibras e redução do consumo de lípidos saturados e hidratos de carbono. A dieta cetogénica foi constituída por cerca de 5% de hidratos de carbono, 25% de proteínas e 70% de lípidos (azeite, óleo de coco, abacate, manteiga, queijo e nozes). O estudo teve a duração de 12 semanas, ao longo das quais foram analisadas alterações metabólicas, como massa gorda, magra e visceral e concentração sérica de glicose, insulina, péptido-C e  $\beta$ -hidroxibutirato, e impacto a qualidade de vida das doentes. Verificou-se uma diminuição de massa gorda total e visceral no grupo que cumpriu dieta cetogénica, mais significativa do que a verificada no grupo que realizou dieta da ACS. Em contraste, a massa magra não diferiu significativamente entre os dois grupos. Objetivou-se diminuição da concentração de glicose, insulina e péptido-C nos dois grupos de intervenção e aumento da concentração sérica de  $\beta$ -hidroxibutirato, no entanto, a diferença foi mais significativa no grupo da dieta cetogénica. Constatou-se um aumento significativo de energia nas doentes do grupo que cumpriu dieta cetogénica sem quimioterapia coadjuvante, que não aconteceu no grupo que cumpriu dieta da ACS sem quimioterapia coadjuvante. Foi proposta a hipótese de que este fenómeno se poderá relacionar com a elevação dos níveis séricos de corpos cetónicos, embora os autores não tenham encontrado uma associação significativa. Relativamente à qualidade de vida não foram reportadas diferenças significativas entre os dois grupos, verificando-se que não diminuiu. (Cohen et al., 2018)

## Limitações da aplicação da dieta cetogénica

A aplicação da dieta cetogénica como terapêutica coadjuvante no tratamento do cancro tem sido cada vez mais estudada em ensaios clínicos e pré-clínicos ao longo dos últimos anos, verificando-se a existência de mais estudos relativamente a gliomas, seguindo-se o cancro da mama, do ovário e endométrio. No entanto, os estudos mais recentes têm ainda limitações na sua construção e posterior discussão de resultados. Alguns autores apontam a heterogeneidade dos estudos como a principal limitação na formulação de conclusões e evidência científica robusta. (Sremanakova et al., 2018)(Oliveira et al., 2018) Outros admitem que a dieta cetogénica é difícil de implementar uniformemente em todos os doentes incluídos nos ensaios clínicos, devido às preferências de cada doente, às divergências dos regimes dietéticos, não fornecimento das refeições e ao pouco acompanhamento personalizado com nutricionista. (Weber et al., 2020) (Li et al., 2020)(Cohen et al., 2018) Assim, apenas em estudos pré-clínicos tem sido possível uniformizar a dieta cetogénica. Além disso, o pequeno número de doentes que cada estudo inclui, o défice na randomização e no controlo adequado dos grupos, a heterogeneidade da amostra relativamente ao tipo de cancro em alguns ensaios clínicos, o estadio da doença, tratamentos completados e realização ou não de quimioterapia/radioterapia coadjuvantes e não inclusão de grupo de controlo saudável, constituem uma grande limitação para a construção de conclusões credíveis. (Weber et al., 2020)(Cohen et al., 2018) Por isso, mesmo que nos estudos pré-clínicos a evidência aponte para um claro efeito antitumoral da dieta cetogénica, continua a ser difícil formular teorias generalizáveis sobre o efeito real da dieta no crescimento e desenvolvimento do cancro em humanos. (Weber et al., 2020)

Relativamente aos gliomas, foram equacionadas possíveis limitações da aplicação da dieta cetogénica para explicar a rápida progressão da doença em alguns doentes, como a expressão de enzimas que metabolizam corpos cetónicos (succinil CoA: 3-oxoácido CoA-transferase 1 (OXCT-1) e  $\beta$ -3-hidroxibutirato desidrogenase I (BDH-1)), e o facto de os doentes não atingirem níveis de glicose sérica entre 50 e 70 mg/dL. (Schwartz et al., 2015) Assim, embora as células tumorais não estejam preparadas para realizar fosforilação oxidativa, estudos apontam para a possibilidade de células do

microambiente tumoral lhes providenciarem corpos cetônicos como promotores do seu crescimento. (Feng et al., 2019)

A dieta cetogénica pode provocar alguns efeitos adversos agudos, como fome, perda ponderal, náuseas, vômitos, hipoglicémia, fadiga e acidose metabólica, (Klassen et al., 2020) normalmente observados durante 1 a 3 semanas, enquanto existe uma adaptação ao aumento de lípidos por oposição à descida acentuada de hidratos de carbono. Efeitos adversos crónicos incluem perda ponderal, défices nutricionais e hipercolesterolemia. (Oliveira et al., 2018) No entanto, parece ser difícil distinguir entre efeitos adversos específicos da dieta cetogénica ou do tratamento, especialmente em doentes com cancro em estadio avançado. (Sremanakova et al., 2018) Além disso, muitos desses efeitos podem ser prevenidos com implementação apropriada da dieta e seguimento regular pelo nutricionista. Enquanto os efeitos adversos fisiológicos da dieta cetogénica são conhecidos, o impacto psicológico de dietas restritivas em doentes com cancro não foi ainda bem documentado, podendo, no entanto, incluir ansiedade, culpa, medo da comida e stress do cuidador. Parece ainda existir dificuldade em proibir o consumo de comida reconfortante no contexto de doença incurável, e as restrições podem limitar a interação social com a família e amigos. (Klassen et al., 2020)

A qualidade de vida é também uma preocupação, visto que este tipo de terapêutica nutricional requer disciplina, motivação e orientação cuidadosa por um nutricionista com experiência na implementação da dieta cetogénica.

## **Perspetivas para o futuro**

Muitos doentes oncológicos têm interesse em terapêuticas alternativas, incluindo alterações na dieta, nomeadamente redução de hidratos de carbono. No entanto, as linhas de orientação sobre a dieta durante o tratamento do cancro são ainda limitadas. Nesse sentido, Klassen et al., 2020 realizou um questionário transversal de escolha múltipla a oncologistas do Canadá sobre a aplicação da dieta cetogénica como terapêutica coadjuvante no tratamento do cancro. Verificou que os oncologistas eram menos favoráveis à utilização da dieta cetogénica, pois consideraram existirem ainda

poucos ensaios clínicos em humanos que suportem esta prática. Além disso, a variabilidade no tratamento dos resultados torna difícil a percepção do impacto da dieta cetogénica no tratamento do cancro. No entanto, o estudo concluiu que os médicos estavam interessados em continuar a aprender e investigar sobre este tema, tendo sugerido sessões *webinar* sobre os efeitos colaterais agudos e crónicos conhecidos, estratégias para mitigar esses riscos e oportunidades para maximizar uma equipa multidisciplinar (oncologista, enfermeiro, nutricionista, psicólogo) para apoiar os doentes na sua procura por terapêuticas complementares, ao mesmo tempo que promove uma nutrição ideal. (Klassen et al., 2020)

Com o objetivo de construir evidência científica robusta, Oliveira et al., 2018 propôs algumas considerações para testar a influência terapêutica da dieta cetogénica no cancro, como: tempo de intervenção superior a 3 semanas para permitir a cetoadaptação (esgotamento das reservas de glicogénio, aumento dos níveis de corpos cetónicos, seguido de redução da necessidade fisiológica de glicose, atingindo valores mais baixos de glicose sérica e diminuição dos níveis de triglicéridos); avaliação do estado de cetose pela medição dos níveis de corpos cetónicos, que é também um indicador de adesão à dieta; avaliação do tamanho tumoral e do metabolismo; idealmente a dieta cetogénica deveria ser o único tratamento, de forma a determinar qual o contributo da cetose e inibição da insulina, no entanto, isto é eticamente questionável, podendo ser aceitável num doente pré-cirúrgico ou em que a vigilância ativa é uma opção; em ensaios clínicos em que a dieta cetogénica pode ser implementada como terapêutica única, os critérios de inclusão e exclusão devem conter a falha de resposta a terapêuticas *standard* e a falência de órgão, respetivamente; supervisão e acompanhamento dos doentes por nutricionistas. Martin-McGill et al., 2020 propôs ainda: integração de estudo longitudinal prospetivo qualitativo, focado na compreensão dos doentes e seus cuidadores, no contexto da participação no ensaio clínico; estudo de fase III com período de intervenção de 6 semanas.

Relativamente aos estudos pré-clínicos com gliomas, autores recomendam a utilização de modelos intracerebrais em estudos futuros, pois este tipo de cancro está normalmente localizado num microambiente específico, isolado da circulação normal pela barreira hematoencefálica. (Noorlag et al., 2019) Quando aplicada a dieta cetogénica em

ensaios clínicos, verificaram-se diferenças positivas significativas na energia, humor, função neurológica e estado geral numa avaliação qualitativa dos sintomas dos doentes. Em alguns casos, pode ser devido a efeito direto da dieta cetogénica, e noutros pode refletir a melhoria da tolerabilidade à quimioterapia e radioterapia. (Panhans et al., 2020) Apesar de todas as limitações, os dados pré-clínicos existentes sugerem uma eficácia antitumoral e um efeito sinérgico quando combinada com as terapêuticas standard, fornecendo um forte impulso para a realização de ensaios clínicos controlados. (Woolf & Scheck, 2015)

Ao mesmo tempo que os estudos evoluem, os benefícios e efeitos adversos da manipulação dietética devem ser ponderados, pois as suas potenciais vantagens no tratamento do cancro podem superar os efeitos colaterais. (Oliveira et al., 2018) Grande parte dos estudos publicados até à data foram realizados em doentes diagnosticados com glioma, parecendo demonstrar, na sua maioria, viabilidade e tolerabilidade da aplicação da dieta cetogénica neste tipo de cancro. Além disso, foram observados resultados favoráveis relativamente ao prognóstico.

Em relação ao cancro da mama, os ensaios clínicos analisados não revelaram efeitos adversos graves, concluindo que a dieta cetogénica é segura e viável neste tipo de doentes, podendo contribuir para a melhoria dos parâmetros bioquímicos e composição corporal, a favor de um prognóstico mais favorável, tanto na doença local, como localmente avançada ou metastática. (Khodabakhshi et al., 2020)(Rainer J. Klement & Sweeney, 2016) O estudo sobre o cancro do ovário e do endométrio concluiu também sobre a viabilidade, segurança e melhoria dos parâmetros bioquímicos e composição corporal como fatores positivos à utilização da dieta cetogénica. (Cohen et al., 2018)

Vários autores concluíram que em teoria e em ensaios pré-clínicos a dieta cetogénica parece ter benefício quando aplicada como terapêutica coadjuvante no tratamento do cancro, justificando a necessidade de realização de ensaios clínicos randomizados bem desenhados para investigação dos seus mecanismos de ação, efeitos dose-resposta, tipos de cancro, tempo de intervenção necessário e efeitos no prognóstico. (Oliveira et al., 2018)

## Conclusão

A investigação em nutrição está em constante desenvolvimento, tanto na população saudável como em doentes oncológicos, tornando-se cada vez mais importante no último grupo, tendo em conta o aumento da incidência de cancro a nível mundial.

A aplicação da dieta cetogénica como terapêutica coadjuvante no tratamento do cancro é um tema ainda recente, com poucos estudos de intervenção randomizados e controlados e conclusões controversas e pouco claras. Apesar de, na teoria, existirem vários potenciais mecanismos antitumorais capazes de influenciar o crescimento tumoral e o sistema imunitário, estes não são ainda completamente compreendidos. No entanto, os modelos animais têm sugerido que as alterações metabólicas provocadas pela aplicação da dieta cetogénica podem ser altamente eficazes, tal como potentes adjuvantes do tratamento *standard* (quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e terapêutica alvo), especialmente de gliomas. Mais ainda, a dieta cetogénica e/ou restrição calórica são as únicas abordagens terapêuticas que atuam simultaneamente em múltiplos alvos das células tumorais, como na energia metabólica, angiogénese e inflamação.

Embora o papel da dieta cetogénica no tratamento do cancro não seja claro, os resultados são bastante promissores e sugerem que esta abordagem, além de ser viável e tolerável, pode melhorar os parâmetros oncológicos, especialmente em termos de toxicidade das terapêuticas *standard* e qualidade de vida.

A maioria dos autores sugere que a aplicação da dieta cetogénica como terapêutica coadjuvante no tratamento do cancro deve continuar a ser estudada em ensaios clínicos randomizados e controlados, de forma a construir conclusões claras sobre a sua viabilidade, mecanismos de ação, tipos de cancro em que há efeito, tempo de intervenção necessário e efeitos no prognóstico.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, agradeço à minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Catarina Guerreiro, pelo apoio, disponibilidade e atenção ao longo da realização deste trabalho.

Aos amigos, pela felicidade dos últimos anos, presença nos bons e maus momentos e pela partilha do caminho da vida.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa pela oportunidade de aprender e crescer na arte da Medicina.

À Associação de Estudantes da Faculdade de Medicina de Lisboa, por proporcionar a participação em projetos que suavizaram etapas mais difíceis, e nos quais construí memórias tão felizes.

A todos com quem me cruzei, por tudo o que me ensinaram, pelo exemplo e por contribuírem para o meu crescimento pessoal e profissional.

Por fim, agradecer à minha família, pelo apoio incondicional, presença e carinho ao longo de toda a vida.

## Bibliografia

- Branco, A. F., Ferreira, A., Simões, R. F., Magalhães-Novais, S., Zehowski, C., Cope, E., Silva, A. M., Pereira, D., Sardão, V. A., & Cunha-Oliveira, T. (2016). Ketogenic diets: From cancer to mitochondrial diseases and beyond. *European Journal of Clinical Investigation*, *46*(3), 285–298. <https://doi.org/10.1111/eci.12591>
- Champ, C. E., Palmer, J. D., Volek, J. S., Werner-Wasik, M., Andrews, D. W., Evans, J. J., Glass, J., Kim, L., & Shi, W. (2014). Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*, *117*(1), 125–131. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1362-0>
- Cohen, C. W., Fontaine, K. R., Arend, R. C., Alvarez, R. D., Leath, C. A., Huh, W. K., Bevis, K. S., Kim, K. H., Straughn, J. M., & Gower, B. A. (2018). A ketogenic diet reduces central obesity and serum insulin in women with ovarian or endometrial cancer. *Journal of Nutrition*, *148*(8), 1253–1260. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy119>
- Elsakka, A. M. A., Bary, M. A., Abdelzaher, E., Elnaggar, M., Kalamian, M., Mukherjee, P., & Seyfried, T. N. (2018). Management of Glioblastoma Multiforme in a Patient Treated With Ketogenic Metabolic Therapy and Modified Standard of Care: A 24-Month Follow-Up. *Frontiers in Nutrition*, *5*(March), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00020>
- Feng, S., Wang, H., Liu, J., AA, J., Zhou, F., & Wang, G. (2019). Multi-dimensional roles of ketone bodies in cancer biology: Opportunities for cancer therapy. *Pharmacological Research*, *150*, 104500. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104500>
- Khodabakhshi, A., Akbari, M. E., Mirzaei, H. R., Mehrad-Majd, H., Kalamian, M., & Davoodi, S. H. (2020). Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study. *Nutrition and Cancer*, *72*(4), 627–634. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1650942>
- Klassen, P. N., Goldenberg, B. A., Lambert, P., Vagianos, K., & Kim, C. A. (2020). Ketogenic and low-sugar diets for patients with cancer: perceptions and practices of medical oncologists in Canada. *Supportive Care in Cancer*, *28*(11), 5243–5249. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05361-9>
- Klement, Rainer J., Brehm, N., & Sweeney, R. A. (2020). Ketogenic diets in medical oncology: a systematic review with focus on clinical outcomes. *Medical Oncology*, *37*(2). <https://doi.org/10.1007/s12032-020-1337-2>
- Klement, Rainer J., & Sweeney, R. A. (2016). Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: II. Protocol of a randomised phase I study (KETOCOMP). *Clinical Nutrition ESPEN*, *12*, e1–e6. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2015.11.001>

- Klement, Rainer Johannes. (2018). Fasting, Fats, and Physics: Combining Ketogenic and Radiation Therapy against Cancer. *Complementary Medicine Research*, 25(2), 102–113. <https://doi.org/10.1159/000484045>
- Lettieri-Barbato, D., & Aquilano, K. (2018). Pushing the limits of cancer therapy: The nutrient game. *Frontiers in Oncology*, 8(MAY). <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00148>
- Li, R. J., Liu, Y., Liu, H. Q., & Li, J. (2020). Ketogenic diets and protective mechanisms in epilepsy, metabolic disorders, cancer, neuronal loss, and muscle and nerve degeneration. *Journal of Food Biochemistry*, 44(3), 1–14. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13140>
- Lussier, D. M., Woolf, E. C., Johnson, J. L., Brooks, K. S., Blattman, J. N., & Scheck, A. C. (2016). Enhanced immunity in a mouse model of malignant glioma is mediated by a therapeutic ketogenic diet. *BMC Cancer*, 16(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2337-7>
- Martin-McGill, K. J., Marson, A. G., Tudur Smith, C., Young, B., Mills, S. J., Cherry, M. G., & Jenkinson, M. D. (2020). Ketogenic diets as an adjuvant therapy for glioblastoma (KEATING): a randomized, mixed methods, feasibility study. *Journal of Neuro-Oncology*, 147(1), 213–227. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03417-8>
- Noorlag, L., De Vos, F. Y., Kok, A., Broekman, M. L. D., Seute, T., Robe, P. A., & Snijders, T. J. (2019). Treatment of malignant gliomas with ketogenic or caloric restricted diets: A systematic review of preclinical and early clinical studies. *Clinical Nutrition*, 38(5), 1986–1994. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.10.024>
- Oliveira, C. L. P., Mattingly, S., Schirrmacher, R., Sawyer, M. B., Fine, E. J., & Prado, C. M. (2018). A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: A Narrative Review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 118(4), 668–688. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.02.003>
- Panhans, C. M., Gresham, G., Amaral, J. L., & Hu, J. (2020). Exploring the Feasibility and Effects of a Ketogenic Diet in Patients With CNS Malignancies: A Retrospective Case Series. *Frontiers in Neuroscience*, 14(May), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00390>
- Rieger, J., Bähr, O., Maurer, G. D., Hattingen, E., Franz, K., Brucker, D., Walenta, S., Kämmerer, U., Coy, J. F., Weller, M., & Steinbach, J. P. (2014). ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *International Journal of Oncology*, 45(6), 1843–1852. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2382>
- Rola, M., & Vasconcelos, C. (2014). Dieta Cetogénica - Abordagem Nutricional. *Revista Nutricias Nº22*, 22, 16–19.

- Schwartz, K., Chang, H. T., Nikolai, M., Pernicone, J., Rhee, S., Olson, K., Kurniali, P. C., Hord, N. G., & Noel, M. (2015). *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*. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40170-015-0129-1>
- Shingler, E., Perry, R., Mitchell, A., England, C., Perks, C., Herbert, G., Ness, A., & Atkinson, C. (2019). Dietary restriction during the treatment of cancer: Results of a systematic scoping review. *BMC Cancer*, *19*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5931-7>
- Sremanakova, J., Sowerbutts, A. M., & Burden, S. (2018). A systematic review of the use of ketogenic diets in adult patients with cancer. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, *31*(6), 793–802. <https://doi.org/10.1111/jhn.12587>
- Weber, D. D., Aminzadeh-Gohari, S., Tulipan, J., Catalano, L., Feichtinger, R. G., & Kofler, B. (2020). Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? *Molecular Metabolism*, *33*(xxxx), 102–121. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026>
- Wells, J., Swaminathan, A., Paseka, J., & Hanson, C. (2020). Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy—a review. *Nutrients*, *12*(6), 1–19. <https://doi.org/10.3390/nu12061809>
- Winter, S. F., Loebel, F., & Dietrich, J. (2017). Role of ketogenic metabolic therapy in malignant glioma: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *112*, 41–58. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.02.016>
- Wolf, E. C., & Scheck, A. C. (2015). The ketogenic diet for the treatment of malignant glioma. *Journal of Lipid Research*, *56*(1), 5–10. <https://doi.org/10.1194/jlr.R046797>
- Wolf, E. C., Syed, N., & Scheck, A. C. (2016). Tumor metabolism, the ketogenic diet and  $\beta$ -hydroxybutyrate: Novel approaches to adjuvant brain tumor therapy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *9*(NOV2016), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00122>
- Zuccoli, G., Marcello, N., Pisanello, A., Servadei, F., Vaccaro, S., Mukherjee, P., & Seyfried, T. N. (2010). Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. *Nutrition and Metabolism*, *7*, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-33>