

Dieta cetogênica e o tratamento do câncer

Ketogenic diet and cancer treatment

Dieta cetogénica y tratamiento del cáncer

Recebido: 15/06/2022 | Revisado: 29/06/2022 | Aceito: 30/06/2022 | Publicado: 10/07/2022

Daniel Donato de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2659-7426>
Centro Universitário de Brasília, Brasil
E-mail: danieldonato101@hotmail.com

João Gabriel Toledo Pacheco Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3916-3934>
Centro Universitário de Brasília, Brasil
E-mail: jtps@hotmail.com

Dayanne da Costa Maynard

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9295-3006>
Centro Universitário de Brasília, Brasil
E-mail: dayanne.maynard@ceub.edu.br

Resumo

Diante de um aumento expressivo nas últimas décadas no caso de câncer na população mundial, evidenciou-se a necessidade de uma estratégia dietética coadjuvante ao tratamento convencional para pacientes diagnosticados com câncer, tendo como intuito obter resultados positivos na luta contra a doença. Este estudo de revisão literária teve como objetivo apresentar a dieta cetogênica (KD) como intervenção nutricional e seus mecanismos propostos contra as células oncológicas, como também caracterizar delimitações na literatura presentemente disponível. Os estudos foram selecionados pelas bases de dados BIREME, PUBMED, ScienceDirect e além de livros, sites institucionais e governamentais; utilizando-se descritores como: dieta cetogênica; doenças crônicas; câncer; tratamento do câncer e estresse oxidativo; os mesmos foram utilizados na língua inglesa. Foi proposto que, as células cancerígenas na ausência de glicose sanguínea diminuem sua proliferação e entram em um estado de estresse oxidativo, por consequência de uma dieta com alto teor em gordura e com déficit de carboidrato, assim deixando-as mais sensíveis aos tratamentos padronizados, como por exemplo, radiação e quimioterapia. Todavia, há a necessidade de maiores estudos em humanos para que se possa ter melhores resultados e conclusões a respeito dessa intervenção nutricional.

Palavras-chave: Dieta; Dieta cetogênica; Câncer; Doenças crônicas.

Abstract

Faced with an expressive increase in the last decades in the case of cancer in the world population, the need for a dietary strategy supporting conventional treatment for patients diagnosed with cancer has become evident, with the aim of obtaining positive results in the fight against the disease. This literature review study aimed to present the ketogenic diet (KD) as a nutritional intervention and its proposed mechanisms against cancer cells, as well as to characterize limitations in the literature currently available. The studies were selected from the BIREME, PUBMED, ScienceDirect databases, as well as books, institutional and government websites; using descriptors such as: ketogenic diet; chronic diseases; cancer; cancer treatment and oxidative stress; they were used in the English language. It has been proposed that, in the absence of blood glucose, cancer cells decrease their proliferation and enter a state of oxidative stress, as a consequence of a high-fat, carbohydrate-deficient diet, thus making them more sensitive to standardized treatments. such as radiation and chemotherapy. However, there is a need for further studies in humans in order to obtain better results and conclusions regarding this nutritional intervention.

Keywords: Diet; Ketogenic diet; Cancer; Chronic diseases.

Resumen

Ante un aumento expresivo en las últimas décadas de casos de cáncer en la población mundial, se ha hecho evidente la necesidad de una estrategia dietética que apoye el tratamiento convencional de los pacientes diagnosticados de cáncer, con el objetivo de obtener resultados positivos en la lucha contra la enfermedad. Este estudio de revisión de la literatura tuvo como objetivo presentar la dieta cetogénica (DC) como una intervención nutricional y sus mecanismos propuestos contra las células cancerosas, así como caracterizar las limitaciones en la literatura actualmente disponible. Los estudios fueron seleccionados de las bases de datos BIREME, PUBMED, ScienceDirect, así como de libros, sitios web institucionales y gubernamentales; utilizando descriptores como: dieta cetogénica; Enfermedades crónicas;

cáncer; tratamento del cáncer y estrés oxidativo; se usaron en el idioma inglés. Se ha propuesto que, en ausencia de glucosa en sangre, las células cancerosas disminuyen su proliferación y entran en un estado de estrés oxidativo, como consecuencia de una dieta rica en grasas y deficiente en hidratos de carbono, haciéndolas así más sensibles a los tratamientos estandarizados, como la radiación y la quimioterapia. Sin embargo, es necesario realizar más estudios en humanos para obtener mejores resultados y conclusiones con respecto a esta intervención nutricional.

Palabras clave: Dieta; Dieta cetogénica; Cáncer; Enfermedades crónicas.

1. Introdução

A dieta cetogénica (KD) é uma estratégia dietética com uma ingestão baixa de carboidratos, rica em gorduras e moderada em proteínas, com uma divisão percentual de 2%, 90% e 8% do valor energético total, respectivamente (Allen et al., 2014).

A dieta cetogénica (KD) vem sendo usada desde 1920, como um tratamento alternativo na epilepsia refratária em crianças. Essa abordagem demonstrou uma melhora eficaz no tratamento da doença de forma coadjuvante aos medicamentos utilizados na época. Essa estratégia demonstrou resultados promissores, e recentemente começaram-se a desenvolver estudos para tratamento de outras doenças crônicas, como por exemplo, câncer; diabetes; dislipidemias; hipertensão, entre outras (Cavalcanti, 2017).

Alguns efeitos colaterais causados pela dieta cetogénica que dificulta a adesão dessa estratégia dietética, são: náuseas, cefaleia, vômitos, mialgia, fadiga, irritabilidade e hipoglicemia. Sendo recomendado uma permanência máxima no protocolo de 3 meses para não agravar mais ainda os efeitos colaterais, caso ultrapasse esse tempo determinado, alguns estudos evidenciam outros efeitos colaterais, que são: hiperlipidemia, nefrolitíase, entre outros (Schoeler & Cross, 2016).

Por outro lado, o câncer é uma patologia com aumento expressivo da incidência nos últimos anos e está intimamente relacionado com o estresse oxidativo provocado por diversos fatores, o que ocasiona uma divisão descontrolada das células normais modificando-as em células cancerígenas. Devido a tal descontrole, essas células demonstram alterações significativas no metabolismo de espécies reativas de oxigênio (ROS) derivadas de mitocôndrias (Hausman et al., 2019).

As células cancerígenas demandam preferencialmente de uma grande metabolização de glicose para seu crescimento, sobrevivência e multiplicação celular. Na década de 1920, Otto Warburg observou que na maioria das células cancerígenas foi notado uma grande disponibilidade de oxigênio e mitocôndrias funcionais, porém na ausência de glicose, essas células capturam uma grande quantidade de glicose disponível no organismo para convertê-la em ácido láctico ao invés de oxidá-la em dióxido de carbono, como aconteceria em células normais (Oliveira et al., 2017).

Assim, tendo uma diminuição na oferta de glicose o organismo é forçado a utilizar a gordura como fonte primária para a produção de energia, com isso gerando um estresse metabólico nas células cancerígenas e deixando as mais sensíveis ao tratamento de radiação (Talib et al., 2021).

Com base no que foi abordado, é de suma importância que seja analisado como a dieta cetogénica atua de forma coadjuvante ao tratamento do câncer, como também analisar os benefícios e os efeitos adversos causados por essa estratégia dietética em pacientes oncológicos. Diante do exposto, este estudo teve como objetivo uma junção de artigos científicos com relevância na área, tendo o intuito de realizar uma revisão sobre a eficácia da dieta cetogénica como tratamento análogo ao câncer, evidenciando a real importância da terapia dietética em tal processo.

2. Metodologia

Foi realizado um estudo de revisão narrativa da literatura científica conforme os requisitos apresentados por conforme apresentado por Ercole, Melo e Alcoforado (2014), sobre o tema dieta cetogénica e o tratamento contra o câncer. O presente

estudo foi realizado por meio de uma revisão literária, fazendo-se consultas de base de dados como BIREME, PUBMED, ScienceDirect e além de livros, sites institucionais e governamentais. Foram selecionados artigos científicos, publicados em periódicos nacionais e internacionais, nas línguas portuguesa e inglesa, nos últimos 10 anos.

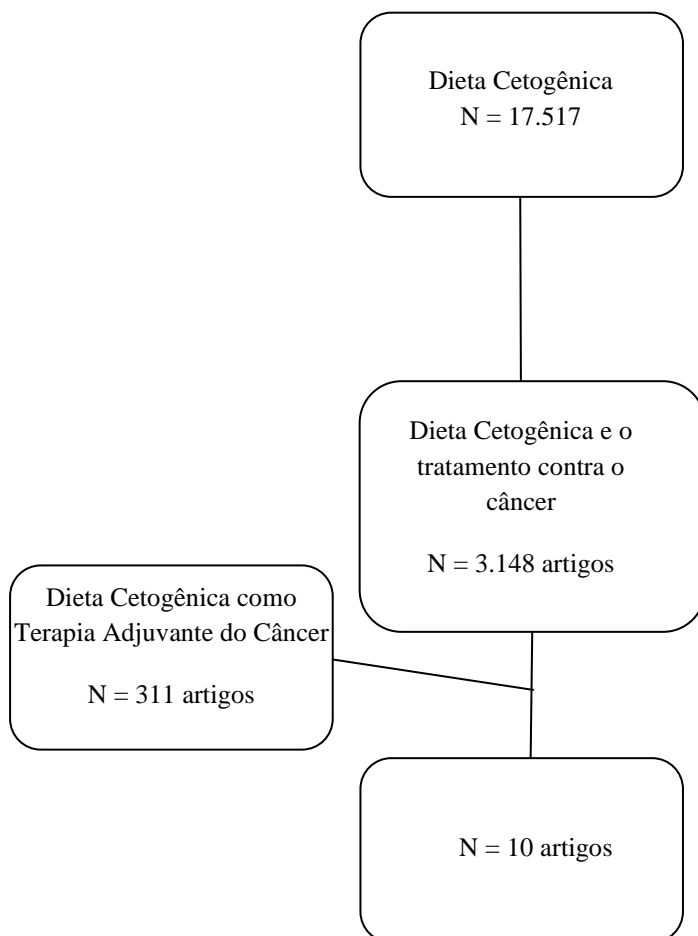
Para busca dos resultados, foram utilizados os descritores: dieta cetogênica; ketogenic diet; doenças crônicas; chronic diseases; câncer; e "câncer".

Para a análise de dados, os trabalhos foram selecionados por título e artigo na íntegra. Os critérios de inclusão foram: artigos com temas cujo foco estava relacionado à dieta cetogênica e tratamento do câncer, tendo como ênfase estudos realizados com humanos. Foram considerados como critérios de exclusão as literaturas que abrangem estratégias como jejum intermitente, dieta low carb, dieta mediterrânea, que não induzem a cetose, estudos sem disponibilidade via internet, artigos duplicados em bases de dados diferentes e trabalho com conflitos de interesse.

3. Resultados e Discussão

Ao final da pesquisa, atendendo aos critérios de inclusão e exclusão de artigos, foram analisados os 10 trabalhos mais relevantes para a presente revisão, como apresentado abaixo no Quadro 1.

Quadro 1. Organograma do levantamento de dados para a presente revisão. Brasília-DF, 2022.



Fonte: Autores (2022).

Câncer

A incidência do câncer tem aumentado e está presente na população mundial há milhares de anos. Diferente de outras doenças, o câncer, é causado por uma proliferação celular danosa, assim se tornando um organismo patogênico para o corpo humano (Hausman, 2019; Stratton, et al., 2009).

O câncer é caracterizado por um crescimento desordenado das células provenientes de uma mutação genética no ácido desoxirribonucleico (DNA), alavancando em uma rápida divisão e podendo se espalhar para outras regiões do corpo humano. Devido a essa alteração genética, os proto-oncogenes que são responsáveis pelo o aumento da proliferação celular, sofrem mutação e se tornam oncogeneses, transformando-as em células cancerígenas, esse processo de formação do câncer em geral pode demorar muitos anos para se proliferar e de fato se tornar um tumor visível (INCA, 2021).

No contexto mundial, o câncer é considerado uma doença crônica não transmissível (DCNT), podendo ter diversas causas como fatores ambientais, genéticos, alimentares, sociais (etilismo e tabagismo) e inatividade física (Vigitel, 2015).

Segundo o Ministério da Saúde (2019), o câncer vem sendo responsável por um aumento do número de mortes antes dos 70 anos de idade. Estima-se que até 2022 irão se manifestar mais de 600 mil novos casos de câncer na população brasileira.

As células cancerosas têm uma característica importante que aumenta o metabolismo de glicose, alterando também, o metabolismo mitocondrial. É capaz que com a redução da oferta de glicose por meio de estratégia dietética, haja uma diminuição no crescimento tumoral (Warburg, 1956; Allen et al., 2014).

Devido à oferta insuficiente de carboidratos, o organismo é forçado a utilizar a gordura como a principal fonte de energia, o que promove altos níveis de corpos cetônicos, logo, aumentando o estresse oxidativo mitocondrial, deixando as células cancerígenas mais sugestivos a tratamentos terapêuticos (Gatenby et al., 2004; Cavalcanti, 2017).

Dentre as intervenções para essa patologia, são utilizados a hormonioterapia, radioterapia, quimioterapia, cirurgia de retirada dos tumores e como tratamento adjuvante, mudanças alimentares e dieta cetogênica (Fernandes et al., 2020; INCA, 2021).

Dieta Cetogênica

Desde o início do século 20, a literatura médica vem demonstrando os benefícios adquiridos pelos pacientes que optaram por realizar um período de jejum de 2 a 3 semanas, em diversas doenças, inclusive no tratamento da epilepsia (Allen et al., 2014).

Desde 1920, uma dieta na qual a maioria das suas calorias advinham de gorduras, usada como tratamento alternativo para pacientes com epilepsia, surge o termo dieta cetogênica. Essa abordagem demonstrou resultados favoráveis para o tratamento de outras doenças crônicas, como por exemplo, câncer (Klement, 2017; Soares et al., 2017). Um plano alimentar com foco em cetose, consiste em uma estratégia de baixa ingestão de carboidratos, adequada em proteína e rica em gordura, nas porcentagens de 2%, 8% e 90%, respectivamente, do valor total de energia, assim obrigando o corpo a recorrer a gordura como fonte de energia (Tan Shalaby et al., 2013).

Há quatro principais protocolos a serem usados como estratégia dietética, que são divididos em: dieta cetogênica clássica (KD); MCT; MAD e LGIT (Cavalcanti, 2017; Sousa et al., 2020).

1. KD CLÁSSICA

A dieta cetogênica clássica tem 90% das calorias provenientes de gorduras, sendo predominantemente formada por triglicerídeos de cadeia longa, e 10% somando proteína e carboidrato, não podendo ultrapassar 20 gramas por dia. De modo geral, numa proporção de 4:1. Esse protocolo é caracterizado por um grande abandono dos pacientes, por conta do seu nível limite de ingestão de carboidratos e proteínas (Schoeler & Cross, 2016).

2. MCT

O benefício de se usar essa estratégia, é que por se utilizar lipídios de cadeia média, estes serão absorvidos de forma mais rápida devido a sua capacidade em se difundir de forma passiva através das membranas, sendo assim, favorecendo o processo de cetose. Com isso, ao adicionar o triglicerídeo de cadeia média (MCT) permite ao paciente realizar refeições com maiores proporções de carboidratos e proteínas (Liu, 2008; Liu 2013; Yeou-mei 2008).

3. MAD

A dieta de Atkins (MAD) foi criada por volta de 1970 pelo Dr. Robert Atkins, neste protocolo, há uma diferença em relação a dieta cetogênica clássica (KD), sendo ofertada uma maior quantidade de carboidrato e proteína, e contendo aproximadamente 65% das calorias advindas da gordura. Com isso, levando a uma maior adesão do protocolo, por se tornar uma dieta mais agradável (Midori, 2008).

4. LGIT

É caracterizada por ser uma dieta restrita a carboidratos de baixo índice glicêmico (IG) e carga glicêmica (CG), oferecendo um pouco a mais do que a própria MAD, além disso, se mantém um maior aporte proteico, facilitando a adesão alimentar. Contudo, por esse protocolo apresentar uma composição 60% de lipídeos, 30% de proteínas e 10% de carboidratos, uma má escolha na hora de intercalar esses alimentos, poderá trazer efeitos negativos para a cetose, haja vista que um padrão alimentar focado em excesso de proteínas irá acarretar em um processo de gliconeogênese, o que impactará diretamente em um efeito negativo para a cetose do organismo (Cavalcanti, 2017).

Dieta Cetogênica e o Tratamento do Câncer

Quadro 2. Resultados dos artigos correlacionados Dieta Cetogênica e Tratamento do Câncer.

Autor/Ano	Resultado
Allen et al. (2014)	O baixo teor de carboidratos da dieta cetogênica pode causar uma redução modesta da glicose no sangue e um maior controle glicêmico geral, resultando em níveis mais baixos de hemoglobina.
Cavalcanti (2017)	Com a diminuição da oferta de glicose por meio de protocolos da dieta cetogênica (KD) em um período mínimo de 2 semanas para que haja resultados promissores, é recomendado realizar a estratégia de 5 a 8 semanas para que estimule o processo de cetose, e acima de 8 semanas sendo prejudicial para a capacidade de metabolizar o carboidrato.
Fernandes et al. (2020)	Já é consenso que há muito efeito benéfico de alguns alimentos específicos que são capazes de induzir ou controlar reações epigenéticas através do controle das reações de metilação, como também pela modulação da atividade de enzimas.

Gray et al. (2020)	Apesar do efeito promissor da KD, é notório que há um risco colateral, como letargia, náusea, vômito, hipoglicemia, porém não são universais. Embora proponham que a dieta possa levar a perda de peso, dados mais recentes revelam a prevenção da caquexia e a manutenção do peso corporal.
Plotti et al. (2020)	A KD é favorável à segurança durante o tratamento do câncer com quimioterapia por alterar o metabolismo e causar um estresse nas células cancerígenas e diminuição do teor de carboidratos e consequente diminuição da energia. Os dados mostraram que os pacientes podem melhorar a qualidade de vida em comparação com pacientes que seguem outra dieta, mas ainda faltam relatos.
Oliveira et al. (2017)	Há necessidade de mais estudos para que se possa comprovar a eficácia do efeito Warburg e como é o mecanismo de ação em relação às células cancerígenas.
Soares et al. (2017)	A KD tem capacidade de desacelerar e estabilizar o crescimento das células cancerosas. O resultado da pesquisa apresenta baixo risco o que subsidiam informações e incentivos para os diversos ensaios e estudos.
Talib et al. (2021)	O efeito mostra que as células cancerígenas necessitam de uma alta quantidade de glicose para se multiplicar, assim a dieta cetogênica (KD) por ter baixa concentração de carboidratos, afeta diretamente a produção de ATP das células cancerígenas.
Weber et al. (2017)	A KD parece criar um ambiente metabólico desfavorável para proliferação de células cancerígenas, modificando o metabolismo tumoral e expressão genica, e assim melhorar a resposta a drogas terapêuticas e qualidade de vida do paciente.
Yang et al. (2021)	Mais estudos são necessários para esclarecer sua eficácia, e também deve ser levada em consideração a idade, gravidade da doença e estado nutricional do paciente.

Fonte: Autores (2022).

Os nutrientes presentes na alimentação podem influenciar sobre os mecanismos de expressão gênica e no processo saúde-doença, pelo efeito antioxidante e reparador do DNA que pode suprimir a expressão de oncogênes e de reações epigenéticas no organismo, combatendo assim o câncer. (Fernandes et al., 2020)

Estudos recentes têm relacionado a utilização da dieta cetogênica para o tratamento de pacientes com câncer. Dado a diminuição da oferta de glicose por meio de protocolos da dieta cetogênica (KD) em um período mínimo de duas semanas, é recomendado realizar a estratégia de 5 a 8 semanas para que estimule o processo de cetose, e acima de 8 semanas sendo prejudicial para a capacidade de metabolizar o carboidrato. Assim, a dieta cetogênica (KD) pode trazer resultados promissores como tratamento coadjuvante em pacientes oncológicos, por induzir o corpo entrar em estado de cetose e diminuir a oferta de glicose para essas células cancerígenas (Cavalcanti, 2017).

O corpo humano tende a preferir celular de glicose como fonte primária de geração de energia, porém se adapta com certa facilidade em situações com baixa oferta de energia, assim usando corpos cetônicos como a via secundária de geração de energia. Entretanto após as descobertas do efeito Warburg (1926) foi visto que as células tumorais tem uma certa dificuldade em produzir energia por essa via, seguindo essa linha de pensamento colocar um paciente em processo de cetose manteria ele nutrido e privaria as células tumorais de uma fonte energética (Soares et al., 2017).

O câncer vem sendo considerado a doença do século, e desta maneira várias formas de terapia coadjuvantes ao tratamento estão sendo estudada, a dieta cetogênica veio como uma forma de tratamento a partir do descobrimento do efeito Warburg na década de 1926 por Otto Warburg, tal efeito mostra que as células cancerígenas necessitam de uma alta quantidade de glicose para se multiplicar, assim a dieta cetogênica (KD) por ter baixa concentração de carboidratos, afeta diretamente a produção de ATP das células cancerígenas. Por consequência dessa estratégia dietética, os corpos cetônicos produzidos pela a mesma, não são utilizados por essas células tumorais para a produção de energia, com isso diminuindo a proliferação das células malélicas. Haja visto que, maiores estudos são necessários para avaliar o efeito benéfico dessa corrente de planejamento alimentar como um tratamento coadjuvante ao câncer (Talib et al., 2021).

KDs são dietas que imitam o estado metabólico de jejum, induzindo um aumento fisiológico nos 2 principais corpos cetônicos circulantes, acetoacetato e beta-hidroxibutirato, acima da faixa de referência (tipicamente 0,5 mmol/L para beta-hidroxibutirato) Essas dietas são dietas ricas em gordura, proteínas adequadas (cerca de 1,5 g/kg de peso corporal) e com baixo teor de carboidratos (<50 g/dia) que não necessariamente induzem a perda de peso ou limitações de micronutrientes, mas imitam o jejum até certo ponto, principalmente por meio da redução e estabilização níveis de insulina, elevando levemente os níveis de cortisol e aumentando a oxidação de ácidos graxos (Plotti et al., 2020).

O protocolo da dieta cetogênica se baseia no metabolismo de gordura que ocorre através da oxidação de ácidos graxos pelo fígado, produzindo assim os corpos cetônicos, acetoacetato, β -hidroxibutirato e acetona. As cetonas são transportadas no sangue para os tecidos onde são convertidas em acetil-CoA, um substrato presente na primeira etapa no ciclo do ácido cítrico. O baixo consumo de carboidrato na dieta ocasiona em uma redução da glicose sanguínea e um maior controle glicêmico geral, resultando em níveis mais baixos de hemoglobina. Além disso, pode-se monitorar a eficácia da dieta cetogênica medindo o β -hidroxibutirato sérico e urinário (Allen et al., 2014).

Estudos pré-clínicos a respeito de diferentes tipos de cânceres, demonstram que a dieta cetogênica (KD) associada a restrição calórica reduz significativamente os níveis circulantes de glicose sanguínea, tal queda é acompanhada por uma diminuição nos níveis de insulina circulante. Em um estudo realizado com 9.778 pacientes, foi identificado que a hiperinsulinêmica é um fator de risco para o prognóstico do câncer, tal risco se dá por conta de uma ativação nas vias de sinalização do receptor de insulina ou IGF que contribui para o processo de tumor gênese. Na maioria das células cancerígenas, o acúmulo de ácido lático que é o principal produto da metabolização de glicose aeróbica, juntamente com a redução da glicose sanguínea, demonstrou ser um fator favorável para a eficácia da dieta cetogênica (KD) em combate a proliferação das células oncológicas. Alguns desses estudos mostraram que essa estratégia dietética em relação a outras dietas livres, levaram a redução de glicose sanguínea e supressão do crescimento tumoral (Weber et al., 2017).

De acordo com o estudo realizado por Yang et al. (2021), por meio de buscas nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scopus, CINAHL e Cochrane, onde-se obteve o resultado pós-intervenção do perfil lipídico (colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos em mg/dL), glicemia de jejum em mg/dL, insulina em μ U/mL (pg /mL foi convertido em μ U/mL). Os resultados agrupados dos estudos mostraram evidências inadequadas para apoiar os efeitos benéficos da dieta cetogênica na terapia antitumoral. É necessária orientação prática mais detalhada sobre a KD em pacientes com câncer, como o momento da intervenção, a idade do paciente, o estado nutricional e a gravidade da doença, também se há necessidade de incluir tipos de câncer iguais ou semelhantes que afetam o mesmo órgão, como por exemplo ovário, útero, próstata, pâncreas, etc. Com isso, para ter melhores resultados em ensaios futuros, necessita-se de uma inclusão de novos dados como perfil lipídico, marcadores tumorais, nível de cetose, efeitos adversos e/ou nível de satisfação, o que permitiria que as comparações mais assertivas entre cada ensaio.

A base da KD é uma ênfase no maior consumo de gordura com teor moderado a baixo de proteína e ingestão muito baixa de carboidratos, com uma relação gordura: carboidrato e proteína em torno de 3:1 ou 4:1 para diminuir drasticamente a glicose circulante, que se acredita ser a fonte primária de energia das células malignas de divisão rápida. A cetose, que é a quebra do tecido adiposo via oxidação de ácidos graxos, inibe a proliferação tumoral enquanto ainda fornece energia suficiente para o tecido periférico. Além disso, a KD exerce seus efeitos na progressão do tumor através da diminuição dos níveis de IGF 1, causando assim a regulação negativa das vias Ras/MAPK e PI3K/AKT, que inibem o desenvolvimento e crescimento tumoral. A KD procura mudar o metabolismo da cetose para limitar o anabolismo, inibindo assim as vias de crescimento e proliferação em células malignas (Gray et al., 2020).

Tem sido sugerido que as células tumorais podem ter mutações no DNA mitocondrial que levam as células a utilizar a via de fosforilação oxidativa, levando a um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo como um subproduto subsequente do metabolismo aeróbio. Na ausência de oxigênio, o piruvato é convertido em lactato para produção de energia por meio de vias não oxidativas, como a cetose, que produz muito menos ATP do que a fosforilação oxidativa (dois ATPs por uma molécula de glicose). O ATP é essencial para conduzir a maquinaria metabólica em todas as células, especialmente nas células malignas, uma vez que as células malignas requerem mais ATP, postulou-se que, se for possível diminuir a ingestão excessiva de glicose, as vias glicolíticas prevalecerão e essencialmente morrerão de fome (Gray et al., 2020).

A reação fisiológica exercida pela dieta cetogênica inclui a predominância do metabolismo de gordura, com uma limitada contribuição do metabolismo de CHO na produção de energia, portanto aumentando assim os níveis de pH sanguíneo, o que gera elevados níveis de corpos cetônicos e uma constante redução das taxas de glicose e insulina, iniciando-se o processo de cetose no organismo. Segundo Figueiredo et al. (2020) numa revisão literária mostrou o quão precário se é o campo de estudos realizados na área de dieta cetogênica quando coadjuvante no tratamento de pacientes com câncer. As pesquisas existentes se mostram focadas apenas em experimentar a viabilidade, qualidade de vida e adesão do paciente à adesão alimentar, não avaliando o efeito antitumoral desta dieta, o que deixa evidente a necessidade de mais estudos com tal enfoque. Contudo, há uma baixa duração da intervenção em alguns estudos e é um potencial limitante da literatura, o que pode não ter sido o suficiente para permitir a cetoadaptação (depleção de estoques de glicogênio). Com o passar do tempo, as estratégias alimentares vêm se tornando cada vez mais satisfatórias em relação a prevenir e tratar doenças, assim dando suporte aos tratamentos farmacológicos ou até mesmo substituí-los. Para que haja um efeito promissor no tratamento contra o câncer, recomenda-se que a dieta cetogênica tenha uma duração superior a três semanas, com objetivo do organismo se adaptar a utilizar a gordura como fonte primária de energia, levando a depleção das reservas de glicogênio. Com essa diminuição nas reservas, há uma baixa nos níveis de glicose do sangue, resultando no tamanho e na divisão das células cancerígenas, porém, são necessárias pesquisas com base em evidências para aclarar os efeitos da KD como tratamento coadjuvante no combate ao câncer (Oliveira et al., 2017).

Por fim, limitar o consumo de glicose e aumentar a dependência da oxidação de ácidos graxos durante o consumo de um KD aumentaria seletivamente a sensibilidade das células tumorais versus células normais à radiação e quimioterapia por um mecanismo envolvendo estresse oxidativo. Acredita-se que as mitocôndrias das células cancerígenas tenham ineficiências nas atividades da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial levando a níveis de O_2/H_2O_2 em estado estacionário aumentado e elas aumentam o metabolismo da glicose para gerar equivalentes redutores para compensar o excesso de H_2O_2 (Plotti et al., 2020).

4. Considerações Finais

Diante da análise dos estudos, evidencia-se que a dieta cetogênica apresenta um grande potencial teórico para o manejo do câncer, sendo um fator favorável à redução de risco de recorrência e mortalidade. Foi possível perceber que há uma baixa em pesquisas baseadas em evidências em humanos, necessitando-se assim, maiores estudos em humanos para que se possa ter melhores resultados e conclusões a respeito; incluindo nessas pesquisas mecanismos de ação, diferenciação do câncer no qual surgiu efeito e uma duração média.

Por se tratar de uma estratégia dietética consistente em baixo teor de carboidrato, proteína e alto em lipídeos, acaba se tornando um grande desafio para o paciente ter adesão alimentar, pois há uma interferência nos seus hábitos alimentares.

Contudo, com o crescente aumento da incidência de câncer na população mundial, a dieta cetogênica mostra-se ser uma estratégia com um grande potencial para ser aliada ao tratamento contra o câncer.

Dessa forma, é fundamental mais ensaios clínicos futuros com uma população ainda maior, comparando com a terapia padrão relacionando os diferentes tipos de câncer concomitante a avaliação do prognóstico do paciente oncológico para assim esclarecer a eficácia da dieta.

Referências

- Allen, B. G. et al. (2014). Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biology*, v. 2, p. 963-970. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.08.002>
- Arends, J. et al. (2017) ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*, v. 36, p. 11-48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
- Cavalcanti, A (2017). A Dieta Cetogênica: como colocar em prática? *Revista Brasileira de Nutrição Funcional*. <https://www.vponline.com.br/portal/noticia/pdf/1abbe95a4073913f5e17fdaa9fe0fe17.pdf>
- Ercole, F. F, Melo, L. S. d., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1), 09-12.
- Fernandes, D. P. et al. (2020). Nutrientes e compostos bioativos na modulação epigenética associada à prevenção e combate ao câncer. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 4. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i4.2914>
- Gatenby, R., et al.(2004). Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer*, v. 4, p. 891-899. <https://doi.org/10.1038/nrc1478>
- Gray, A. et al. (2020). A review of nutrition and dietary interventions in oncology. *SAGE Open Medicine*. <https://doi.org/10.1177/2050312120926877>
- Instituto Nacional do Câncer (2020). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
- Klement R. J. (2017). Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 34(8), 132. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0991-5>
- Liu, Y.C. (2008). Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia*, 49: p. 33-36. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01830.x>
- Liu, Y. M., & Wang, H. S. (2013). Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomedical journal*, 36(1), 9–15. <https://doi.org/10.4103/2319-4170.107154>
- Midori, L.(2008). Dieta Cetogênica e Dieta Atkins Modificada no Tratamento da Epilepsia Refratária em Crianças e Adultos. *J. Epilepsy Clin Neurophysiol*, 14(2), 65-69. <https://doi.org/10.1590/S1676-26492008000200005>
- Oliveira, C., Mattingly, S., Schirmacher, 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>
- Plotti, F., Terranova, C., Luvero, D., Bartolone, M., Messina, G., Feole, L., Cianci, S., Scaletta, G., Marchetti, C., Di Donato, V., Fagotti, A., Scambia, G., Benedetti Panici, P., & Angioli, R. (2020). Diet and Chemotherapy: The Effects of Fasting and Ketogenic Diet on Cancer Treatment. *Chemotherapy*, 65(3-4), 77–84. <https://doi.org/10.1159/000510839>
- Schoeler, N. E., & Cross, J. H. (2016). Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. *Practical neurology*, 16(3), 208–214. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001288>
- Soares, J. A. et al. (2017). Dieta Cetogênica Como Terapia Adjuvante ao Tratamento do Câncer. *Anais Do I Congresso Multidisciplinar De Oncologia*, 1, 53-54. <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/153/60>
- Stratton, M. R., Campbell, P. J., & Futreal, P. A. (2009). The cancer genome. *Nature*, 458(7239), 719–724. <https://doi.org/10.1038/nature07943>
- Sousa, J.C, Altino, I.P, Andrade, S. M, Cunha, M. A, Araújo, B. A. C., & Oliveira, E. H (2020). Dieta cetogênica para pacientes com diabetes mellitus tipo II. *Research, Society and development*, 9 (7), e117973972. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.3972>.
- Tan, S. J., & Seyfried, T. (2013). Ketogenic Diet in Advanced Cancer: A Pilot Feasibility and Safety Trial in the Veterans Affairs Cancer Patient Population. *J Clinical Trials*. 3. 10.4172/2167-0870.1000149.
- Talib, W. H., Mahmod, A. I., Kamal, A., Rashid, H. M., Alashqar, A., Khater, S., Jamal, D., & Waly, M. (2021). Ketogenic Diet in Cancer Prevention and Therapy: Molecular Targets and Therapeutic Opportunities. *Current issues in molecular biology*, 43(2), 558–589. <https://doi.org/10.3390/cimb43020042>
- Yang, Y. F., Mattamel, P. B., Joseph, T., Huang, J., Chen, Q., Akinwunmi, B. O., Zhang, C., & Ming, W. K. (2021). Efficacy of Low-Carbohydrate Ketogenic Diet as an Adjuvant Cancer Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 13(5), 1388. <https://doi.org/10.3390/nu13051388>

Yeou-mei, C. L. (2008). Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia*, 49(8), 1-133 <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01830.x>

Warburg O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science (New York, N.Y.)*, 123(3191), 309–314. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>

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, 102–121. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026>