



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE**  
**CURSO DE NUTRIÇÃO**

**A INFLUÊNCIA DA DIETA CETOGÊNICA NA EXPRESSÃO GÊNICA**  
**DAS CÉLULAS CANCERÍGENAS**

**Carolina Dias Rocha**  
**Milena de Negreiros Linhares**

**Ana Lúcia Ribeiro Salomon**

**(Brasília), 2019**

## INTRODUÇÃO

A dieta cetogênica, desde 1920, começou a ser implementada no tratamento de epilepsia refratária em crianças. Essa abordagem mostrou-se muito eficiente no tratamento dessa doença, e se mostrou promissora no tratamento de doenças degenerativas. Essa estratégia mostrou resultados significativos, e a partir de 1970, começaram-se a desenvolver estudos para o tratamento de câncer (ALLEN, et.al, 2014).

O câncer é caracterizado pela divisão descontrolada de células anormais em alguma parte do corpo. Em consequência desse descontrole, as células cancerígenas se tornam resistentes à ação dos genes supressores tumorais. Mutações genéticas, resistência à apoptose, angiogênese acentuada e baixa resposta imunológica são alguns fatores relacionados ao desenvolvimento da doença (HANAHAN, D., WEINBERG, R. 2000).

A dieta cetogênica consiste em uma estratégia baixa em carboidratos, alta em lipídios e moderada em proteínas, sendo que os protocolos variam de dois, três e quatro para um, em termos de relação de lipídios e demais macronutrientes. A dieta cetogênica retarda o desenvolvimento de células cancerígenas, pois há uma baixa disponibilidade de carboidratos, levando a uma menor quantidade de glicose disponível, sendo ela a fonte primária de combustível para as células cancerígenas, visto que essas apresentam um metabolismo glicolítico acentuado (SCHOELER, N., CROSS J.).

O nível elevado de ácidos graxos no fígado produz os corpos cetônicos. O uso desses corpos cetônicos como fonte primária de energia mostra-se uma estratégia anti-angiogênica, anti-inflamatória e pró-apoptótica, o que diminui o desenvolvimento de vasos sanguíneos que alimentam as células cancerígenas, reduzindo a inflamação do tumor, promovendo a apoptose de células anormais e potencialmente cancerosas (SEYFRIED, T. et al. 2003).

As células cancerígenas, ao utilizarem os corpos cetônicos como fonte energética, aumentam o metabolismo oxidativo mitocondrial, gerando seletivamente

um maior estresse oxidativo em células cancerosas, mas não em células normais. Esse aumento do estresse oxidativo torna as células defeituosas mais susceptíveis à radiação convencional e à quimioterapia, sendo um coadjuvante no tratamento do câncer (ALLEN, et.al, 2014).

Constipação, irritabilidade, náusea e vômitos, perda de peso e letargia, são alguns dos efeitos adversos causados pela dieta cetogênica, dificultando a adesão ao tratamento. O período sugerido pelos estudos para a aplicação da estratégia é de, no mínimo, duas semanas, sendo o ideal de cinco a oito. Um tempo menor que este pode não apresentar resultados expressivos (SCHOELER, N., CROSS J. 2016).

Diante do exposto, por ser uma abordagem com baixa toxicidade para o paciente, a dieta cetogênica pode ser uma alternativa importante como terapia adjuvante contra o câncer. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a influência e a eficiência da dieta cetogênica na expressão de células cancerígenas. Além disso, o estudo objetivou avaliar as hipóteses de melhora do quadro de pacientes oncológicos pela dieta, retardamento do desenvolvimento das células cancerígenas por essa estratégia, e analisar se a mesma fornece menos substrato energético para as células neoplásicas.

## **METODOLOGIA.**

### **Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura científica.

### **Metodologia**

O presente estudo foi realizado por meio de uma revisão de literatura a respeito do tema, sendo consultadas bases de dados como PubMed, SCIELO, LILACS além de livros e sites oficiais. Foram selecionados artigos científicos, publicados em periódicos nacionais e internacionais, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Foram utilizados os descritores: “dieta cetogênica”; (“ketogenic diet”); (“dieta cetogénica”), “estresse oxidativo”; (“oxidative stress”); (“estrés oxidativo”), e “neoplasias”; (“neoplasms”); (“neoplasias”).

### **Análise de dados**

Os estudos a serem utilizados foram analisados por título, resumo e artigo na íntegra. Para a seleção das fontes, foram considerados como critérios de inclusão as literaturas cujo foco do tema é relacionado à dieta cetogênica e quadros de câncer, e estudos realizados com humanos. O período das publicações foi limitado para os últimos dez anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Pela escassez de literatura específica em humanos, foram consideradas ainda referências dos artigos selecionados.

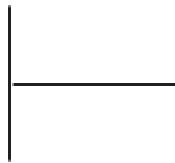
Para a seleção dos artigos, foram considerados como critérios de exclusão as literaturas que tratam de outras estratégias dietéticas como jejum intermitente e dieta *low carb*, bem como estudos que apresentam conflitos de interesse.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mediante a estratégia de busca, foram encontrados 17 estudos, conforme o organograma apresentado na figura 1.

### ORGANOGRAMA

Figura 1: Estratégia de busca de literatura científica realizada nas bases PUBMED E LILACS



Para fins didáticos, o presente estudo foi dividido nos seguintes subtemas: base fisiopatológica do câncer e relação com corpos cetônicos, protocolos de dieta cetogênica, dieta cetogênica e diferentes tipos de câncer.

## **BASE FISIOPATOLÓGICA DO CÂNCER**

O câncer é uma doença com uma base fisiopatológica diversa: as mutações genéticas do câncer variam de pessoa para pessoa, mesmo os indivíduos portando o mesmo tipo de câncer (STRATTON, et al., 2009).

As células cancerígenas possuem como característica importante o aumento do metabolismo de glicose, além da alteração do metabolismo oxidativo mitocondrial. É possível que a redução da disponibilidade de glicose por meio de uma restrição dietética promova a redução do crescimento tumoral (ALLEN, et al., 2014).

Os estudos revelam que, ao promover um nível elevado de corpos cetônicos no sangue e, conseqüentemente, aumentar o estresse oxidativo mitocondrial, a dieta cetogênica pode representar uma estratégia interessante ao explorar as diferenças metabólicas entre células normais e cancerígenas. Podendo assim, melhorar resultados terapêuticos já existentes, como quimioterapia e radioterapia (ALLEN, et al., 2014).

No seu estudo, Klement (2017) descreve que, por implicar a redução dos níveis de glicose sanguínea e aumento de ácidos graxos livres, a cetogênese provoca a desregulação da glicólise, diminuindo o metabolismo das células cancerígenas, as quais possuem metabolismo glicolítico acentuado.

Segundo Seyfried (2019), os defeitos mitocondriais e a incapacidade de metabolizar os corpos cetônicos são responsáveis pela dependência das células tumorais da energia glicídica. Além disso, o estudo também ressalta que o metabolismo do corpo cetônico, enquanto fornece substratos de alta energia para células cerebrais, também reduz as atividades inflamatórias das células do hospedeiro associadas ao tumor.

Desde o século 20, se reconhece que o metabolismo da glicose é alterado no paciente com câncer, e já em 1956 foi descrito que em circunstâncias normais, a glicose é absorvida pela célula e quebrada sem a presença de oxigênio, tendo o

lactato como produto desse processo. Já as células cancerígenas metabolizam a glicose em taxas muito elevadas, resultando no aumento da produção de lactato, sendo uma glicólise aeróbica. A fermentação do lactato é uma das principais fontes de energia para o crescimento dessas células, além da proliferação e formação de metástase (WARBURG, O., 1956).

Acetoacetato, acetona e beta-hidroxibutirato são os três corpos cetônicos formados após a lise dos ácidos graxos. Um estudo revelou que o acetoacetato é capaz de regular positivamente enzimas responsáveis pela inibição do crescimento tumoral. Além disso, as células cancerígenas são incapazes de usar com eficiência os corpos cetônicos como fonte de energia, e como consequência, a taxa de sobrevivência dessas células diminui quando são dependentes desse substrato (SKINNER et. al, 2009).

## PROTOCOLOS DE DIETA CETOGÊNICA

Os principais protocolos de dieta cetogênica são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Estudos sobre os protocolos de dieta cetogênica

Protocolo	Descrição	Autor	Considerações
KD Clássica (4:1)	90% LIP 6% PTN 4% CHO	WILDER, R.M	Utiliza 90% das calorias advindas de gordura e 10% de um somatório de proteína e carboidrato, sendo que este não pode

			ultrapassar 20 g ou 5% do valor energético total (VET).
LGIT	60% LIP  30% PTN  10% CHO	CAVALCANTI, A.	Mantém uma maior oferta de proteína e oferece um pouco mais de carboidrato do que a MAD. A obrigatoriedade está no consumo de carboidratos de absorção lenta e gradativa (baixos IG e CG).
MCT DC	73% LIP (30-60% MCT)  10% PTN  17% CHO	CAVALCANTI, A.	MCT: a maior parte da gordura a ser utilizada deve ser de cadeia média, por ser uma gordura mais cetogênica do que as de cadeia longa; desta forma é possível reduzir a proporção 4:1



			utilizada na dieta clássica (de mais difícil adesão), proporcionando uma oferta maior de carboidrato e proteína sem inibir a evolução para a cetose fisiológica
MAD (1:1)	65% LIP 35% PTN 5% CHO	CAVALCANTI, A.	A modificação visou corrigir este aspecto, propondo uma dieta com um pouco mais de proteína (mesclando proteínas animais e vegetais), mas não a ponto de inibir a evolução para a cetose fisiológica

*KD: Dieta cetogênica clássica; MCT: dieta cetogênica com triglicerídeos de cadeia média; LGIT: tratamento com baixo índice glicêmico; MAD: dieta Atkins modificada.*

Fonte: Schoeler e Cross.

## KD CLÁSSICA

A Dieta Cetogênica Clássica é composta por 90% de lipídios, sendo a maioria triglicerídeos de cadeia longa, teores adequados de proteína e baixos em carboidrato. Geralmente é utilizada a proporção de 4:1. Esse protocolo leva a uma redução da mTOR, principal via de sinalização para a hipertrofia e anabolismo muscular. É caracterizado por difícil adesão, pela seu nível de restrição em carboidratos e proteínas (CAVALCANTI, 2019).

## LGIT

A Dieta com Baixo Índice Glicêmico é composta por 60% de lipídios, 30% de proteínas e 10% de carboidratos; a limitação desse protocolo é de que se deve restringir a ingestão de glicídica em apenas carboidratos de absorção lenta e gradativa. Além disso esse protocolo pode interferir no desenvolvimento do estado cetótico por apresentar uma maior proporção de carboidratos e lipídios dos que os outros protocolos. Esse modelo é capaz de ter uma maior adesão, porém é mais suscetível a erros nas trocas dos alimentos (CAVALCANTI, 2019).

## MCT

O principal benefício da dieta cetogênica com triglicerídeos de cadeia média é o aumento da palatabilidade da dieta devido a maiores proporções de carboidratos e proteínas. Além disso, permite maiores porções de frutas e vegetais, sendo possível o paciente realizar trocas alimentares, tendo uma maior adesão. Como limitações, pode-se citar o custo do óleo MCT, além do uso de anticonvulsivantes, visto que a combinação do medicamento com o óleo pode provocar falência do fígado (LIU YM, 2008).

## MAD

A dieta Atkins modificada (MAD) tem aproximadamente 65% das suas

calorias provenientes dos lipídios. Neste protocolo, há uma menor restrição de carboidratos que a dieta cetogênica clássica, no entanto há maior proporção de proteínas. A adesão no protocolo é maior devido ao aumento da palatabilidade, e seu benefício é a possível diminuição da redução de massa muscular, justificada pela quantidade de proteínas (MIDORI, 2008).

## **DIETA CETOGÊNICA E DIFERENTES TIPOS DE CÂNCER**

Um estudo realizado em 2016 teve o objetivo de avaliar pacientes com metástase avançada submetidos ao protocolo MAD (Dieta Atkins Modificada), em que há uma menor restrição de carboidratos e maior proporção de proteínas. Observou-se que o protocolo mostrou-se seguro e possível de ser realizado, além de proporcionar uma qualidade de vida levemente melhorada. No período de quatro semanas, foi possível observar a doença estável ou melhorada nos pacientes participantes (TAN-SHALABY, J., SEYFRIED, T. 2016).

Uma revisão bibliográfica analisou se a taxa de sobrevivência de cânceres específicos tem relação com estilo de vida e histórico médico associados ao tratamento radioterápico e pôde ser observado que indivíduos ingerindo a MAD reduziram o risco de morte por câncer específico (KATO, I. G., et al., 2016).

Um estudo analisou pacientes em tratamento radioterápico associado a uma dieta cetogênica. Os pacientes analisados apresentaram perda de massa adiposa além da qualidade de vida ter permanecido estável durante o processo. Além disso, a regressão do tumor ocorreu em cinco de seis pacientes no estágio inicial da doença (KLEMENT, et. al., 2016).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Mediante o presente estudo, foi observado que a dieta cetogênica apresenta um grande potencial para o manejo do câncer, reduzindo a mortalidade específica por câncer com potencial de alterar as vias metabólicas das células malignas, diminuindo a sua capacidade de invasão e recorrência.

O grande desafio da dieta cetogênica é a adesão pelo fato de interferir com os hábitos alimentares dos pacientes, principalmente do protocolo Clássico, visto como o mais restrito.

Conclui-se que a dieta cetogênica mostra-se como uma estratégia interessante no suporte da doença. Muitos estudos realizados em animais demonstraram efeitos positivos, no entanto, são necessários mais estudos em humanos para maiores resultados e conclusões. Intervenções nutricionais em conjunto com os tratamentos emergentes atualmente provaram ser ferramentas efetivas no combate ao câncer, além da melhora da qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

- ALLEN, B. G. et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. **Redox Biology**, v. 2, p. 963-970, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.08.002> Acesso em: 14 abr. 2019.
- CAVALCANTI, A. Dieta Cetogênica: como colocar em prática? Disponível em: <https://www.vponline.com.br/portal/noticia/pdf/1abbe95a4073913f5e17fdaa9fe0fe17.pdf> Acesso em: 26 set. 2019.
- GATENBY, R., et al., Why do cancers have high aerobic glycolysis? **Nat Rev Cancer**, vol. 4, pág. 891-899, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrc1478> Acesso em: 6 nov. 2019.
- HANAHAN, D., WEINBERG, R. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n°.1, p. 57-70, Jan. 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9) Acesso em: 7 maio. 2019.
- KATO, I. G., et al. Differential effects of patient-related factors on the outcome of radiation therapy for rectal cancer. **Journal of Radiation Oncology**, v. 5, n°. 3, p. 279-286. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13566-016-0245-8> 2016. Acesso em: 15 ago. 2019.
- KLEMENT, R. J. Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation. **Medical Oncology**, v. 34, n.8, p. 1, Ago. 2017. Acesso em: 15 ago. 2019.
- KLEMENT, R.J., SWEENEY, R.A. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. **BMC Research Notes**, v.9, n°. 1, p. 143, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13104-016-1959-9>. Acesso em: 6 nov. 2019.
- LIU, Y.M., Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. **Epilepsia**, v. 49, n°. 8, p. 33-36, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01830.x>. Acesso em: 16 ago. 2019.
- MERONI, E., PAPINI, N., et al. Metabolic Responses in Endothelial Cells Following Exposure to Ketone Bodies. **Nutrients**, vol. 10, n° 2, pág. 250, 2018 Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu10020250>. Acesso em: 25 set. 2019.
- MIDORI, L; Dieta Cetogênica e Dieta Atkins Modificada no Tratamento da Epilepsia Refratária em Crianças e Adultos; **J. Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 14, n° 2, pág. 65-69, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-26492008000200005> Acesso em: 9 out. 2019.
- SCHOELER, N., CROSS J. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. **Practical Neurology**, vol. 16, n° 3, 2016. Disponível em: <https://pn.bmj.com/content/16/3/208.full>. Acesso em: 24 set. 2019.

SEYFRIED, T. N., et al. Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. **British Journal of Cancer**, v. 89, n°.7, Out. 2003, págs. 1375-1382. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601269> Acesso em: 15 abr. 2019.

SKINNER, R.S., et al. Ketone bodies inhibit the viability of human neuroblastoma cells. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 44, n°. 1, p. 212-216, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.10.042>. Acesso em: 24 set. 2019

STRATTON, M. R., et al., The cancer genome. **Nature**, vol. 458, pág. 719-724, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature07943>. Acesso em 2 nov. 2019

TAN-SHALABY, J., SEYFRIED, T. Ketogenic Diet in Advanced Cancer: A Pilot Feasibility and Safety Trial in the Veterans Affairs Cancer Patient Population. **Journal of Clinical Trials**, vol. 3, pág. 149, 2013. Disponível em: <https://doi:10.4172/2167-0870.1000149> Acesso em: 24 set. 2019.

WARBURG, O. On the origin of cancer cells. **Science**, vol. 123, n°. 3191, p. 309-314. Disponível em: <https://10.1126/science.123.3191.309>. Acesso em: 2 ago. 2019.

YEOU-MEI, C. L., Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. **Epilepsia**, vol. 49, n° s8, pág. 1-133, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01830.x> Acesso em: 9 out. 2019