

**A Dieta Cetogénica como co
tratamento do doente oncológico**
*Ketogenic Diet as co-treatment of
cancer patient*

Inês Ferreira da Cunha Xavier

ORIENTADO POR: Dr.ª MARÍLIA FERREIRA

REVISÃO TEMÁTICA
1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2020



Resumo

A dieta cetogénica caracteriza-se pelo elevado teor de gordura, baixo teor de hidratos de carbono e adequada quantidade de proteína, vitaminas e minerais, com ou sem limite de energia. Por meio desta dieta, são produzidos corpos cetónicos utilizados pelo organismo como substrato energético, através da lipólise e da β -oxidação dos ácidos gordos.

O cancro é uma doença metabólica caracterizada por uma disfunção mitocondrial e está entre as principais causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo, com o número de novos casos a aumentar significativamente ao longo do tempo. Tal como em doenças metabólicas, nos traumatismos e nos processos isquémicos, acredita-se que a dieta cetogénica possa exercer um efeito protetor na doença oncológica, fornecendo um substrato adicional aos tecidos em risco de morte celular. Atualmente não existe uma dieta padrão definida para os doentes oncológicos, mas o desenvolvimento de caquexia faz com que as dietas sejam comumente definidas com o intuito principal da manutenção do peso corporal. Referências bibliográficas afirmam que os corpos cetónicos, para além do efeito anticancerígeno, têm também um efeito anti-caquexia.

Atualmente, apesar do grande potencial clínico que justifica o uso da dieta cetogénica em doentes oncológicos, faltam evidências de alta qualidade sobre o seu efeito na antropometria, metabolismo e desenvolvimento tumoral, sendo necessária uma atualização da literatura de forma a garantir a melhor abordagem.

Palavras-chave: Caquexia, Cancro, Cetose, Dieta Cetogénica, Efeito de Warburg

Abstract

The Ketogenic Diet is characterized by a high fat input, a low carbohydrate input and a balanced amount of protein, vitamins and minerals, either with or without an energy limit. This diet induces the production of ketone bodies that are used as an energy source through lipolysis and β -oxidation of fatty acids.

Cancer is a metabolic disease characterized by a mitochondrial dysfunction and is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide, with a significant increase of new cases.

As in other metabolic diseases, trauma and ischemic processes, it is believed that the ketogenic diet may have a protective effect against cancer, providing an additional energy source to tissues at risk of cellular death.

Currently, there is no standard diet for cancer patients but, because of cachexia, diets are usually designed to maintain body weight. Some bibliography claims that other than an anticancer effect, ketone bodies also have an anti-cachexia effect. Despite the important clinical potential of the ketogenic diet that justifies its use in cancer patients, there is not enough scientific evidence on its influence in anthropometry, metabolism and tumors. New studies and literature are paramount to guarantee the best approach.

Keywords: Cachexia; Cancer; Ketogenic Diet; Ketosis; Warburg's effect

Lista de abreviaturas

AG - Ácidos Gordos

ATP - Adenosina Trifosfato

BHB - β -Hidroxibutirato

CC - Corpos Cetónicos

DAM - Dieta de Atkins Modificada

DC - Dieta Cetogénica

DCC - Dieta Cetogénica Clássica

DC - TCM - Dieta Cetogénica com Triglicerídeos de Cadeia Média

DBIG - Dieta de Baixo Índice Glicémico

GLUT1 - Transportador de glicose tipo 1

GLUT1-DS - Deficiência do transportador de glicose tipo 1

HC - Hidratos de Carbono

IG - Índice Glicémico

IMC - Índice de Massa Corporal

MuRF1 - "*Muscle ring-finger protein-1*"

PC - Piruvato Carboxilase

PHDH - Deficiência de Piruvato Desidrogenase

TCM - Triglicerídeos de Cadeia Média

TCL - Triglicerídeos de Cadeia Longa

VET - Valor Energético Total

ZAG - Zinco-alfa-2-glicoproteína

Sumário

RESUMO.....	I
ABSTRACT	II
LISTA DE ABREVIATURAS.....	III
SUMÁRIO	IV
INTRODUÇÃO.....	1
METODOLOGIA	2
CARACTERIZAÇÃO DA DIETA CETOGÉNICA	3
TIPOS DE DIETA CETOGÉNICA	4
FISIOLOGIA DA CETOSE	6
EFEITOS ADVERSOS DA DIETA CETOGÉNICA – POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES	8
CONTRAINDICAÇÕES DA DIETA CETOGÉNICA	9
DIETA CETOGÉNICA E O CANCRO.....	10
EFEITO DE WARBURG.....	10
POTENCIAL EFEITO DA DIETA CETOGÉNICA NO METABOLISMO DO CANCRO.....	11
EFEITO DA DIETA CETOGÉNICA NA COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	12
ANÁLISE CRÍTICA REFERENTE AOS ESTUDOS ANALISADOS	13
CONCLUSÕES.....	14
AGRADECIMENTOS	16
REFERÊNCIAS.....	17
ANEXOS.....	21

Introdução

Historicamente, alterações ao estilo de vida - como a modificação de hábitos alimentares - para prevenir ou até tratar doenças crónicas, permitiram melhorias na saúde e bem-estar dos doentes e a redução dos custos médicos.⁽¹⁾ A Dieta Cetogénica (DC), criada por volta da década de 1920 na sequência de relatos de que níveis anormalmente altos de corpos cetónicos (CC), a cetoacidose, minoravam o ataque compulsivo durante a epilepsia. Rica em gordura e restrita em hidratos de carbono (HC), esta dieta foi progressivamente adotada como tratamento não farmacológico.⁽²⁾ As proporções exatas de macronutrientes dependem do tipo específico de DC mas a mais frequente apresenta-se numa relação 4:1 (Lípidos : HC + Proteína), com 90% de lípidos, 6-8% de proteína e 2-4% de HC.

As alterações metabólicas relacionadas com as propriedades atribuídas à DC incluem a cetose, diminuição da glicose, a subida dos níveis de ácidos gordos e a melhoria das reservas bioenergéticas, bem como o aumento dos CC, que representam substratos alternativos para serem utilizados no ciclo dos ácidos tricarboxílicos e aumentam a função mitocondrial.⁽³⁾

O cancro está entre as principais causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo e o número de novos casos deve aumentar significativamente nas próximas décadas. A desnutrição, a caquexia e os distúrbios metabólicos associados a esta doença condicionam muitas vezes a possibilidade da realização de determinados tratamentos, assim como, o estado de espírito e motivação do doente, cruciais nesta doença.⁽⁴⁾ Acredita-se que, tal como nas doenças metabólicas e nos processos isquémicos, a DC possa exercer um efeito protetor no cancro,

fornecendo uma fonte de energia alternativa aos tecidos em risco de morte celular.

Ultimamente, a DC tem sido sugerida como uma importante estratégia para matar seletivamente células cancerígenas, embora alguns investigadores mencionam que esta dieta pode desencadear ou agravar o desenvolvimento da caquexia com a consequente perda de peso significativa ao longo do tempo.⁽⁵⁾

Posto isto, a presente monografia pretende reunir a evidência científica existente e perceber de que forma sustenta a utilização deste tipo de terapêutica alimentar/nutricional como adjuvante no tratamento do doente oncológico, assim como, perceber a necessidade de investigações futuras nesta área.

Metodologia

Para a realização desta revisão temática foram utilizadas as bases de dados *Pubmed*, *Scopus*, *ScienceDirect* e *Google Scholar* de acordo com os seguintes termos de pesquisa “Ketogenic Diet”, “Ketogenic Diet AND Cancer”, “Cancer”, “Cachexia” e “Warburg’s effect”.

Durante a recolha inicial dos artigos, com base na leitura dos resumos, selecionei aqueles que considerei mais relevantes para o tema, dando especial ênfase às publicações mais recentes. Foram também utilizadas algumas das referências bibliográficas mais pertinentes dos artigos previamente selecionados.

Para as referências bibliográficas utilizei a ferramenta EndNote X9, sob o modelo FCNAUP_2010.

Caracterização da Dieta Cetogénica

Neste momento, existem cada vez mais evidências dos possíveis efeitos positivos de dietas ricas em gordura ou estados de jejum prolongados no que diz respeito à produção de CC, derivados da oxidação de ácidos gordos (AG).^(3, 6) Um exemplo, é a DC que se caracteriza por ser uma dieta com elevado teor de gordura (>60% do Valor Energético Total (VET)), baixo teor de HC (50g/dia, ou 10% do VET) e adequada quantidade de proteína, vitaminas e minerais, com ou sem limite de energia. Consequentemente, o organismo começa a utilizar a gordura como fonte principal de energia, através da lipólise e β -oxidação dos AG a nível hepático, conduzindo à “cetose fisiológica”, ou seja, ao aumento dos níveis de CC no sangue.^(7, 8) O cálculo deste tipo de dieta é realizado de forma individualizada, tendo em conta as necessidades energéticas e nutricionais do doente, assim como, os seus gostos e preferências pessoais. Na definição desta dieta são incluídas grandes quantidades de gordura e alimentos ricos em proteína de alto valor biológico, assim como baixas quantidades de hortofrutícolas. Dada a necessidade de elevados teores de lípidos, os alimentos mais usados são as natas, a manteiga, óleos, maionese, carnes e peixes gordos.⁽⁹⁾ Os maiores fornecedores de vitaminas e minerais, são também os mais ricos em HC (hortofrutícolas e cereais e derivados) e os com menor representação nesta dieta, pelo que deverá ser avaliado o estado nutricional do doente antes da realização do plano alimentar segundo este padrão. É ainda recomendada a suplementação com selénio, vitamina D e cálcio.⁽¹⁰⁾ É importante referir que é uma dieta complexa sendo, portanto, crucial a motivação do doente e a formação da família/cuidadores no sentido de evitar possíveis efeitos secundários e assegurar o sucesso da intervenção.⁽¹¹⁾

Tipos de Dieta Cetogénica

Existem 4 tipos de DC que surgiram, ao longo dos anos, com o intuito de melhorar a adesão dos doentes a esta dieta: a Dieta Cetogénica Clássica (DCC), a Dieta Cetogénica com triglicerídeos de cadeia-média (DC-TCM), a Dieta de Atkins Modificada (DAM) e a Dieta de Baixo Índice Glicémico (DBIG).

A DCC é a tradicional e mais utilizada, e contém uma relação/rácio fixo (4:1) entre a gordura em gramas, e os hidratos de carbono e proteína, também em gramas. Isto é conseguido excluindo alimentos ricos em HC e aumentando a quantidade de alimentos ricos em gordura - maioritariamente composta por triglicerídeos de cadeia longa (TCL).^(3, 12)

No entanto, como os triglicerídeos de cadeia média (TCM) dos ácidos octanóico e decanóico são mais cetogénicos, ou seja, produzem mais corpos cetónicos por unidade de energia^(13, 14), *Hutttenlocher* introduziu uma variante da DCC, a DC-TCM para permitir a utilização de mais HC. Esta dieta utiliza maioritariamente óleos TCM para fornecer cerca de metade das calorias e como são metabolizados mais rápido do que os TCL, o estado de cetose é mais rápido pelo que o rácio pode ser mais baixo (1,2:1) em comparação com o rácio 4:1 da DCC. A principal vantagem desta dieta é conseguir uma palatibilidade aumentada por permitir porções maiores de frutas e hortícolas e por serem efetuadas trocas alimentares que permitem mais escolhas alimentares.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ No entanto, e apesar dos resultados semelhantes à DCC, esta dieta apresentou algumas limitações devido aos efeitos secundários que surgiram tais como: perda de peso, diarreia, cólicas abdominais, náuseas, litíase renal, odor corporal e alterações de humor.⁽¹⁸⁾ Assim, foi proposto que, aquando do aparecimento de alguma intolerância, se reduzisse a

percentagem de TCM até estabilização do doente concluindo-se que uma gestão cuidadosa da dieta pode evitar complicações.⁽¹⁹⁾

Com menos restrições do que as anteriores, surgem a DAM e a DBIG. A DAM permite um consumo de 20-30g/dia de HC com aumentos progressivos conforme tolerância^(20, 21), havendo uma quantidade superior de gordura na dieta. Não há restrição calórica, proteica, lipídica ou de fluidos. Para além disso, pode ser iniciada em ambulatório sem necessidade de restrições pré-DAM. Em geral, é uma dieta com menos efeitos secundários do que a DCC e melhor tolerada pelos doentes e familiares/cuidadores. Também pode ser utilizada como dieta de transição pós-DCC.⁽²²⁻²⁵⁾

A DBIG baseia-se na proporção 0,6:1 de gordura para HC e proteínas, contendo 60% de gordura, 30% de proteína e 10% de HC, com até 60g/dia de HC, de baixo índice glicémico (IG<50) - sendo o IG a tendência de um alimento para aumentar os níveis de glicose no sangue, em comparação com uma quantidade equivalente de HC de referência. Devem dar-se preferência a alimentos com elevado teor em fibra.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Comparando com a DCC, a DBIG produz um aumento menor de CC, no entanto, possui uma eficácia semelhante, melhor tolerabilidade e uma implementação mais fácil. Para além disso, apresenta menos efeitos secundários.⁽²⁷⁾

Apesar de tudo, os diferentes tipos de dietas cetogénicas parecem ter eficácia semelhante.⁽²⁶⁾

Tabela 1: Quadro-resumo das características dos diferentes tipos de DC

<i>Tipos de dieta</i>	Rácio cetogénico	HC (%VET)	Lípidos (%VET)	Proteína (%VET)	VET controlado?
<i>DCC</i>	4:1	10%	90%	10%	Sim
<i>DC-TCM</i>	1,2:1	19%	71%	10%	Sim
<i>DAM</i>	1:1	6%	60-70%	20-30%	Não
<i>DBIG</i>	0,6:1	10% (até 60g/dia e IG<50)	60%	30%	Sim

Fisiologia da cetose

Ao longo de vários anos, convencionou-se que, para indivíduos saudáveis, uma dieta equilibrada seria aquela constituída por quantidades mais elevadas de HC e quantidades modestas de lípidos e proteína. Perante a ingestão elevada de HC, o fígado e os músculos acumulam glicogénio e via glicogenólise formam glicose que é libertada no sangue.⁽²⁹⁾

Por outro lado, a DC estimula os efeitos metabólicos do jejum prolongado. Durante o jejum, a ausência ou escassez de HC, induz a diminuição da libertação de insulina nas células β dos ilhéus de Langerhans, o aumento da lipólise no tecido adiposo (aumento da atividade da lipase hormono-sensível) e consequente aumento da concentração plasmática de AG. O organismo é, assim, forçado a utilizar a gordura e os AG como combustível preferencial, poupando glicose. Essa condição conduz à β -oxidação dos AG que dá origem aos ácidos D- β -hidroxiacetato e acetacético (ou acetoacetato) e a acetona que são tradicionalmente designados por CC - compostos hidrossolúveis.⁽³⁰⁾ No ser humano, os CC regulam vias

metabólicas variadas como a β -oxidação dos AG, a gliconeogénese, o ciclo de Krebs e a lipogénese de novo.^(31, 32)

Sendo assim, alguns dias após a aplicação desta terapêutica nutricional (DC), as reservas de glicose tornam-se insuficientes, isto é, há uma forte redução do glicogénio armazenado no fígado e músculo esquelético para produção de energia pelo que são produzidos CC - processo designado cetogénese e que ocorre principalmente na matriz mitocondrial no fígado.^(33, 34) Posteriormente, estes metabolitos podem ser usados como precursores energéticos e dar origem a adenosina trifosfato (ATP), com exceção da acetona que não sofre metabolização no organismo e é eliminada nos pulmões e na urina.

O ser humano consegue-se adaptar à DC e ao estado de cetose uma vez que, a maior parte dos órgãos e tecidos conseguem utilizar os CC como fonte de energia alternativa. Até o cérebro que, teoricamente, necessitaria de um valor mínimo de glicose para o seu normal funcionamento, face à falta desse substrato, utiliza uma fonte de energia alternativa derivada da superprodução de acetilCoA derivada da β -oxidação dos AG, que entra no ciclo de Krebs, enquanto que o restante é convertido em CC. Também o coração que normalmente utiliza os AG como substrato energético, pode utilizar os CC. O fígado, apesar de ser o principal órgão onde são produzidos não tem a capacidade de os utilizar devido à falta da β -cetoacil-CoA transferase.⁽³⁵⁾

Efeitos adversos da Dieta Cetogénica - possíveis complicações

A DC não está livre de apresentar efeitos secundários tanto no início da dieta como durante o curso de intercorrências durante as quais o cumprimento desta terapêutica se pode tornar difícil de alcançar a médio ou longo prazo. Como complicações agudas podem surgir: complicações digestivas que vão desde vómitos e problemas gastrointestinais, como a diarreia e a obstipação, que se devem maioritariamente à falta de fibra na dieta e à estase gástrica derivada da alimentação hiperlipídica; hipoglicemia, pela baixa ingestão de HC, que se pode manifestar através de fraqueza, tonturas, sudorese, palidez, entre outros sintomas; hipercetonemia (cetose no sangue superior a $5\mu\text{mol/L}$) e acidose metabólica que se apresenta geralmente secundária à desidratação ou à hipercetonemia.^(9, 36) No que diz respeito às complicações a médio e longo prazo podem surgir as anteriormente descritas assim como: hiperlipidemia, que é um efeito colateral comum que pode ser prevenido melhorando o perfil de ácidos gordos utilizados na dieta; nefrolitíase devido às alterações metabólicas que aumenta com a desidratação; diminuição da massa óssea; défice de eletrólitos e micronutrientes - vitaminas e minerais - que devem ser suplementados assim como, doença cardíaca (cardiomiopatia) devido à combinação do estado de acidose com o possível défice de selénio.^(16, 37)

No entanto, alguns efeitos secundários são transitórios e a maior parte é tratável através de medidas tais como: modificar as fontes de gordura, suplementar os micronutrientes em défice, aumentar o aporte energético e proteico, aumentar a ingestão de líquidos, entre outras medidas, que devem ser utilizadas no decorrer da aplicação da DC para não diminuir a adesão à mesma e aumentar o conforto e

motivação do doente de forma a serem atingidos resultados positivos a longo prazo.

Contraindicações da Dieta Cetogénica

Tradicionalmente, a DC tem sido considerada o *Gold standard* para o tratamento de doenças metabólicas como na Deficiência do transportador de glicose tipo-1 (GLUT1-DS) e na Deficiência de piruvato desidrogenase (PDHD).⁽²⁷⁾

No entanto, excluindo estas, é categórico antes de iniciar a DC excluir a presença de qualquer patologia em que não seja indicado este tipo de tratamento não farmacológico, como em patologias relacionadas com distúrbios metabólicos: incluindo deficiência da enzima hepática mitocondrial, piruvato carboxilase (PC) que atua no primeiro passo da neoglicogénese sendo necessária em situações de jejum ou situações semelhantes como no caso da DC, deficiência primária de carnitina, que é uma doença metabólica hereditária da β -oxidação dos AA e com defeitos no transporte ou oxidação de AG, incluindo defeitos no transportador de carnitina e porfirias, já que a principal fonte de energia provém dos lípidos.⁽²⁶⁾

Doentes diagnosticados com cardiomiopatia, doenças renais, hepáticas e pancreáticas, osteoporose e osteopenia também devem ser avaliados rigorosamente antes da prescrição de um DC visto poder agravar essas patologias.^(10, 12) Outra contraindicação para a realização desta dieta prende-se com o não cumprimento por parte do doente ou dos pais/cuidadores. Sem que seja conduzida com rigor, a DC parece não apresentar benefícios.

Dieta Cetogénica e o Cancro

Efeito de Warburg

O cancro é uma doença metabólica caracterizada por uma disfunção mitocondrial da qual resulta um aumento do anabolismo e uma redução do catabolismo.⁽³⁸⁾ Em contraste com o que acontece com as células normais, a maior parte das células tumorais produz elevados níveis de lactato independentemente da disponibilidade de oxigénio, seguindo uma via metabólica alternativa, baseando-se na “glicólise aeróbia”, mesmo na presença de oxigénio.⁽³⁹⁾ Este fenómeno ficou conhecido por *Efeito de Warburg* e foi descrito pela primeira vez na década de 20 pelo Nobel da Fisiologia e Medicina em 1931, Otto Warburg. O bioquímico alemão verificou que: “Enquanto as células normais morrem se forem mantidas em glicólise anaeróbia, as células tumorais não só sobrevivem como utilizam a glicólise estrategicamente para uma proliferação celular mais rápida e formação de metástases”.⁽⁴⁰⁾

Para além disso, Warburg verificou que as células tumorais preferem metabolizar a glicose através da glicólise, em detrimento da fosforilação oxidativa, produzindo lactato mesmo na presença de oxigénio.^(41, 42) A escolha deste tipo de metabolismo tem sido atribuída não só a alterações/mutações nas proteínas do ciclo de Krebs e da cadeia da fosforilação oxidativa como a alterações/mutações em genes há muito associados ao desenvolvimento tumoral. Portanto, as células tumorais, curiosamente, preferem um metabolismo menos eficiente no que diz respeito à produção ATP. Esta preferência pode ter duas explicações. Primeiro, esta via metabólica só é um problema se os recursos forem reduzidos. No entanto, o ser humano tem uma alimentação rica em hidratos de carbono pelo que há um suprimento contínuo de glicose na corrente sanguínea.⁽⁴³⁾ Para além disso, as

células tumorais proliferativas têm outras necessidades metabólicas uma vez que precisam de equilibrar o catabolismo com o anabolismo. O metabolismo destas células está adaptado de modo a facilitar uma maior absorção e incorporação de nutrientes na biomassa (nucleotídeos, aminoácidos e lípidos)^(44, 45). Para além disto, garante a sobrevivência das células tumorais em condições adversas (ex: hipóxia) e aumenta a acidez do meio extracelular o que provoca a morte das células normais adjacentes ao tumor induzindo uma maior invasão pelas células tumorais.^(41, 46, 47)

Potencial efeito da Dieta Cetogénica no metabolismo do cancro

A relação entre os genes com efeito cancerígeno e o metabolismo celular é apenas parcialmente entendido. No entanto, a literatura mostra que alterações genéticas que promovem o desenvolvimento de tumores afetam diretamente o metabolismo energético mediado pela glicose.⁽⁴⁸⁾ O uso preponderante da glicólise em condições aeróbicas pelas células cancerígenas tem sido visto como um caminho a ser investigado para o tratamento do cancro. Como tal, a DC surgiu como uma possível terapêutica metabólica.

Para além do metabolismo que é explicado pelo efeito de Warburg, há tumores que não têm a capacidade de metabolizar CC, devido à disfunção mitocondrial e à regulação negativa de enzimas necessárias para a utilização de cetonas.⁽⁴⁹⁾ Desta forma, uma dieta cetogénica tem como intuito reduzir os níveis de glicose circulante e induzir a cetose, para que as células cancerígenas fiquem sem substrato energético enquanto as células normais se adaptam à cetogénese. Paralelamente, com a redução da glicose no sangue também há menos produção

de insulina e IGF, que são importantes impulsionadores da proliferação das células cancerígenas.⁽⁵⁰⁾

Pesquisas bibliográficas afirmam ainda que os CC para além do efeito anticancerígeno, também têm um efeito anti-caquexia.⁽⁵¹⁾

Efeito da Dieta Cetogénica na composição corporal

O aumento das necessidades energéticas faz com que as células tumorais libertem citocinas e fatores mobilizadores de lípidos e indutores de proteólise que induzem a degradação muscular e de gordura em doentes com cancro, fenómeno conhecido como caquexia.^(51, 52) A caquexia não pode ser totalmente revertida através do suporte nutricional convencional e conduz a um progressivo comprometimento funcional.⁽⁵³⁾

Hoje sabe-se que a sobrevivência dos doentes oncológicos está diretamente relacionada com a perda de peso total e com a percentagem de perda de peso. E, embora a anorexia ocorra na maior parte dos doentes, a redução da ingestão de alimentos por si só, é incapaz de explicar as alterações metabólicas observadas na caquexia.⁽⁵⁴⁾ Por tudo isto, o potencial da DC para conduzir a alterações favoráveis da composição corporal é uma área de interesse emergente. No entanto, é ainda uma área com muitas limitações metodológicas visto ainda ter sido pouco estudada.

Num estudo conduzido em camundongos com cancro do pâncreas e submetidos a uma DC, os resultados indicam que a inibição da captação da glicose pela diminuição da expressão de GLUT1, mediada pelos CC, inibe significativamente a degradação do miotubo e a depleção de depósitos adiposos. Também observaram uma expressão reduzida das proteínas MuRF1 e Atrogina, da adipocina ZAG e da

enzima lípase hormono-sensível (LHS), que estão associadas à atrofia do músculo esquelético e, por conseguinte, à caquexia.⁽⁵¹⁾

Em humanos, estudos relatam que uma dieta rica em gordura pode ajudar a manter o peso corporal e a massa muscular e até melhorar a qualidade de vida dos doentes. E que quando é observada perda de peso ocorre, normalmente, manutenção de massa muscular. ^(55, 56) Isto pode ser explicado pelo que ainda está a ser investigado em modelos animais, assim como, pelo adequado conteúdo proteico desta dieta (1,0-2,0 g de proteína/kg de peso corporal/dia conforme recomendado)⁽⁵⁷⁾ crucial para a manutenção da massa muscular.

Esses resultados mostram-se promissores, uma vez que, o aumento de massa muscular pode representar uma resposta mais eficaz ao tratamento, função física, qualidade de vida e consequentemente a um índice de sobrevivência superior.⁽⁵⁸⁾

Análise Crítica referente aos estudos analisados

Os estudos realizados, em humanos, até à data são escassos e as amostras muito pequenas, o que dificulta a obtenção de dados concretos no que diz respeito ao tipo de cancro onde a DC pode ter mais utilidade, assim como, a duração ótima para a verificação de efeitos positivos no estado de saúde do doente.

Um dos focos de interesse desta revisão passava pela análise da interação desta dieta com o mecanismo de ação dos quimioterápicos que é mencionado teoricamente, contudo, dada as características dos estudos analisados e a sua variedade torna-se impossível concluir qualquer relação entre o tipo de tratamento e a dieta, até porque os próprios não procuraram responder a essa questão.

No entanto, há evidência de que a DC pode proporcionar melhorias significativas na qualidade de vida dos doentes, nomeadamente, na manutenção/aumento do peso e na melhoria do estado físico e emocional dos doentes.^(55, 56, 59-61)

Mais do que isso, apesar da falta de palatibilidade da DC, apenas dois dos estudos analisados para esta revisão apresentam a informação de desistência dos participantes por falecimento, progressão da doença, conflito com o tratamento, deterioração do estado físico geral ou falta de tolerância.^(60, 62)

Sobre os efeitos adversos descritos ao longo do trabalho, alguns estão presentes em quatro dos estudos analisados, tais como: cansaço, distúrbios gastrointestinais, câibras, dores de cabeça e anorexia.^(60, 63-65) Porém, dois estudos relatam terem sido transitórios. Há ainda um estudo que relata, que apesar das queixas de anorexia e distúrbios gastrointestinais prévios à intervenção, no decorrer desta, o doente não apresentou qualquer sintomatologia adversa.⁽⁵⁹⁾

Conclusões

A oncologia é uma das áreas da medicina onde o progresso científico tem um papel crucial na melhoria dos resultados dos doentes.

Manipulações nutricionais ou o uso de alimentos como “medicamentos” têm sido usados desde Hipócrates, pai da medicina, para prevenir ou tratar doenças. Com os avanços da ciência e da tecnologia, as ciências da nutrição tornaram-se cada vez mais, uma abordagem terapêutica baseada em evidências que se desenvolveram juntamente com o conhecimento da bioquímica. A possibilidade de suplementar ou mesmo substituir tratamentos farmacológicos pela manipulação da dieta em condições de doença é sem dúvida promissor. Para além disso, o uso da nutrição como tratamento adjuvante tem o potencial de aumentar

os efeitos de medicamentos de maneira sinérgica que pode levar à diminuição dos efeitos colaterais e ao sucesso do tratamento principal.

Atualmente, apesar de algumas respostas positivas que justificam o uso da DC em doentes oncológicos, ainda há falta de evidências de alta qualidade sobre o efeito desta na antropometria, metabolismo e efeitos tumorais em doentes oncológicos. A heterogeneidade entre os estudos e a baixa adesão à participação em ensaios clínicos que apliquem a DC afetam as evidências atuais. No entanto, também não existem evidências de efeitos adversos graves ou aumento do crescimento tumoral que destituam a necessidade de mais estudos.

Na minha perspectiva, a aplicação da DC está dependente de uma série de questões onde a mais importante é o doente, o seu estado físico e mental e a disponibilidade para novas terapêuticas nutricionais. É de extrema importância ter em consideração que, regra geral, são doentes submetidos a terapêuticas médicas agressivas com efeitos colaterais que ainda não se sabe se podem ser exacerbados na presença desta dieta. Para além disso, ao contrário das dietas convencionais, a DC obriga a um seguimento mais rigoroso do doente, o que nem sempre é possível. Contudo, acredito que no futuro, com o conhecimento mais aprofundado deste tema seja possível aplicar esta terapêutica nutricional com mais segurança, em momentos específicos e com tempos de duração e protocolos mais definidos.

Há assim, uma lacuna óbvia nas evidências científicas, destacando-se a necessidade de ensaios clínicos controlados para avaliar de uma forma completa esta intervenção que se mostra promissora no tratamento e melhoria do estado nutricional do doente oncológico.

Agradecimentos

Por último, e porque sem eles este trabalho não teria sido possível, quero agradecer às pessoas que compartilharam este caminho comigo.

Em primeiro lugar, às três nutricionistas que me mostraram e me fizeram apaixonar ainda mais pela nutrição clínica e que, nas suas particularidades, me tornaram uma profissional mais completa. Foi um privilégio!

À minha orientadora, Dr.^a Marília Ferreira, um agradecimento especial pela participação ativa na minha formação desde o primeiro dia. Por ter tido a paciência, a disponibilidade e total entrega ao longo do processo e a coragem de acreditar e confiar nas minhas capacidades.

À Dr.^a Isabel Albuquerque que me acolheu no seu serviço e que me ensinou em primeira mão o que é ser um líder sem nunca descorar o carinho, preocupação e transmissão de conhecimentos.

À Prof. Dr.^a Carla Pedrosa que me permitiu mais uma vez aprender consigo. Tenho a agradecer os desafios que me colocou, que me deixaram mais curiosa e crítica e aos quais juntou sempre boa disposição.

Aos meus pais, pelo apoio ao longo do caminho que nem sempre foi fácil e porque lhes devo a eles a possibilidade de ter tido o percurso que tive.

À minha irmã, que apesar da idade, me ensina tanto pela sua maneira de ser e estar na vida.

Às minhas colegas de curso a quem passei a chamar família.

Ao Ricardo, que na confiança absoluta que deposita em mim me faz, sem saber, querer ser melhor todos os dias, na ânsia de um dia ser a Nutricionista que ele já acredita que sou.

Referências

1. Miller VJ, Villamena FA, Volek JS. Nutritional Ketosis and Mitohormesis: Potential Implications for Mitochondrial Function and Human Health. *J Nutr Metab.* 2018; 2018:5157645.
2. Barry D, Ellul S, Watters L, Lee D, Haluska R, Jr., White R. The ketogenic diet in disease and development. *Int J Dev Neurosci.* 2018; 68:53-58.
3. Manual para o uso da dieta cetogénica Nutricia 2017.
4. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017; 36(1):11-48.
5. Chung H-Y, Park YK. Rationale, Feasibility and Acceptability of Ketogenic Diet for Cancer Treatment. *J Cancer Prev.* 2017; 22(3):127-34.
6. Soldati L, Di Renzo L, Jirillo E, Ascierio PA, Marincola FM, De Lorenzo A. The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *J Transl Med.* 2018; 16(1):75.
7. Vasconcelos C. Dieta Cetogénica - Abordagem Nutricional. *Revista Nutricias.* 2014:16-19.
8. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016; 20(6):798-809.
9. Kossoff EH, Wang H-S. Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J.* 2013; 36(1):2-8.
10. Erickson N, Boscheri A, Linke B, Huebner J. Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients. *Med Oncol.* 2017; 34(5):72.
11. Nevin-Folino NL. *Pediatric Manual of Clinical Dietetics.* American Dietetic Association 2003.
12. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia.* 2009; 50(2):304-17.
13. Freund G, Weinsier R. Standardized ketosis in man following medium chain triglyceride ingestion. *Metabolism: clinical and experimental.* 1966; 15:980-91.
14. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology.* 1971; 21(11):1097-97.
15. Liu Y-mC, Wang H-S. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomed J.* 2013; 36(1):9-15.
16. Sampaio LPdB. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016; 74(10):842-48.
17. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol.* 1989; 31(2):145-51.
18. Mak SC, Chi CS, Wan CJ. Clinical experience of ketogenic diet on children with refractory epilepsy. *Acta Paediatr Taiwan.* 1999; 40(2):97-100.
19. Liu YM. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia.* 2008; 49 Suppl 8:33-6.
20. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia.* 2008; 49 Suppl 8:37-41.
21. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. *Pediatr Ann.* 2016; 45(12):e446-e50.

22. Park EG, Lee J, Lee J. Use of the Modified Atkins Diet in Intractable Pediatric Epilepsy. *J Epilepsy Res.* 2018; 8(1):20-26.
23. Francini-Pesenti F, Tresso S, Vitturi N. Modified Atkins ketogenic diet improves heart and skeletal muscle function in glycogen storage disease type III. *Acta Myol.* 2019; 38(1):17-20.
24. Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierod MB, Tauboll E, Selmer KK, et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. *Epilepsia.* 2018; 59(8):1567-76.
25. Wiemer-Kruel A, Haberlandt E, Hartmann H, Wohlrab G, Bast T. Modified Atkins diet is an effective treatment for children with Doose syndrome. *Epilepsia.* 2017; 58(4):657-62.
26. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci.* 2013; 40(2):158-67.
27. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front Neurosci.* 2019; 13:5-5.
28. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology.* 2005; 65(11):1810-12.
29. Mul JD, Stanford KI, Hirshman MF, Goodyear LJ. Exercise and Regulation of Carbohydrate Metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015; 135:17-37.
30. Eric H. Kossoff MJMF, MD; Zahava Turner, MD; James E. Rubenstein, MD. *Ketogenic Diets - Treatments for Epilepsy and other Disorders.* 5^a ed. Nova Iorque: Demos Health; 2011.
31. Cahill GF, Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr.* 2006; 26:1-22.
32. McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem.* 1980; 49:395-420.
33. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67(8):789-96.
34. Kosinski C, Jornayvaz FR. Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients.* 2017; 9(5):517.
35. Gupta. KKDS. *Biochemistry, Ketogenesis.* StatPearls. 2019
36. Mosek A, Natour H, Neufeld MY, Shiff Y, Vaisman N. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: a prospective pilot study. *Seizure.* 2009; 18(1):30-33.
37. Bergqvist AGC. Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts. *Epilepsy Res.* 2012; 100(3):261-66.
38. Schwartz L, Seyfried T, Alfarouk KO, Da Veiga Moreira J, Fais S. Out of Warburg effect: An effective cancer treatment targeting the tumor specific metabolism and dysregulated pH. *Semin Cancer Biol.* 2017; 43:134-38.
39. Bensinger SJ, Christofk HR. New aspects of the Warburg effect in cancer cell biology. *Semin Cell Dev Biol.* 2012; 23(4):352-61.
40. Sremanakova J, Sowerbutts AM, Burden S. A systematic review of the use of ketogenic diets in adult patients with cancer. *J Hum Nutr Diet.* 2018; 31(6):793-802.
41. Pedersen PL. Warburg, me and Hexokinase 2: Multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancers' most common phenotypes, the "Warburg Effect", i.e., elevated glycolysis in the presence of oxygen. *J Bioenerg Biomembr.* 2007; 39(3):211-22.

42. Seyfried TN, Flores R, Poff AM, D'Agostino DP, Mukherjee P. Metabolic therapy: a new paradigm for managing malignant brain cancer. *Cancer Lett.* 2015; 356(2 Pt A):289-300.
43. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* 2009; 324(5930):1029-33.
44. Upadhyay M, Samal J, Kandpal M, Singh OV, Vivekanandan P. The Warburg effect: insights from the past decade. *Pharmacol Ther.* 2013; 137(3):318-30.
45. Spencer NY, Stanton RC. The Warburg Effect, Lactate, and Nearly a Century of Trying to Cure Cancer. *Semin Nephrol.* 2019; 39(4):380-93.
46. Nunes JCBG. Role of mitochondrial dysfunction in the acquisition of the "Warburg effect": insights into cancer metabolism [Dissertação de mestrado]. FCTUC Ciências da Vida - Teses de Mestrado: Universidade de Coimbra; 2010.
47. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci.* 2016; 41(3):211-18.
48. Otto C, Kaemmerer U, Illert B, Muehling B, Pfetzer N, Wittig R, et al. Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *BMC Cancer.* 2008; 8:122-22.
49. Klement RJ, Kammerer U. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? *Nutr Metab (Lond).* 2011; 8:75.
50. Weber DD, Aminazdeh-Gohari S, Kofler B. Ketogenic diet in cancer therapy. *Aging (Albany NY).* 2018; 10(2):164-65.
51. Shukla SK, Gebregiorgis T, Purohit V, Chaika NV, Gunda V, Radhakrishnan P, et al. Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer Metab.* 2014; 2:18-18.
52. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin.* 2002; 52(2):72-91.
53. Mitchell T, Clarke L, Goldberg A, Bishop KS. Pancreatic Cancer Cachexia: The Role of Nutritional Interventions. *Healthcare (Basel).* 2019; 7(3):89.
54. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2(11):862-71.
55. Breikreutz R, Tesdal K, Jentschura D, Haas O, Leweling H, Holm E. Effects of a high-fat diet on body composition in cancer patients receiving chemotherapy: a randomized controlled study. *Wien Klin Wochenschr.* 2005; 117(19-20):685-92.
56. Klement RJ, Sweeney RA. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Res Notes.* 2016; 9:143-43.
57. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2013; 87(2):172-200.
58. Oliveira CLP, Mattingly S, Schirrmacher R, Sawyer MB, Fine EJ, Prado CM. A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: A Narrative Review. *J Acad Nutr Diet.* 2018; 118(4):668-88.
59. Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, Brandi S, Bonfanti G, Lattarulo M, et al. Total nutritional manipulation in humans: report of a cancer patient. *Clinical Nutrition.* 1996; 15(4):207-09.
60. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kämmerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutrition & metabolism.* 2011; 8(1):54-54.

61. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Soleymani T, Gower BA. Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2018; 10(9):1187.
62. Jansen N, Walach H. The development of tumours under a ketogenic diet in association with the novel tumour marker TKTL1: A case series in general practice. *Oncol Lett*. 2016; 11(1):584-92.
63. Fine EJ, Segal-Isaacson CJ, Feinman RD, Herszkopf S, Romano MC, Tomuta N, et al. Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: a pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. *Nutrition*. 2012; 28(10):1028-35.
64. Champ CE, Palmer JD, Volek JS, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2014; 117(1):125-31.
65. Schwartz K, Chang HT, Nikolai M, Pernicone J, Rhee S, Olson K, et al. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metab*. 2015; 3:3-3.
66. Fearon KC, Borland W, Preston T, Tisdale MJ, Shenkin A, Calman KC. Cancer cachexia: influence of systemic ketosis on substrate levels and nitrogen metabolism. *Am J Clin Nutr*. 1988; 47(1):42-48.
67. Rossi-Fanelli F, Franchi F, Mulieri M, Cangiano C, Cascino A, Ceci F, et al. Effect of energy substrate manipulation on tumour cell proliferation in parenterally fed cancer patients. *Clinical Nutrition*. 1991; 10(4):228-32.
68. Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, Servadei F, Vaccaro S, Mukherjee P, et al. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. *Nutrition & metabolism*. 2010; 7:33-33.
69. Schroeder U, Himpe B, Pries R, Vonthein R, Nitsch S, Wollenberg B. Decline of Lactate in Tumor Tissue After Ketogenic Diet: In Vivo Microdialysis Study in Patients with Head and Neck Cancer. *Nutrition and Cancer*. 2013; 65(6):843-49.
70. Rieger J, Bähr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, et al. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *International journal of oncology*. 2014; 44(6):1843-52.
71. Branca JJV, Pacini S, Ruggiero M. Effects of Pre-surgical Vitamin D Supplementation and Ketogenic Diet in a Patient with Recurrent Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2015; 35(10):5525-32.

ANEXOS

Tabela 2: Lista de estudos analisados relativos à relação da DC e o cancro.

Autores	Desenho do estudo	Características da Amostra	Tipo de cancro	Estado clínico pré-intervenção	Intervenção	Resultados
Fearon et al. ⁽⁶⁶⁾ (1988)	Ensaio clínico	Participantes com caquexia N=5 3 mulheres 2 homens	Mulheres (ovário, gástrico e de pulmão) Homens (gástrico e de pulmão)	NM	<u>13 dias</u> Alimentação via nasogástrica a taxa constante durante 24h Dia 1-6: dieta normal <ul style="list-style-type: none"> • 44 kcal/kg/dia • 1,5g/kg/dia de proteína (whey) • 4 mmol/kg/dia de arginina • 55% de HC • 21% de gordura Dia 7-13 (DC): <ul style="list-style-type: none"> • 44 kcal/kg/dia • 1,5g/kg/dia de proteína • 4mmol/kg/dia de arginina • 70% de gordura (TCM) 	Durante a Dieta Normal deu-se: <ul style="list-style-type: none"> • Diminuição de fosfato e albumina sérica; Durante a DC deu-se: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento do peso, da concentração de sódio, bicarbonato, fosfato, albumina e de corpos cetónicos; • Melhoria da performance; • Diminuição da glicose, lactato e piruvato; • A dieta foi bem tolerada pelos participantes.
Rossi-Fanelli et al. ⁽⁶⁷⁾ (1991)	Ensaio clínico controlado	N=27 13 mulheres 14 homens N=9 em cada grupo	Esofágico, Gástrico e Colorretal	Sem tratamentos prévios	<u>14 dias</u> Grupo A (NP) <ul style="list-style-type: none"> • Necessidades energéticas totalmente satisfeitas por dextrose; • 0,24g/kg/dia de AA • Suplementação com vitaminas e minerais; Grupo B (NP) <ul style="list-style-type: none"> • 80% gordura • 20% dextrose • 0,24g/kg/dia de AA • Suplementação com vitaminas e minerais Grupo C (controlo- dieta oral) <ul style="list-style-type: none"> • Isocalórica e isoazotada 	Diminuição da contagem total de linfócitos no grupo A e B

Autores	Desenho do estudo	Características da Amostra	Tipo de cancro	Estado clínico pré-intervenção	Intervenção	Resultados
Bozzetti et al. ⁽⁵⁹⁾ (1996)	Relato de caso	Participante com: Anorexia severa Distúrbios gastrointestinais (Distensão abdominal, vômitos e síndrome obstrutivo) Hipotensão N=1 Homem adulto	Tumor desmóide	NM	<u>5 meses</u> Nutrição Parentérica Total (NPT) 28 Kcal/Kg/dia não proteicas (30% TCM e 70% de TCL) 1,5g AA Kg/dia 40g/dia de glicose 4g/dia de Carnitina durante 1 mês	Manutenção do peso e do balanço azotado; Valores bioquímicos dentro da normalidade exceto: <ul style="list-style-type: none"> • Triglicérides aumentaram, no entanto, houve manutenção do colesterol total dentro de valores normais; • Ligeiro aumento da gama glutamil transferase (GGT); Sem presença de hipoglicemias, distúrbios cerebrais ou esteatose; Não houve alterações significativas no tamanho do tumor; Sem queixas gastrointestinais.
Breitkreutz et al. ⁽⁵⁵⁾ (2005)	Ensaio clínico randomizado	Doentes parcialmente malnutridos N=23 Grupo A (n=11) Grupo B (n=12)	Adenocarcinoma Gastrointestinal (Colorretal e Gástrico)	Quimioterapia	<u>56 dias</u> Grupo A (dieta convencional natural) 35 Kcal/Kg/dia não proteicas 1,1g/kg/dia de proteína Grupo B (Bebida comercial enriquecida com gordura + dieta natural) 35 Kcal/Kg/dia não proteicas 1,1g/kg/dia de proteína Bebida fornecia pelo menos 20 Kcal/Kg/dia não proteicas (9,3g lípidos/100mL) Os dois grupos tiveram aconselhamento nutricional a cada 14 dias.	Aumento de peso no grupo B; Aumento da massa livre de gordura no grupo B em comparação com o grupo A; Manutenção da gordura corporal; Diminuição da massa celular no grupo A e aumento no grupo B quando comparado com o grupo A; Aumento da qualidade de vida no grupo B (física e psicológica).
Zuccoli et al. ⁽⁶⁸⁾ (2010)	Relato de caso	N=1 Mulher adulta (65 anos)	Glioblastoma multiforme	Radiação e quimioterapia	<u>14 dias</u> DC com restrição calórica: 600 Kcal/dia 42g de lípidos/dia Suplementação de vitaminas e minerais.	Diminuição do peso, Diminuição dos níveis de glicose no sangue; Aumento de cetonas na urina; 10 semanas após o término da intervenção: recidiva do tumor; Sem efeitos adversos relacionados com a dieta relatados.

Autores	Desenho do estudo	Características da Amostra	Tipo de cancro	Estado clínico pré-intervenção	Intervenção	Resultados
Schmidt et al. (⁶⁰) (2011)	Estudo piloto observacional prospetivo	N=16 12 mulheres 4 homens	Cancros com diferentes origens em estadios avançados e com metastização	Sem terapêutica	<u>90 dias</u> DC constituída por: < 70g/dia de HC; 2,6 g/dia de ácidos gordos n-3; 3 colheres de chá/dia de azeitonas, sementes de linhaça, sementes de abóbora nas refeições principais; Os doentes foram instruídos sobre os princípios e realização prática da dieta	11 doentes desistiram por falta de tolerância (3), falecimento (1), devido à progressão da doença (4), devido ao tratamento (1), devido à perda de peso e fraqueza (1); Apenas 31% dos doentes aderiram à intervenção: <ul style="list-style-type: none"> • Apresentaram todos melhoria no que diz respeito ao estado emocional; • Sem efeitos relacionados com a dieta; • Observou-se cetonúria em 3 doentes; • Não houve alterações no estado global de saúde nem no score funcional; • Diminuição da função física; • Aumento da anorexia e distúrbios gastrointestinais; • Aumento do cansaço e dor; • Parâmetros bioquímicos dentro da normalidade com diminuição do colesterol, HDL, LDL e da relação LDL/HDL; • Estabilização da doença.
Fine et al. (⁶³) (2012)	Ensaio clínico piloto	N=10 7 mulheres 3 homens	Cancros incuráveis em estado avançado (de vários tipos), com doença progressiva após pelo menos dois tratamentos oncológicos convencionais	Quimioterapia foi descontinuada pelo menos duas semanas antes do começo do ensaio clínico.	<u>26-28 dias</u> HC: <5% do VET Sem restrição proteica ou lipídica Os participantes foram instruídos sobre como aplicar a dieta pelos investigadores.	Diminuição do aporte energético total diário; Diminuição do peso; Progressão da doença: Progressão em 4 doentes; Estabilização em 5 doentes; Remissão parcial em 1 doente. Cetose na dieta: Aumentou nos doentes co estabilização e remissão parcial da doença; Eventos adversos relatados, reversíveis a curto prazo: cansaço, obstipação e câibras nas pernas.
Schroeder et al. (⁶⁹) (2013)	Ensaio clínico	N=11 1 mulher 9 homens	Cancro em estadio avançado (estadios III e IV)	NM	<u>5 dias</u> DC	Aumento da ureia, glicose, e piruvato nos tecidos tumorais em comparação com os tecidos normais; Diminuição do lactato nos tecidos tumorais em comparação com os tecidos normais; Sem alterações no ciclo circadiano do metabolismo tumoral.

Autores	Desenho do estudo	Características da Amostra	Tipo de cancro	Estado clínico pré-intervenção	Intervenção	Resultados
Champ et al. ⁽⁶⁴⁾ (2014)	Estudo retrospectivo	N=6	Glioblastoma multiforme (estádios III-IV)	Quimioradioterapia e quimioterapia adjuvante	<u>Período de intervenção variável: entre 3 e 12 meses</u> DC: 30 a 50g/dia de HC 77% do VET proveniente de lípidos; 8% VET proveniente de HC; 15% do VET proveniente de proteína.	Efeitos adversos provenientes da dieta: Obstipação e cansaço - Grau 1 Cansaço - Grau 2 Dieta bem tolerada por todos os doentes; Diminuição do peso; Diminuição dos níveis de glicose sérica; Cetose confirmada em 4 dos 6 doentes; 4 sobreviventes após 14 meses.
Rieger et al. ⁽⁷⁰⁾ (2014)	Ensaio piloto prospetivo	N=20 13 mulheres 7 homens	Glioblastoma recorrente	Radio e quimioterapia	<u>6-18 semanas</u> DC: 60g/dia de HC; 500mL de iogurte altamente fermentado fornecido por dia; 2 óleos provenientes de plantas fornecido por dia; Sem restrição energética; Os doentes foram instruídos sobre como preparar a dieta.	Diminuição do peso; Cetose detetada em pelo menos 92% dos doentes; Sem efeitos adversos relatados; Leucocitopenia presente em 2 doentes; Estabilização da doença em 2 doentes; 85% dos doentes aderiram totalmente à dieta; Toxicidade da dieta: não observada.
Branca et al. ⁽⁷¹⁾ (2015)	Relato de caso	N=1 1 mulher	Cancro da mama recorrente	Sem tratamento	3 semanas: DC rica em azeite; Suplementação com vitamina d-3 oral (10,000IU/dia).	Diminuição da expressão do HER2/neu (recetor do Fator de crescimento epidérmico humano); Aumento da expressão do recetor da progesterona.
Schwartz et al. ⁽⁶⁵⁾ (2015)	Relato de caso	N=2 2 homens	Glioblastoma multiforme	Sem tratamento	<u>12 semanas:</u> DC com restrição energética: Fórmula comercial com um rácio 3:1 de gramas de lípidos para as gramas de proteína e HC fornecidos; 0,6 g/kg/dia de proteína 20-25 kcal/kg/dia + 20% de restrição energética por dia; Os doentes receberam apoio de um nutricionista.	Progressão do tumor ao longo da intervenção nos dois doentes; Diminuição do peso; Aumento da concentração de corpos cetónicos nos dois doentes; Aumento do colesterol num doente; Aumento do LDL num doente; Efeitos adversos relatados: Dores de cabeça entre a semana 6 e 8 da intervenção;
Jansen et al. ⁽⁶²⁾ (2016)	Coorte prospetivo, sistemático	N=78 35 mulheres 43 homens	Qualquer tipo de cancro, recorrência ou metástase no período de 10 anos antes do início do estudo	NM	<u>10 meses</u> DC	17% de aderência à dieta <ul style="list-style-type: none"> • 8% DC parcial • 9% DC total Progressão da doença nos doentes que aderiram à dieta: <ul style="list-style-type: none"> • 3 melhoraram • 7 estabilizaram • 1 progrediu Níveis de TKTL1 aumentaram em todos os doentes

Autores	Desenho do estudo	Características da Amostra	Tipo de cancro	Estado clínico pré-intervenção	Intervenção	Resultados
Klement et al. ⁽⁵⁶⁾ (2016)	Relato de caso	N=6 2 mulheres 4 homens	Nas mulheres (mama e reto) Homens (próstata, reto e pulmão)	Radio e/ou quimioterapia	<u>32 a 73 dias</u> DC autoadministrada <50g/dia de HC (rácio <2:1, lípidos para HC + proteína). Doentes eram formados uma vez por semana para a dieta.	Sentimento positivo pela dieta por parte de todos os doentes; Sem efeitos adversos relatados; Sem alteração na qualidade de vida; Diminuição do peso em 2 doentes; Diminuição da massa gorda em 3 doentes; Aumento da massa livre de gordura em 3 doentes; Sem alterações significativas nos parâmetros bioquímicos; Aumento da concentração de β-hidroxitirato em todos os doentes.
Cohen et al. ⁽⁶¹⁾ (2018)	Ensaio clínico randomizado controlado	N=45	Cancro do ovário e do endométrio	Quimioterapia (11 participantes)	<u>12 semanas:</u> Grupo ACS (n=20) <ul style="list-style-type: none"> • Ingestão de frutas e vegetais; • Limitar e evitar o consumo de gorduras saturadas; • Pequenas quantidades de gordura proveniente de abacates, óleos vegetais e oleaginosas; • Grandes quantidades de alimentos ricos em fibra; • Moderação no consumo de alimentos com açúcar. Grupo DC (n=25): <ul style="list-style-type: none"> • Evitar todos os grãos, fruta e hortícolas amiláceos; • Pelo menos 2 chávenas de hortícolas de folha verde e 1 chávena de hortícolas não amiláceos/dia • Fontes de gordura: azeite, óleo de coco, abacate, manteiga, nata, maionese e pequenas quantidades de oleaginosas; • No máximo 4 onças/dia de queijo gordo • Alimentos proteicos sem restrições • Dar atenção a alimentos ricos em sódio, potássio e magnésio. 	No grupo submetido à DC em comparação com o outro ocorreu: <ul style="list-style-type: none"> • Melhoria do estado físico funcional percebido pelos participantes; • Diminuição da vontade de doces, de alimentos ricos em amido e fast-food; • Os participantes submetidos à DC que não estavam a realizar quimioterapia também relataram mais energia nas 12 semanas.

