

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Rafaela Miranda Martins dos Santos

Tatiana Fernandez Otero Bertaglia

**A INFLUÊNCIA DA DIETA CETOGÊNICA NA TERAPIA
DO GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

São Paulo

2018

Rafaela Miranda Martins dos Santos: SPG000282

Tatiana Fernandez Otero Bertaglia: SPGR002505

A INFLUÊNCIA DA DIETA CETOGÊNICA NA TERAPIA DO GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Sandra Castro Poppe, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Santos, Rafaela Miranda Martins dos

A influência da dieta cetogênica na terapia do glioblastoma multiforme /
Rafaela Miranda Martins dos Santos, Tatiana Fernandez Otero Bertaglia.
-- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2018.
40 p.

Orientação de Sandra Castro Poppe

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina
(Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2018.

Rafaela Miranda Martins dos Santos: SPG000282

Tatiana Fernandez Otero Bertaglia: SPGR002505

**A INFLUÊNCIA DA DIETA CETOGENICA NA TERAPIA DO
GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

São Paulo, 15 de outubro de 2018

Prof^a. Dra Sandra Castro Poppe

Professor Examinador

Agradecimentos

Primeiramente gostaríamos de agradecer aos nossos pais, que desde o início nos deram força, apoio e acreditaram no nosso desejo de cursar Biomedicina. Sem este incentivo inicial, nada seria possível.

Aos nossos professores de colégio e do Centro Universitário São Camilo que com paciência e dedicação nos ensinaram não somente a teoria da profissão, mas também a parte humanitária que é necessária. Em especial à nossa professora orientadora, Sandra Castro Poppe, por todo o apoio, paciência e didática em toda a condução do projeto.

Gostaríamos de agradecer também uma à outra por todo o companheirismo, paciência, compreensão e parceria que foram fundamentais ao longo destes últimos meses.

“O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas; é quem faz as verdadeiras perguntas”.

Claude Lévi-Strauss

SUMÁRIO

Agradecimentos.....	5
Lista de Abreviaturas.....	8
Resumo.....	10
Abstract.....	11
1. INTRODUÇÃO.....	12
2.OBJETIVO.....	18
3.MÉTODOS.....	19
4.DESENVOLVIMENTO.....	20
4.1.Tumorigênese.....	20
4.1.1. Glioma.....	21
4.1.2. Glioblastoma.....	21
4.1.3. Metabolismo celular da célula tumoral.....	23
4.2. Dieta Cetogênica.....	27
4.2.1. Metabolismo celular na dieta cetogênica.....	28
4.2.2. Protocolos de dieta.....	30
4.2.3. Potenciais riscos na dieta cetogênica.....	32
4.3. Câncer x Dieta cetogênica.....	33
CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS.....	36

Lista de abreviaturas

AcAc – Acetoacetato

ATP – Adenosina Trifosfato

BHB - β -hidroxibutirato

CO₂ – Dióxido de carbono

DNAmt – DNA mitocondrial

EGFR – Receptor de fator de crescimento epidérmico

FADH₂ – Dinucleótido de flavina e adenina reduzido

FH – Fumarato hidrase

GBM – Glioblastoma Multiforme

HIF1 – Fator de hipóxia induzível 1

HKII – Hexoquinase 2

HMG-CoA-liase – β -hidroximetilglutaril-CoA-liase

IDH2 – Isocitrato desidrogenase 2

IGF-1 – Fator de crescimento 1 semelhante á insulina

KD – Dieta cetogênica

LCT – Triglicerídeos de cadeia longa

LDH-A – Lactato desidrogenase

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

MCT – Triglicerídeos de cadeia média

NADH – Dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido

NF1 – Neurofibromina do tipo 1

O₂ – Gás oxigênio

OMS – Organização Mundial da Saúde

OXPHOS – Fosforilação oxidação

PDGF – Fator de crescimento derivado de plaquetas

PKM2 – Piruvato quinase M2

PTEN – “Phosphatase and tensin homolog”

RM – Ressonância Magnética

ROS – Espécies reativas de oxigênio

RT – Radioterapia

SDH – Succinato desidrogenase

SMAC - Second Mitochondria-derived Activator of Caspase

SNC – Sistema Nervoso Central

TMZ – Temozolomida

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

Resumo

SANTOS, Rafaela Miranda Martins dos; BERTAGLIA, Tatiana Fernandez Otero. **A influência da dieta cetogênica na terapia do glioblastoma multiforme**. 2018. 42f Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

Atualmente, 8,2 milhões de pessoas por ano morrem de câncer no mundo e a estimativa é que este número cresça 70% nas próximas duas décadas. O glioblastoma multiforme pertence à classe dos gliomas e é a forma mais letal entre os cânceres que acometem o cérebro. O objetivo desta revisão bibliográfica é discutir a utilização da dieta cetogênica como uma terapia adjuvante para o tratamento do glioblastoma multiforme, baseando-se nas condições metabólicas específicas das células neoplásicas. A neoplasia é o resultado de mudanças múltiplas no equilíbrio da função celular, fazendo com que as células neoplásicas utilizem preferencialmente a glicólise anaeróbica para suas necessidades metabólicas. Estas células apresentam certa incapacidade de se adaptar a outras fontes para geração de energia. Além disso, as células neoplásicas apresentam o chamado “efeito de Warburg”, que consiste, em resumo, em uma alteração na expressão de proteínas reguladoras da via glicolítica, fazendo com que esta via seja superestimulada em detrimento da fosforilação oxidativa. Sendo assim, as neoplasias apresentam maior dependência da glicose em relação às células saudáveis. Com isso, uma possível proposta para auxiliar no tratamento do glioblastoma multiforme, seria diminuir drasticamente a oferta de glicose no organismo através da utilização da dieta cetogênica. Uma dieta cetogênica é caracterizada por uma alta composição de gordura e muito baixa de carboidratos, resultando na elevação dos corpos cetônicos, que podem ser tóxicos para as células tumorais e apresentar papel importante na proteção das células normais durante a radioterapia ou quimioterapia. Embora os resultados de estudos clínicos que empregam a dieta cetogênica no tratamento do câncer ainda sejam limitados, os resultados obtidos a partir de modelos animais e em humanos até o momento são encorajadores e mostram que a dieta apresenta uma opção viável como terapia complementar para o câncer.

Abstract

SANTOS, Rafaela Miranda Martins dos; BERTAGLIA, Tatiana Fernandez Otero. **The ketogenic diet in glioblastoma multiforme therapy**. 2018. 42f Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

Currently, 8.2 million people die of cancer every year in the world and the expectation is this number grow 70% in the next two decades. Glioblastoma multiforme is the most severe in the class of gliomas and the most lethal form among those that affect the brain. The objective of this literature review is to propose the use of the ketogenic diet as an adjuvant therapy for the treatment of glioblastoma multiforme, based on the specific metabolic conditions of the neoplastic cells. Neoplasia is the result of multiple changes in the balance of cellular function, causing neoplastic cells to preferentially use anaerobic glycolysis for their metabolic needs. These cells have a certain inability to adapt to other sources for energy generation. In addition, neoplastic cells have the so-called "Warburg effect", which consists, in short, of a change in the expression of regulatory proteins of the glycolytic pathway, causing this pathway to be overestimated rather than oxidative phosphorylation. Therefore, the neoplasias present greater dependence of the glucose in relation to the healthy cells. Thus, a possible proposal to assist in the treatment of glioblastoma multiforme would be to decrease the supply of glucose drastically in the body through the use of the ketogenic diet. A ketogenic diet is characterized by a high fat and very low carbohydrate composition, resulting in the elevation of ketone bodies, which may be toxic to tumor cells and play an important role in the protection of normal cells during radiotherapy or chemotherapy. This protection occurs by modulating the 5 Rs of radiotherapy, such as: repair of DNA in normal cells, but not in tumor cells; inhibition of tumor cell replication; redistribution of normal cells into more radioresistant phases of the cell cycle; normalization of tumor vasculature; increasing the intrinsic radioresistance of normal cells through ketone bodies, but decreasing that of tumor cells, aiming at glycolysis. Although the results of clinical researches that employ a ketogenic diet in the cancer treatment are still limited, the results were submitted from animal and human models so far are encouraging and show that the diet presents a viable option as complementary therapy for cancer.

1. INTRODUÇÃO

No mundo 8,2 milhões de pessoas morrem de câncer por ano. No Brasil, foram registradas 189.454 mortes por câncer em 2013 e a estimativa é que este número cresça 70% nas próximas duas décadas. (INCA)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, no ano 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com a doença. O maior efeito desse aumento vai incidir em países de baixa e média renda. (EQUIPE ONCOGUIA, 2015)

O glioblastoma multiforme (GBM) pertence à classe dos gliomas e é a forma mais letal entre os cânceres que acometem o cérebro. (BADRI et al., 2016). A incidência mundial é de 5 casos a cada 100.000 habitantes, causa altas taxas de mortalidade e baixa qualidade de vida (OMURO et al., 2017). O glioblastoma representa de 60 – 70% dos gliomas malignos. (WEN, KESARI, 2009)

As chances de desenvolvimento do câncer aumentam com a idade, principalmente por fatores de risco acumulados durante a vida e diminuição da eficiência do sistema imunológico (ANISIMOV, 2009). A maioria dos casos está associada ao uso de bebidas alcoólicas, a falta da prática de atividade física, obesidade, doenças sexualmente transmissíveis e, principalmente, o tabagismo que representa 20% de todas as mortes causadas por câncer. (NUNES, 2017)

O termo *Neoplasia*, do grego *neo* = novo + *plasis* = formação, engloba um grande conjunto de desordens caracterizadas pelo descontrole da proliferação celular, redução ou perda da diferenciação e autonomia de crescimento. Com isso, as neoplasias podem ser classificadas em benignas ou malignas, dependendo de algumas características próprias (LIMA, 2015). Essas células podem sofrer um fenômeno chamado metástase que visa invadir diferentes tecidos e espalhar-se para outras partes do corpo, sendo essa a principal causa de morte pela doença. (INCA)

A neoplasia é o resultado de mudanças múltiplas no equilíbrio delicado da função celular. A causa fundamental da transformação neoplásica pode estar associada a alterações externas ou internas ao organismo. A maioria dos casos está associada a fatores ambientais, podendo envolver o tabagismo, alcoolismo, hábitos

sexuais, medicamentos, fatores ocupacionais, radiação solar e alimentação. (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2017)

Independentemente da causa, a maioria das células neoplásicas possui um metabolismo de glicose conhecido como o “efeito Warburg”, que diz respeito ao aumento da glicólise anaeróbica, que também é mantida em condições de tensão normal de oxigênio, enquanto que a fosforilação oxidativa é aparentemente reduzida. (KAPELNER; VORSANGER, 2015)

Normalmente as células metabolizam glicose em duas etapas: em primeiro lugar no citosol, a glicose é transformada em piruvato e uma pequena quantidade de adenosina trifosfato (ATP) (glicólise). Em segundo lugar, o piruvato é transportado para as mitocôndrias onde é totalmente oxidado em água e dióxido de carbono no ciclo de Krebs e cadeia respiratória. (KAPELNER; VORSANGER, 2015)

Por outro lado, as células cancerosas convertem a maior quantidade de glicose recebida em lactato. Embora mais rápido, a produção de ATP pela glicólise em anaerobiose é menos eficiente em termos de ATP gerado por unidade de glicose consumida do que a fosforilação oxidativa. A consequência é que as células tumorais requerem uma taxa de glicose anormalmente maior em comparação com uma célula normal. (KAPELNER; VORSANGER, 2015)

Com isso, as células neoplásicas utilizam a glicólise anaeróbica para a produção de energia. Sendo assim, a possibilidade da implementação de uma dieta com baixo teor de carboidratos poderia ser interessante como adjuvante às terapias tradicionais, como a quimioterapia e a radioterapia, uma vez que estas dietas ofereceriam quantidades menores de glicose às células. (KAPELNER; VORSANGER, 2015)

As dietas cetogênicas ganharam interesse substancial como terapia adjuvante no tratamento do câncer, justamente porque as células cancerosas são altamente dependentes da glicose como substrato, confiando na glicólise anaeróbica para o fornecimento de ATP. (AUGUSTIN et al., 2018)

Uma "dieta cetogênica" (KD) é caracterizada por uma alta composição de gordura, moderada de proteína e composição muito baixa de carboidratos, o que vai mimetizar, no organismo, os efeitos fisiológicos observados após os exercícios

físicos intensos sem reposição de glicose ou durante jejuns (SMYL, 2016). Portanto, o termo “dieta cetogênica” geralmente descreve qualquer dieta sob a qual os níveis séricos de β -hidroxibutirato (BHB), acetoacetato (AcAc) e acetona, conhecidos como corpos cetônicos, aumentam além de suas faixas de referência. (KLEMENT; SWEENEY, 2016)

As células cancerosas não têm acesso a compostos não glicolíticos que exigem combustão oxidativa total no ciclo Krebs: os ácidos graxos e corpos cetônicos (KAPELNER; VORSANGER, 2015). As células malignas apresentam várias alterações estruturais e de função mitocondrial, o que acarreta na diminuição da produção de ATP via fosforilação oxidativa (JUNIOR, 2014). Em alguns casos malignos, a produção de ATP cai em 50% em relação às células normais. Esta diminuição é decorrência do prejuízo que a fosforilação oxidativa sofre. (ISRAEL; SCHWARTZ, 2011)

Pode-se dizer que o fator inicial para que a KD viesse a ser utilizada como forma de terapia para doenças surgiu no tempo de Hipócrates, quando longos períodos de jejum eram utilizados como ferramenta em tratamentos para epilepsia. A partir do século 20, então, os jejuns passaram a ser empregados em diversas outras doenças. Posteriormente, a KD começou a ser cada vez mais estudada para que pudesse substituir o antigo protocolo. (ALLEN, 2014)

Nos últimos anos, o número de revisões de especialistas concluindo que KDs possuem efeitos promissores para pacientes com câncer aumentou drasticamente. Foi proposto que os corpos cetônicos poderiam conferir proteção às células normais durante a radioterapia ou quimioterapia, além de serem tóxicos para as células tumorais. (KLEMENT; SWEENEY, 2016)

Os tumores podem apresentar certa resistência ao tratamento radioterápico, que pode ser causada tanto por fatores ambientais quanto por fatores intrínsecos. Os fatores ambientais podem ser exemplificados por uma hipóxia, altos níveis de lactato ou de fatores de crescimento presentes no microambiente onde o tumor se encontra. Já os fatores intrínsecos podem ter relação com as vias de sinalização proliferativas, invasivas e antiapoptóticas ativadas constantemente (KLEMENT; CHAMP, 2014)

A regulação positiva da glicólise nas células tumorais seria o ponto em comum entre todos estes fatores, que causa um aumento no influxo de glicose e, assim, faz com que uma quantidade excessiva de lactato seja produzida, independente da tensão parcial de oxigênio presente naquele microambiente (KLEMENT; CHAMP, 2014).

A dieta cetogênica, assim como a restrição calórica, atua nos chamados 5Rs da RT, sendo eles: Reparo, Repopulação, Reoxigenação, Redistribuição e Radiosensibilidade intrínseca. Ela apresenta a função de reparar danos subletais que o DNA das células normais sofre durante a radioterapia, diminui a expressão do fator de crescimento IGF-1, organiza uma redistribuição de células normais no ciclo celular, potencialmente protegendo-as de danos subsequentes ao DNA (KLEMENT; CHAMP, 2014).

A restrição calórica pode atuar em vários mecanismos de reparo do DNA em tecidos normais, incluindo os mecanismos conhecidos como junção de extremidade não homóloga e reparo de recombinação homóloga, que são essenciais para o reparo da dupla fita induzido pela RT. A resistência diferencial ao estresse entre células normais e cancerosas a drogas quimioterápicas parece ser mediada pela diminuição dos níveis de glicose e IGF-1, portanto, acredita-se que a KD poderia alcançar efeitos similares. (KLEMENTE; CHAMP, 2014)

A restrição de carboidratos organiza uma redistribuição de células normais no ciclo celular, potencialmente protegendo-as de danos subsequentes ao DNA, como a RT. A situação nas células tumorais parece bastante contrária. Nestas, a KD parece promover a progressão do ciclo celular, o acúmulo de fase M e o gasto energético, tornando, assim, as células sinteticamente vulneráveis à combinação de restrição nutricional com RT ou quimioterapia. (KLEMENT; CHAMP, 2014)

Um dos grandes desafios para a RT é a presença de áreas hipóxicas dentro de tumores sólidos. A falta de moléculas de oxigênio nessas regiões inibe a formação de H_2O_2 a partir de OH^- , diminuindo assim a frequência e a gravidade dos danos ao DNA. A vasculatura anormal presente nas áreas tumorais é causada por um excesso de sinalização pró-angiogênica, principalmente devido ao fator de crescimento endotelial vascular 2 (VEGF). A KD atuaria na regulação negativa do

VEGF, normalizando a vasculatura e diminuindo as áreas de hipóxia. (KLEMENT, CHAMP, 2014)

Além disso, pode-se supor que os corpos cetônicos consigam atenuar o estresse oxidativo adicional nas células saudáveis, mas não nas células tumorais, as quais não são incapazes de metabolizá-los. Por fim, a oxidação dos corpos cetônicos no tecido periférico diminui a relação $\text{NADP}^+ / \text{NADPH}$, o que aumenta a quantidade de glutathione reduzida disponível para a eliminação de peróxido de hidrogênio, sendo esta uma propriedade antioxidante dos corpos cetônicos que não beneficiaria as células tumorais, já que estas não possuem as enzimas necessárias para metabolizá-lo também (KLEMENT; CHAMP, 2014).

Um estudo mostrou que após seis meses de dieta, crianças com epilepsia não apresentaram nenhuma evidência de efeito colateral causado pela KD, sendo eles cognitivos ou de adaptação social. Sendo assim, o uso da dieta vem sendo cada vez mais estudado para tratamento de diferentes doenças, incluindo: obesidade, defeitos no transporte da glicose, desordens metabólicas congênitas, esclerose lateral amiotrófica, ovário policístico, diabetes mellitus do tipo II e em doenças neurodegenerativas como o Alzheimer e Parkinson. (ALLEN et al., 2014)

Além disso, esses atributos da KD levaram a sua possível utilização no tratamento de uma série de doenças metabólicas, incluindo vários tipos de doenças malignas. Embora os resultados de estudos clínicos que empregam KD no tratamento do câncer ainda sejam limitados, os resultados obtidos a partir de modelos animais são encorajadores e mostram que a KD apresenta uma opção viável como terapia complementar para o câncer. (SYML, 2016)

Apesar dos resultados encorajadores, a utilização da KD leva a alguns efeitos colaterais em curto prazo como letargia, náuseas e vômitos, principalmente em crianças. E efeitos a longo prazo, como alta taxa de colesterol, anemia, acidose metabólica e deficiência em alguns minerais, como o ferro, selenio e zinco e minerais ósseos. Através de estudos também foi observado o desenvolvimento de cálculos renais. (ALLEN, 2014)

Porém, alguns desses efeitos colaterais podem ser controlados com o uso de suplementação de vitaminas e minerais, como o ferro, para anemia e o potássio para diminuir os riscos de cálculos renais, uma vez que, a ingestão de micronutrientes na KD fica comprometida. (ALLEN, 2014)

Embora tenhamos evoluído consideravelmente na compreensão sobre a fisiopatologia e tratamento do câncer, ainda temos muito que entender sobre esta condição multifatorial e profundamente complexa de implicações importantes para a sociedade moderna.

2. OBJETIVO

Analisar e discutir as informações mais recentes sobre a utilização da dieta cetogênica como terapia complementar no tratamento de células neoplásicas de glioblastomas multiformes.

3. MÉTODOS

Foi realizada busca de artigos em bases de dados como Google Acadêmico e Lilacs, na revista eletrônica Scielo e em livros, utilizando palavras-chave como: *Dieta cetogênica, câncer, glioblastoma, tratamento*.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1. Tumorigênese

O termo câncer é utilizado para doenças em diversas partes do organismo caracterizadas pelo aumento desordenado da quantidade de células. Essas células podem sofrer um fenômeno chamado metástase, que visa invadir os tecidos e espalhar-se para outras partes do corpo, sendo essa a principal causa de morte pela doença. (NUNES, 2017)

O processo de formação do câncer é chamado de carcinogênese, no qual a célula passa por vários estágios até que ocorra a formação do tumor. (ALMEIDA, 2005)

O primeiro estágio é chamado de iniciação, no qual, a célula sofre influência de agentes externos, provocando alterações genéticas como, ativação de protooncogênes e/ou inativação de genes supressores de tumor. (NUNES, 2017)

Seguindo para o estágio de promoção, as células que possuem alguma alteração genética sofrem ação de agentes cancerígenos, chamados de oncopromotores (ALMEIDA, 2005), que reduz o período de latência para a formação de tumor. Além disso, ocorre um aumento de risco de conversão maligna devido ao grande número de células iniciadas. (NUNES, 2017)

Por fim, o estágio de progressão é irreversível, caracterizado pela multiplicação celular descontrolada, podendo resultar em metástases. (ALMEIDA, 2005)

O número de células é utilizado para caracterizar as fases da carcinogênese, quando se tem um aumento do número de células com aspectos microscópicos normais, é denominado hiperplasia. Já quando as células são consideradas anormais, é chamado de displasia. Ambas as alterações celulares podem ou não resultar no desenvolvimento tumoral. (NUNES, 2017)

O câncer é classificado de acordo com a célula de origem, dentre todos os tipos, falaremos a respeito das células da glia, que originam os gliomas. (ALMEIDA, 2005)

4.1.1. Glioma

Os gliomas apresentam alta taxa de malignidade e pertencem à classe de tumores que ocorrem no Sistema Nervoso Central (ZHANG et al., 2015), originam-se de células cerebrais e da medula espinhal. (ALMEIDA, 2005)

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de gliomas malignos são, exposição a radiação ionizante e síndromes genéticas. É caracterizado por dores de cabeça frequentes, dificuldades cognitivas e mudanças de humor, podendo ser facilmente confundidas com alterações psicológicas, justificando o mal prognóstico. Além desses sintomas, pacientes podem apresentar derrames cerebrais, dificuldade na fala, delírios e tonturas. (OMURO et al., 2017)

O tratamento consiste em quimioterapia, radioterapia e cirurgia, na qual continua sendo o padrão ouro no tratamento da maioria dos tipos de gliomas (NUNES, 2017). Porém por tratar-se de tumores altamente invasivos torna-se muito difícil a retirada total do tumor por este procedimento. (LOUIS et al., 2007)

4.1.2. Glioblastoma

O glioblastoma multiforme (GBM) pode ser classificado em três subgrupos, os quais apresentam vias de sinalização específicas (VERHAAK et al., 2010). Proneural que está relacionado com a sinalização anormal do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). O clássico, que possui amplificação sinal do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR), e por fim, o subgrupo mesenquimal associado com a perda da função de neurofibromina do tipo 1 (NF1). (LEDER et al., 2014)

Além da classificação por subgrupos, o GBM pode ser classificado como primário ou secundário de acordo com alterações genéticas e moleculares. (HAQUE et al., 2011)

O GBM primário possui rápido desenvolvimento e história clínica curta, já o secundário, que responsável pela maioria dos casos com história clínica longa. Em ambos os casos, as alterações genéticas que podem ocorrer são perda de heterozigose do braço longo do cromossomo 10 (LOH 10q), amplificação de EGFR, deleção homozigótica da proteína supressora de tumor (p16INK4a), mutação no gene que codifica o ciclo celular (Tp53) e na proteína “phosphatase and tensin

homolog” (PTEN). O que difere entre GBM primário e secundário seria a frequência com que cada uma dessas alterações ocorre. (LOUIS et al., 2007)

Por fim, é classificado também de acordo com a OMS, em diferentes graus, levando em conta a agressividade, o GBM é classificado como tumor de grau IV. (OMURO et al., 2017)

O GBM possui alta agressividade e resistência a tratamentos com radiação e a fármacos (LUO et al., 2015). É caracterizado histologicamente por células pleomórficas, alta atividade mitótica, além de proliferação vascular e necrose. Apesar da sua capacidade difusa e infiltrativa, esse câncer não é metastático para outras partes do corpo além do sistema nervoso central (SNC). (OMURO et al., 2017)

Este tipo de tumor pode se manifestar em qualquer idade, porém há maior incidência entre as idades de 45 e 75 anos sendo mais comum em homens de cor branca (OMURO et al., 2017). Está relacionado ao tabagismo e uso crônico de álcool, além de possuir uma relação viral. (INCA)

Entre os sintomas podem ser específicos ou inespecíficos, dependendo da localização do tumor. Se for intracraniano, são observados paresias, afasias e déficits visuais, além de convulsões e hemorragias. Os sintomas não específicos mais comuns são náuseas, vômito e cefaleias. (OLIVEIRA et al., 2009)

Um estudo sobre o tratamento mostrou que a dessecção cirúrgica e radioterapia combinada com temozolomida (TMZ), agente alquilante de DNA, aumentam a sobrevida do paciente (OMURO et al., 2017). Porém, esses tratamentos podem criar condições para crescimento e sobrevivência do tumor. (MAROON et al, 2015)

Outros trabalhos mostraram que as necessidades das células tumorais são diferentes das células saudáveis. As diferenças metabólicas mais importantes estão relacionadas ao metabolismo da glicose e produção de energia, como já explicado.

Baseado nesses estudos, foi proposto a implementação de terapias que restringem as células da glicose, chamadas de KD, as quais são usadas atualmente como adjuvantes no tratamento do GBM. (MAROON et al, 2015)

4.1.3 Metabolismo celular da célula tumoral

As mitocôndrias são organelas fundamentais na sobrevivência e morte celular, fornecendo cerca de 80% da energia de que a célula necessita. Estão localizadas no interior da célula, exercendo a função de síntese de ATP através do processo de fosforilação oxidativa (OXPHOS) para produção de energia, no qual gera também as espécies reativas de oxigênio (ROS). (GUIMARAES, 2008)

Sua participação na morte celular está relacionada com o controle da via intrínseca da apoptose através da liberação de fatores pró-apoptóticos, como citocromo c e Second Mitochondria-derived Activator of Caspase (SMAC). (SILVA, 2016)

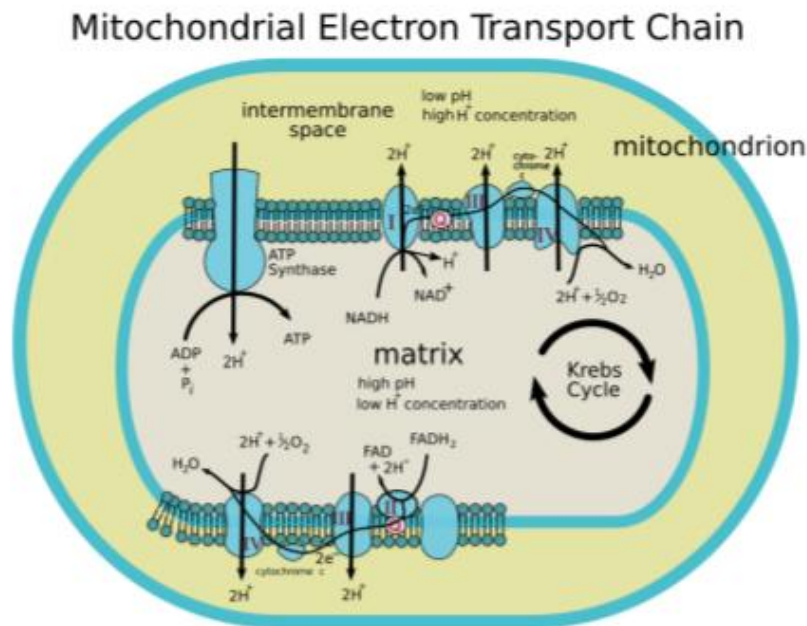
As células saudáveis produzem energia metabólica, preferencialmente a partir da glicose, em quatro etapas bioquímicas importantes, glicólise, a formação do acetil-CoA, o ciclo de Krebs (ciclo do ácido cítrico) e a cadeia transportadora de elétrons, onde ocorre a fosforilação oxidativa. (MOREIRA, 2013)

A glicólise representa a conversão da glicose para piruvato (VIDALI et al, 2015), processo esse que ocorre no citosol celular (MOREIRA, 2013). O piruvato será lançado na mitocôndria, na presença de oxigênio (O_2), onde será convertido à acetil-CoA, que então será oxidado no ciclo de Krebs. Na ausência de O_2 , o piruvato permanece no citosol e será convertido à lactato. (ALLEN et al., 2014)

O ciclo de Krebs é responsável pela oxidação completa do acetil-Coa, a partir de reações catalisadas por descarboxilases e desidrogenases, resultando na formação de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido (NADH) e dinucleotídeo de flavina e adenina reduzido ($FADH_2$), além de ATP e dióxido de carbono (CO_2). (GUIMARÃES, 2008)

O NADH e $FADH_2$ são oxidados por uma cadeia de transporte de elétrons por quatro complexos proteicos (denominados complexo I, II, III e IV) para formação do gradiente de prótons, o qual é utilizado pelo complexo V (ATP sintase) para sintetizar ATP a partir da via oxidativa (VIDALI et al, 2015). Resultando na formação de ATP e na oxidação completa da glicose (MOREIRA, 2013), como representado na figura 1 abaixo.

Figura 1: Cadeia respiratória mitocondrial



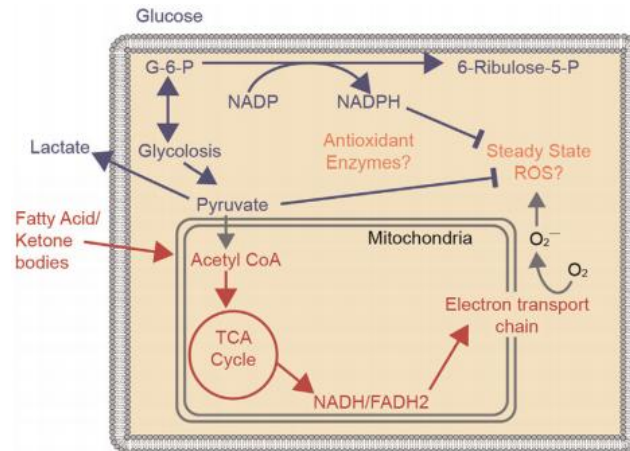
Fonte: Guimarães, 2008 - Geração de energia através da oxidação do hidrogênio fornecido pelo NADH e $FADH_2$, derivados dos carboidratos (ciclo dos ácidos tricíclicos) e gorduras (β -oxidação) da dieta, em associação ao oxigênio, produzindo ATP.

Na década de 60, foi descoberto que as mitocôndrias possuem um DNA próprio, quem tem como função controlar os complexos da cadeia respiratória e são suscetíveis a danos oxidativos, podendo acarretar em mutações. Alterações no DNA mitocondrial (DNAm), como, amplificação, deleção, depleção e mutação podem acontecer em neoplasias. (CORREIA, 2010)

Os danos oxidativos podem induzir mutações no DNAm, comprometendo o processo de OXPHOS, o que conseqüentemente vai aumentar a produção de ROS (SILVA, 2016), que afetam tanto a iniciação quanto a promoção das células neoplásicas, podendo aumentar a tumorigênese por ativar vias de sinalização da proliferação celular, angiogênese e metástase. (CORREIA, 2010)

As células tumorais aparentam apresentar um aumento nas mutações mitocondriais, bem como, alterações na expressão de suas proteínas, fazendo com que ocorra um aumento da quantidade de espécies reativas de oxigênio (ROS) durante a respiração mitocondrial (ALLEN et al., 2014), como representado abaixo, na figura 2.

Figura 2: Respiração celular das células tumorais



Fonte: Allen et al., 2014 - As células tumorais aparentam apresentar um aumento nas mutações mitocondriais, bem como, alterações na expressão de suas proteínas, fazendo com que, ocorra um aumento da quantidade de espécies reativas de oxigênio (ROS) durante a respiração mitocondrial.

Enquanto as células saudáveis são capazes de se adaptarem à utilização de corpos cetônicos em um cenário de restrição, os tumores são mais resistentes à adaptação e apresentam maior dependência de glicose para seu funcionamento e desenvolvimento. (ARTZI et al., 2016)

Segundo a constatação de Otto Warburg, o câncer é uma doença metabólica causada pelo mau funcionamento mitocondrial (SCHWARTZ, 2017), apresentando uma elevada taxa de glicólise, aumento da produção de ácido láctico e do glicerol, redução na oxidação do piruvato e *turnover* dos ácidos graxos, acompanhado pela redução na oxidação dos mesmos e aumento da atividade da via das pentoses-fosfato. (GUIMARAES, 2008)

Diferente das células normais, onde a maior parte do ATP obtido é proveniente da fosforilação oxidativa mitocondrial, em células neoplásicas o ATP é proveniente majoritariamente da glicólise, mesmo na presença de oxigênio molecular, efeito esse, chamado de “efeito Warburg”. (RUAS, 2015)

O efeito Warburg pode ser explicado a partir de mutações em proteínas responsáveis pela regulação da via glicolítica e mutações genéticas que afetam o funcionamento de enzimas do ciclo do ácido cítrico como a isocitrato desidrogenase 2 (IDH2), fumarato hidrase (FH) e a succinato desidrogenase (SDH), levando a uma

desregulação no metabolismo oxidativo da glicose em células tumorais. (RUAS, 2015)

Há também fatores presentes no processo de tumorigênese, como o c-MYC que leva à indução da proliferação celular e o fator de hipóxia induzível 1 (HIF1) está envolvido na adaptação de células quando estas se encontram hipóxia, levando à ativação da glicólise. Ambos aumentam a expressão de enzimas que irão favorecer a ocorrência da glicólise, como piruvato quinase M2 (PKM2), lactato desidrogenase (LDH-A), e hexoquinase 2 (HKII). (RUAS, 2015)

As consequências deste decréscimo de função mitocondrial podem ser a secreção de ácido láctico e a ativação da via das Pentoses. Outra possível consequência seria a ativação da glutaminólise, necessária para a síntese dos ácidos nucleicos. (SCHWARTZ, 2017)

O aumento das ROS afeta tanto a iniciação quanto a promoção das células neoplásicas, podendo aumentar a tumorigênese por ativar vias de sinalização da proliferação celular, angiogênese e metástase. (CORREIA, 2010)

A ativação da Via das Pentoses resulta de um aumento na absorção de glicose com um desvio para a via das pentoses-fosfato ao nível da piruvato desidrogenase e/ou da piruvato-quinase (ALFAROUK et al., 2014). Este aumento do fluxo na Via das Pentoses resulta em um crescimento do anabolismo devido ao aumento da síntese de NADPH que desempenha um papel importante na relação NADPH / NADP⁺, que determina o estado redox da célula pela retirada de ROS, evitando, assim, a morte celular; e ainda na produção de ribose-5-fosfato, necessária para a síntese dos ácidos nucleicos. (HEIDEN; CANTLEY; THOMPSON, 2009)

Outra consequência para a deficiência mitocondrial é a alcalose intracelular. Os tumores apresentam um gradiente de pH aumentado, superior ao pH extracelular. Esse gradiente possibilita a progressão do câncer através da promoção da proliferação, escape da apoptose, adaptação metabólica, migração e invasão. (HARGUINDEY et al., 2005)

Nas células saudáveis, o pH intracelular varia entre 6.8 e 7.3 durante o ciclo celular. Esta variação ocorre devido ao desenovelamento das histonas, ativação da

RNA e DNA polimerase e a recompactação do DNA antes que a mitose aconteça. (MOREIRA, 2016)

Entretanto, estudos mostram que a variação do pH intracelular de células tumorais durante seu ciclo é de 7.2 e 7.5. O que pode sugerir uma diminuição na fosforilação oxidativa resultando em um decréscimo na produção de dióxido de carbono, que reage com a água para a formação de ácido carbônico. Essa alcalinização do pH pode estar associada à estimulação da transformação celular, divisão celular e resistência à quimioterapias utilizadas para o tratamento. (ALFAROUK et al., 2015)

4.2. Dieta cetogênica

O primeiro passo para o surgimento da KD foi há cerca de 100 anos, quando Woodyatt constatou que BHB, AcAc e acetona podiam ser identificados no organismo tanto após períodos de inanição quanto após a ingestão de uma dieta contendo uma proporção muito baixa de carboidratos e uma proporção muito alta de gordura. (WHELESS, 2004)

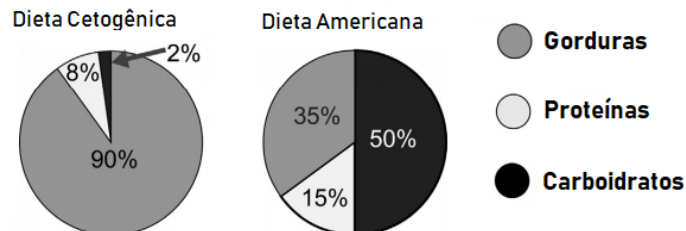
Longos períodos de jejum já eram utilizados para o tratamento da epilepsia e, após a descoberta de Woodyatt, o Dr. Wilder, propôs que os benefícios do jejum poderiam ser obtidos se a cetogênese ocorresse de outras formas. Seria possível, então, provocar a produção dos corpos cetônicos através da utilização de uma dieta rica em gordura e pobres em carboidrato, que ele denominou *dieta cetogênica*. Wilder sugeriu, ainda, que a dieta deveria ser tão efetiva quanto o jejum e poderia ser mantida por um período mais longo, compensando a desvantagens apresentadas pelo jejum prolongado. (WHELESS, 2004)

Baseados em experimentos clínicos, a dieta ressurge nos Estados Unidos na década de 1990 como uma alternativa aceitável para pacientes epiléticos que não respondiam a drogas anti-convulsivas. (ALLEN et al., 2014)

A KD é uma dieta com alto teor de gordura, moderado teor de proteína e baixo teor de carboidratos (BRANCO et al, 2016). Essa dieta consiste em 65 – 90% de alimentos ricos em gordura, como: manteiga, maionese e óleos, além de quantidades suficientes de carnes e ovo para garantir um suprimento protéico adequado, porém porções pequenas de alimentos ricos em carboidrato (NEAL,

2014). A diferença entre a composição calórica da KD e da dieta ocidental está representada na figura 3 abaixo.

Figura 3: Composição calórica das dietas Cetogênica e Americana



Fonte: Allen et al., 2014 - Comparação da composição calórica entre as dietas Cetogênica e Americana, em que o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos recomenda que a ingestão de carboidratos represente de 45 a 65% das calorias ingeridas ao longo do dia por um indivíduo.

A implementação da KD resulta em um metabolismo limitado do carboidrato e proteína, aumentando o metabolismo de gorduras (BRANCO et al, 2016), promovendo uma mimetização do estado de jejum a longo prazo, por aumentar o número de corpos cetônicos circulantes (KLEMENT, 2017) no qual promove a mudança do uso da glicose por ácidos graxos como principal fonte de energia. (KLEMENT, 2016)

4.2.1 Metabolismo celular na dieta cetogênica

Na dieta americana, que também pode ser chamada de dieta ocidental, as células saudáveis produzem energia metabólica, preferencialmente a partir da glicose, em quatro etapas bioquímicas importantes, glicólise, a formação do acetil-CoA, o ciclo de Krebs (ciclo do ácido cítrico) e a cadeia transportadora de elétrons, onde ocorre a fosforilação oxidativa. (MOREIRA, 2013)

Já na KD, os principais produtos gerados para a produção de energia serão os corpos cetônicos. Estes são gerados principalmente pela oxidação de ácidos graxos, processo chamado de cetogênese, que ocorre na matriz mitocondrial de células hepáticas e posteriormente são exportados através da circulação sanguínea para outros órgãos para cobrir as demandas de energia das células em todo o corpo. (VIDALI et al, 2015)

Fonte: Nelson; Cox, 2014 - O D- β -hidroxibutirato, sintetizado no fígado é transportado para outros tecidos através da corrente sanguínea. Nos tecidos, ele é convertido em acetil-CoA em três etapas. O acetoacetato é o primeiro composto a ser formado, que será ativado pela coenzima A proveniente do succinil-CoA e clivado pela tiolase. O acetil-CoA formado será a fonte para geração de energia.

O β -hidroxibutirato e o acetoacetato são transportados para tecidos extra-hepáticos, principalmente para os músculos esqueléticos e para o cérebro, que embora utilize a glicose como principal fonte de energia, também tem a capacidade de consumir os corpos cetônicos em situações onde a glicose não esteja disponível (NELSON; COX, 2014), conforme figura 4.

4.2.2 Protocolos de dieta

Existem quatro possíveis protocolos para as dietas cetogênicas clássicas, que são baseados na ingestão de triglicerídeos de cadeia longa (LCT) – cadeias que possuem de 16 a 20 átomos de carbono -, sendo eles classificados pela proporção entre as porções de gordura em relação às porções de proteína e carboidratos que devem ser ingeridas. Tais protocolos podem ser então de 4:1, 3:1, 2:1 e até 1:1. Além disso, ao longo dos anos, outra forma de KD surgiu baseada no consumo de cadeias médias de triglicerídeos (MCT), para que as restrições anteriormente presentes fossem amenizadas. (BRANCO et al., 2016)

Na tabela 1, é possível observar como se calculam as unidades calóricas de cada protocolo. No protocolo 4:1, por exemplo, são usadas 4 gramas de gordura para cada grama da soma de proteínas e carboidratos. As gorduras fornecem 9 calorias por grama ($9 \times 4 = 36$) e as proteínas e carboidratos cada um 4 calorias por grama ($4 \times 1 = 4$). A unidade calórica de uma dieta 4:1 tem $36 + 4 = 40$ calorias. (INUZUKA-NAKAHARADA, 2008)

Tabela 1: Cálculos de unidades calóricas em casa protocolo de dieta

Proporção	Gorduras	Calorias	Proteínas + Carboidratos	Calorias	Calorias por unidade calórica
2 : 1	2g×9kcal/g	18	1g×4kcal/g	4	18+4=22
3 : 1	3g×9kcal/g	27	1g×4kcal/g	4	27+4=31
4 : 1	4g×9kcal/g	36	1g×4kcal/g	4	36+4=40
5 : 1	5g×9kcal/g	45	1g×4kcal/g	4	45+4=49

Fonte: Inuzuka-Nakaharada, 2008

Os protocolos mais eficazes neste caso seriam os de 4:1 e 3:1, onde a ingestão de gordura pode atingir até 90% das calorias diárias do indivíduo. (ALLEN, 2014)

A principal vantagem das MCTs - cadeias que apresentam de 8 a 10 átomos de carbono (conhecidos como ácido octanóico e decanóico, respectivamente) - é que são mais eficientemente absorvidas e rapidamente transportadas ao fígado pela albumina. Após a absorção hepática, são prontamente metabolizadas pelas mitocôndrias e, após a β -oxidação são convertidas em corpos cetônicos. Enquanto as LCTs precisam ser incorporadas aos quilomicrons e transportadas através do ducto torácico para a circulação sanguínea, além de precisarem da carnitina como transportadora para entrar nas mitocôndrias e então passarem pelo ciclo de β -oxidação. (BRANCO et al., 2016)

No intestino as MCTs são hidrolisadas em cadeias médias de ácidos graxos, que posteriormente são absorvidas e transportadas para o fígado, para a geração dos corpos cetônicos. Estes corpos cetônicos serão, então, distribuídos através da corrente sanguínea até que cheguem ao cérebro, onde serão utilizados para produção de energia na falta de glicose pelos neurônios e astrócitos. (AUGUSTIN et al., 2018)

Sendo assim, em comparação com as MCTs, o metabolismo das LCTs é um processo mais lento, que requer mais gasto de energia para acontecer. Portanto, uma quantidade menor de gordura total é necessária nas dietas de MCTs para que o nível desejado de cetose seja atingido. Além disso, um aumento na palatabilidade

pode ser alcançado devido ao maior conteúdo de proteínas e carboidratos presentes nas refeições. (BRANCO et al., 2016)

4.2.3 Potenciais riscos da dieta cetogênica

Os efeitos colaterais causados pela KD podem ser agudos ou crônicos, como representados na figura 5 abaixo. Entre os agudos, são normalmente observados náusea, vômito e letargia, principalmente em crianças, que podem apresentar também hipoglicemia (ALLEN et al., 2014). Já nos adultos, dores de cabeça, halitose, fraqueza, diarreia, câibras musculares e erupções cutâneas podem estar presentes. (YANCY JUNIOR et al., 2004)

Figura 5: Potenciais riscos na dieta cetogênica



Fonte: Allen et al., 2014.

Além disso, os efeitos colaterais crônicos podem incluir aumento da taxa de colesterol e deficiência de minerais como selênio, zinco e cobre em pacientes que seguirem a dieta por mais de um ano (HAYASHI et al., 2013). A hipovitaminose também pode ocorrer devido à baixa diversidade de alimentos permitidos, havendo, assim, a necessidade da suplementação, tanto de minérios quanto de vitaminas. (ALLEN et al., 2014)

Danos renais devido à excreção de metabolitos nitrogenados são possíveis, embora nenhum evento adverso sério tenha sido relatado com o constante consumo

da dieta (WESTERTERP-PLANTENGA et al., 2009). Um exemplo dos possíveis danos é o aparecimento de pedras no rim, observada em um único participante de um estudo com setenta e duas pessoas analisadas (YANCY JUNIOR et al., 2010). Para que estes danos sejam prevenidos, pode-se incluir e ingestão de citrato de potássio, capaz de solubilizar o cálcio – possível componente dos cálculos renais - e aumentar o pH da urina, fazendo com que os cristais de ácido úrico – outro possível componente dos cálculos - sejam dissolvidos. (SAMPATH et al., 2007)

A maioria dos efeitos colaterais crônicos foi observada, em crianças, após um ano de ingestão da dieta e pode incluir hipertrigliceridemia, diminuição do fator de crescimento 1 insulin-like (IGF-1) e perda de componentes minerais ósseos. (BERGQVIST et al., 2008)

Já em adultos, estudos apresentam menos eventos adversos e mais brandos. Os únicos efeitos apresentados em um estudo com duração de seis meses foram um aumento da lipoproteína de baixa densidade do colesterol (LDL), inquietação e tremores. (YANCY JUNIOR et al. 2004)

Por fim, em pacientes diabéticos, o aumento da dosagem de corpos cetônicos circulantes, efeito colateral mais esperado pela longa ingestão da dieta, pode representar um risco grave pela maior probabilidade de desenvolverem uma cetoacidose, que não representa um risco sério em pessoas que não apresentam tal enfermidade, mas que deve ser monitorado. (ALLEN et al., 2014)

4.3. Câncer x Dieta Cetogênica

O primeiro relato sobre a utilização da KD como adjuvante no tratamento do glioblastoma multiforme aconteceu em 2010, quando Zuccoli et al submeteram um paciente a um jejum terapêutico apenas com água e uma KD restrita seguindo o protocolo 4:1 (gordura: carboidrato + proteína) com cerca de 600 quilocalorias por dia.

Após dois meses de tratamento, o paciente apresentou uma redução no peso corporal de 20% e nenhum tecido tumoral cerebral foi detectado utilizando imagens FDG-PET ou ressonância magnética (RM). E para sustentar a hipótese de que a KD de fato auxilia no tratamento do tumor, após 10 semanas de suspensão da dieta uma nova RM evidenciou a recorrência da doença. (ZUCCOLI et al., 2010)

Safdie et al., em 2012, através de experimentos com as linhagens U251, LN229 e A172 de glioblastomas multiformes humanos conseguiram comprovar que a restrição de glicose sensibiliza o tumor ao tratamento quimioterápico com Temozolomida *in vitro*. Além de constatarem que esta restrição era capaz de aumentar a eficácia da quimio e da radioterapia em modelos de gliomas subcutâneos e gliomas intracraniais.

Outros resultados obtidos por Lussier et al., em 2016, também se mostraram satisfatórios para validar a utilização da KD como coadjuvante no tratamento do glioblastoma multiforme. Foi comprovado que a drástica redução de glicose presente no microambiente do tumor atenuaria a imunossupressão e, inclusive, estimularia a resposta Th1 contra o tumor.

Outro estudo realizado por Champ et al. em 2014 com 54 participantes, onde 6 deles fizeram uso da dieta como único método de tratamento, ou seja, nenhum deles estava realizando quimio ou radioterapia. Os resultados obtidos foram promissores. Nenhum dos participantes apresentou episódios de hipoglicemia durante o uso da dieta e foram observados apenas leves efeitos colaterais, como constipação logo no início do tratamento. Até o final do estudo, 2 destes participantes faleceram e 4 permaneceram vivos, pelo menos até os 14 meses após o término do acompanhamento. Os autores concluíram que, embora o experimento tenha sido realizado utilizando apenas a dieta como forma de tratamento, o uso da mesma se apresentou seguro e eficaz, portanto, se combinada com outras formas, as expectativas passam a ser ainda mais promissoras.

Por fim, outro relato de Abdelwahab et al., de 2012, com camundongos, revelou, através de bioluminescência, que 9 em 11 animais tratados com a associação de KD mais radioterapia tiveram redução das células tumorais a níveis abaixo dos detectáveis. A alimentação dos animais foi trocada para seguir a dieta padrão após 101 dias da introdução da KD e não houve sinais de reincidência do tumor mesmo após 200 dias da troca.

CONCLUSÃO

O glioblastoma multiforme representa 60 – 70% dos gliomas, é uma das formas mais letais de cânceres cerebral existentes e possui alta taxa de mortalidade com baixa qualidade de vida.

O tratamento mais comum para doença é a ressecção cirúrgica associada a radioterapia, a qual não apresenta um significativo aumento da sobrevida, sendo então introduzido uma quimioterapia adjuvante com temozolomida via oral, que mostrou melhores resultados em relação ao aumento da sobrevida dos pacientes em até 12 meses, porém desencadeia uma quimioresistência por ser um agente alquilante, além de apresentar um alto custo e não está disponível no Sistema Único de Saúde.

Estudos recentes têm mostrado que uma terapia adjuvante relacionada à nutrição pode ser promissora, como a KD, que já é utilizada no tratamento de outras doenças, como, a epilepsia por exemplo.

Além de possuir menor custo, a dieta não causa danos às células saudáveis, preservando-as, diferente do tratamento quimioterápico, que por ser um agente alquilante, atua na metilação do DNA nuclear e interrupção do ciclo celular, trazendo danos para qualquer célula, seja neoplásica ou não.

Apesar dos pontos positivos do uso da dieta, a mesma possui efeitos colaterais que podem ser limitantes para alguns pacientes, como náuseas, vômito, letargia, até efeitos mais sérios como cetoacidose e danos renais.

Essa nova proposta terapêutica continua sendo estudada para que possa ser melhor compreendida e introduzida na rotina de pacientes com GBM, com o objetivo de um aumento da sobrevida dos pacientes além de melhor qualidade de vida

REFERÊNCIAS

ABDELWAHAB, Mohammed G. et al. The Ketogenic Diet Is an Effective Adjuvant to Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Glioma. **Plos One**. Phoenix, p. 1-23. 01 maio 2012. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0036197>>. Acesso em: 25 set. 2018

ALFAROUK, Khalid O. et al. Glycolysis, tumor metabolism, cancer growth and dissemination. A new pH-based etiopathogenic perspective and therapeutic approach to an old cancer question. **Oncoscience**, [s.l.], v. 1, p.777-802, 18 dez. 2014. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/oncoscience.109>.

ALLEN, B. G., Bhatia, S. K., Anderson, C. M., Eichenberger-Gilmore, J. M., Sibenaller, Z. A., Mapuskar, K. A., ... Fath, M. A. (2014). Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biology*, 2, 963–970. <http://doi.org/10.1016/j.redox.2014.08.002>

ALMEIDA, Vera et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o dna: uma introdução. **Quim. Nova**, Vol. 28, No. 1, 118-129, 2005

ANISIMOV, Vladimir. Carcinogenesis and aging 20 years after: Escaping horizon. **Mechanisms of Ageing and Development**. Irlanda, fevereiro 2008.

ARTZI, Moran et al. Changes in cerebral metabolism during ketogenic diet in patients with primary brain tumors: 1H-MRS study. **Journal Of Neuro-oncology**, [s.l.], v. 132, n. 2, p.267-275, 10 jan. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-016-2364-x>.

AUGUSTIN, Katrin et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorder. **The Lancet**. London, p. 84-93. jan. 2018.

BADRI, H. et al. Optimization of radiation dosing schedules for proneural glioblastoma. **Mathematical Biology**. Berlin, june 2015.

BERGQVIST, AG Christina et al. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 88, n. 6, p.1678-1684, 1 dez. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.26099>.

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

CHAMP, Colin E. et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. **Journal Of Neuro-oncology**, [s.l.], v. 117, n. 1, p.125-131, 19 jan. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-014-1362-0>

CORREIA, Renata. Alterações Metabólicas e o papel da mitocôndria no processo de tumorigenese de astrocinomas humanos. **Faculdade de Medicina de São Paulo**. 2010.

EQUIPE ONCOGUIA. **Estimativas de Câncer no Mundo**. 2015. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estimativas-no-mundo/1706/1/>>. Acesso em: 14 dez. 2017.

GUIMARÃES, Susana Maria de Melo Pereira. Mutações somáticas do DNA mitocondrial nas células oncocíticas de tumores de Warthin células oncocíticas de tumores de Warthin Comparação com tumores de células de Hürthle da tireóide - **MESTRADO EM MEDICINA E ONCOLOGIA MOLECULAR FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO**. Porto 2008.

HAQUE, A.; BANIK, N. L.; RAY, S. K. Molecular alteration in glioblastoma: potential targets for immunotherapy. **Progress in Molecular Biology Translational Science**, v. 98, p. 187-234, 2011.

HARGUINDEY, Salvador et al. The role of pH dynamics and the Na⁺/H⁺ antiporter in the etiopathogenesis and treatment of cancer. Two faces of the same coin—one single nature. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Reviews On Cancer**, [s.l.], v. 1756, n. 1, p.1-24, set. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2005.06.004>.

HAYASHI, A. et al. Changes in serum levels of selenium, zinc and copper in patients on a ketogenic diet using Ketonformula. **no To Hattatsu: Brain and Development**. Moriyama, p. 288-293. jul. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23951940>>. Acesso em: 23 ago. 2018.

HEIDEN, M. G. Vander; CANTLEY, L. C.; THOMPSON, C. B.. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. **Science**, [s.l.], v. 324, n. 5930, p.1029-1033, 21 maio 2009. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1160809>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. **O que é câncer?** Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em: 17 nov. 2017.

INUZUKA-NAKAHARADA, Luciana Midori. Dieta cetogênica e dieta de Atkins modificada no tratamento da epilepsia refratária em crianças e adultos. **J. epilepsy clin. neurophysiol.**, Porto Alegre , v. 14, n. 2, p. 65-69, June 2008 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-26492008000200005&lng=en&nrm=iso>. access on 08 Oct. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-26492008000200005>.

ISRAËL, Maurice; SCHWARTZ, Laurent. The metabolic advantage of tumor cells. **Molecular Cancer**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.70-82, 2011. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-4598-10-70>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3118193/>>. Acesso em: 08 nov. 2018.

JUNIOR, José Felipe. Metabolismo da Célula Tumoral – Câncer como um Problema da Bioenergética Mitocondrial: Impedimento da Fosforilação Oxidativa – Fisiopatologia e Perspectivas de Tratamento. **Medicina Complementar**. p.11.2014

KAPELNER, Adam; VORSANGER, Matthew. Starvation of cancer via induced ketogenesis and severe hypoglycemia. **Medical Hypotheses**, Nova Iorque, v. 84, n. 3, p.162-168, mar. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2014.11.002>.

KLEMENT, Rainer. Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation. **Med Oncol** (2017) 34:132 DOI 10.1007/s12032-017-0991-5

KLEMENT, Rainer J.; CHAMP, Colin E.. Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: exploiting the five R's through dietary manipulation. **Cancer And Metastasis Reviews**, [s.l.], v. 33, n. 1, p.217-229, 17 jan. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10555-014-9495-3>.

KLEMENT, Rainer. SWEENEY, Reinhart. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. **BMC Res Notes**, v. 9, mar 2016.

LEDER, K. et al. Mathematical modeling of PDGF-driven glioblastoma reveals optimized radiation dosing schedules. *Cell*, v. 156, n. 3, p. 603- 616, 2014.

LIMA Priscila de Freitas. **Patologia Básica**. Rio de Janeiro: Seses, 2015. 194 p.

LOUIS, David. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. **Acta Neuropathol**. july 2007.

LUSSIER, Danielle M. et al. Enhanced immunity in a mouse model of malignant glioma is mediated by a therapeutic ketogenic diet. **Bmc Cancer**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.01-24, 13 maio 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2337-7>.

MAROON, Joseph C; et al. The role of metabolic therapy in treating glioblastoma multiforme. *Surg Neurol Int* 2015;6:61. Available FREE in open access from: <http://www.surgicalneurologyint.com/text.asp?2015/6/1/61/155259>

MOREIRA, Catarina. RESPIRAÇÃO. **Revista de ciência elementar**, v. 1, n. 1, dez. 2013.

NANGIA, Srishti et al. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? **Elsevier**. Si, p. 252-257. jan. 2012. Disponível em: <<https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.01.015>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

NEAL, Elizabeth. Ketogenic dietary therapy for epilepsy and other disorders: current perspectives. **Nutrition And Dietary Supplements**, [s.l.], p.25-33, abr. 2014. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/nds.s41517>.

NELSON, David L.; COX, Michael M.. Catabolismo de Ácidos Graxos. In: NELSON, David L.; COX, Michael M.. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 667-694.

NUNES, Fernanda. MECANISMOS DE CITOTOXICIDADE DE DERIVADOS DE TACRINA EM LINHAGEM TUMORAL HUMANA DE GLIOBLASTOMA. **Programa de Pós-Graduação em Farmácia, da Universidade Federal de Santa Catarina**. Florianópolis, 118p. 2017.

OLIVEIRA, Viviane et al. GLIOBLASTOMA: BASE CONCEITUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS DE TRATAMENTO. **REVISTA UNIARA**, v. 12, n.2, dez. 2009

OMURO, A. et al. Glioblastoma and Other Malignant Gliomas: A Clinical Review. **JAMA**, v. 310, n. 17, p. 1842-1850, 2017.

RUAS, Juliana Silveira. METABOLISMO ENERGÉTICO MITOCONDRIAL NA PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS DE GLIOBLASTOMA U-87MG E T98G EM CULTURA - **UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**. Campinas, 2015.

SAFDIE, Fernando et al. Fasting Enhances the Response of Glioma to Chemo- and Radiotherapy. **Plos One**, [s.l.], v. 7, n. 9, p.217-229, 11 set. 2012. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0044603>.

SAMPATH, Amitha et al. Kidney Stones and the Ketogenic Diet: Risk Factors and Prevention. **Journal Of Child Neurology**. Si, p. 275-278. abr. 2007. Disponível em: <<https://sci-hub.tw/10.1177/0883073807301926>>. Acesso em: 08 nov. 2018.

SILVA, Mardja Manssur Bueno e - ALTERAÇÕES MITOCONDRIAIS E REPROGRAMAÇÃO METABÓLICA EM CÉLULAS DE GLIOBLASTOMA APÓS TRATAMENTO COM TEMOZOLOMIDA - **UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL Centro de Biotecnologia Programa de Pós Graduação em Biologia Celular e Molecular – PPGBCM**. Porto Alegre, 2016

SCHWARTZ, Laurent et al. Out of Warburg effect: An effective cancer treatment targeting the tumor specific metabolism and dysregulated pH. **Seminars In Cancer**

Biology, [s.l.], v. 43, p.134-138, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semancer.2017.01.005>.

SMYL, Christopher. Ketogenic Diet and Cancer—a Perspective. **Metabolism In Cancer**, Berlin, p.233-240, 2016. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-42118-6_11.

VERGATI, Matteo et al. Ketogenic Diet and Other Dietary Intervention Strategies in the Treatment of Cancer. **Current Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 24, n. 12, p.1170-1185, 21 jun. 2017. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/0929867324666170116122915>.

VERHAAK, R. G. et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. **Cancer Cell**, v. 17, n. 1, p. 98-110, 2010.

VIDALI, Silvia et al. Mitochondria: The ketogenic diet—A metabolism-based therapy. **Elsevier**. [si], p. 1-5. 29 jan. 2015..

YANCY JUNIOR, William S. et al. A Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet versus a Low-Fat Diet To Treat Obesity and Hyperlipidemia: A Randomized, Controlled Trial. **Annals Of Internal Medicine**. Si, p. 769-777. 18 maio 2004. Disponível em: <<http://annals.org/aim/fullarticle/717451/low-carbohydrate-ketogenic-diet-versus-low-fat-diet-treat-obesity>>. Acesso em: 12 ago. 2018

YANCY JUNIOR, William S. et al. A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet vs Orlistat Plus a Low-Fat Diet for Weight Loss. **Jama Internal Medicine**. Si, p. 136-145. 25 jan. 2010. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/415539>>. Acesso em: 23 ago. 2018.

WEN. Patrick, KESARI, Santosh. Malignant Gliomas in Adults. **The new england journal o f medicine**. England, july 2008.

WESTERTERP-PLANTENGA, M.s. et al. Dietary Protein, Weight Loss, and Weight Maintenance. **Annual Review Of Nutrition**, [s.l.], v. 29, n. 1, p.21-41, ago. 2009. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-nutr-080508-141056>

WHELESS, James W.. History and Origin of the Ketogenic Diet. **Epilepsy And The Ketogenic Diet**, [s.l.], p.31-50, 2004. Humana Press. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59259-808-3_2.

ZHANG, F.; XU, C. L.; LIU, C. M. Drug delivery strategies to enhance the permeability of the blood-brain barrier for treatment of glioma. *Journal of Drug Design Development and Therapy*, v. 9, p. 2089- 2100, 2015.

ZUCCOLI, Giulio et al. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. **Nutrition & Metabolism**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.01-18, 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-7-33>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874558/?tool=pubmed>>. Acesso em: 25 set. 2018.