

IMPACTO DA DIETA CETOGÊNICA NO TRATAMENTO DO PACIENTE ONCOLÓGICO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

IMPACT OF THE KETOGENIC DIET ON THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS: A LITERATURE REVIEW

Manassés Felix da Silva Júnior¹
Matheus Phellipe Santos Felix da Silva²
Júlia Nicolly Santos Felix da Silva³
Vanessa Tito Bezerra de Araujo⁴
Ana Carla Virgínio Rodrigues da Silva⁵
Wanessiane Silva Joaquim de Lima⁶

RESUMO: O câncer é uma anormalidade celular caracterizada pela divisão desordenada de células e possui variadas causas com potencial de modificarem as células comuns alterando seu DNA, como os fatores externos (ambientais) e internos (fatores hereditários). Em virtude do aumento do número de casos de câncer, principalmente os cânceres de mama, próstata, cólon e reto, existe a necessidade de tratamentos. Tendo em vista os seus benefícios, os estudos apontam a dieta cetogênica (DC) como um tratamento auxiliar para os pacientes, a DC tem um alto teor de lipídios, moderado de proteínas e baixo de carboidratos, com potencial de criar condições desfavoráveis para o crescimento do câncer, e melhora de parâmetros bioquímicos, fisiológicos e antropométricos. A DC tem como alvo o efeito Warburg que é um metabolismo modificado presente nas células cancerosas. **Objetivo:** O estudo objetivou descrever o impacto da DC no tratamento do paciente oncológico. **Metodologia:** A coleta de dados foi por meio de pesquisas em bancos de dados (PubMed, Scielo, Science Direct, Periódicos da Capes, Scopus, LILACS) publicados no período de 2011 a 2021 em idioma inglês, espanhol e português. **Resultados e discussão:** A DC inicialmente foi utilizada para a epilepsia refratária infantil e hoje é estudada em diversas doenças como no câncer. Ela apresenta efeitos positivos como a regulação de marcadores bioquímicos importantes e na saúde mental. Ao ofertar níveis basais de carboidratos, a DC visa incapacitar o efeito Warburg, através da cetose que reduz drasticamente a oferta de substrato. A DC mostra-se viável mesmo com efeitos adversos, pois são comuns e tratáveis. **Considerações finais:** Ainda que a DC apresente um potencial visível para o uso da dieta nos pacientes oncológicos, faltam estudos de alta qualidade para tal manejo na prática clínica, que abordem efeitos tumorais, metabólicos, fisiológicos, bioquímicos e antropométricos.

Palavras-chave: Neoplasia maligna. Dieta hiperlipídica. Efeito Warburg. Pacientes com câncer.

¹ Graduado em Nutrição pelo Centro Universitário Maurício de Nassau - UNINASSAU. manasses_felixn@hotmail.com

² Graduando em Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE. matheus.phellipe@ufpe.com

³ Graduada em Nutrição pela Faculdade de Tecnologia e Comunicação de Olinda - FACCOTUR. julianicolly_nutricionista@hotmail.com

⁴ Graduada em Nutrição pelo Centro Universitário Maurício de Nassau - UNINASSAU. vanessarj.nutricionista@gmail.com

⁵ Graduada em Nutrição pela Faculdade de Tecnologia e Comunicação de Olinda - FACCOTUR. Anacarlarodrigues@live.com

⁶ Graduada em Nutrição pela Faculdade de Tecnologia e Comunicação de Olinda - FACCOTUR. wanessianejoaquim.nutri@gmail.com

ABSTRACT: Cancer is a cellular abnormality characterized by the disordered division of cells and has various causes with the potential to modify common cells by altering their DNA, such as external (environmental) and internal (hereditary) factors. Due to the increase in the number of cancer cases, especially breast, prostate, colon and rectal cancers, there is a need for treatments. In view of its benefits, studies point to the ketogenic diet (CD) as an auxiliary treatment for patients, CD has a high lipid, moderate protein and low carbohydrate content, with the potential to create unfavorable conditions for growth of cancer, and improvement of biochemical, physiological and anthropometric parameters. DC targets the Warburg effect which is a modified metabolism present in cancer cells. Objective: The study aimed to describe the impact of CD in the treatment of cancer patients. Methodology: Data collection was carried out through searches in databases (PubMed, Scielo, Science Direct, Capes Periodicals, Scopus, LILACS) published from 2011 to 2021 in English, Spanish and Portuguese. Results and discussion: CD was initially used for refractory childhood epilepsy and is now studied in several diseases such as cancer. It has positive effects such as the regulation of important biochemical markers and mental health. By providing basal levels of carbohydrates, CD aims to disable the Warburg effect, through ketosis that drastically reduces the supply of substrate. CD is shown to be viable even with adverse effects, as they are common and treatable. Final considerations: Although CD has a visible potential for the use of diet in cancer patients, there is a lack of high quality studies for such management in clinical practice, which address tumor, metabolic, physiological, biochemical and anthropometric effects.

Keywords: Malignant neoplasm. Hyperlipidic diet. Warburg Effect. Cancer patients.

INTRODUÇÃO

A dieta cetogênica (DC) é uma dieta caracterizada por alto consumo de gordura, de forma que a maior fonte de energia para o organismo passa a vir delas e não dos carboidratos como normalmente é.¹ Dessa maneira, a dieta cetogênica é definida a partir de um alto teor de gordura, teor moderado a baixo de proteína e teor muito baixo de carboidratos. Em consequência disso, o corpo é levado a oxidar lipídeos em vez de glicose para a produção de adenosina trifosfato (ATP) que é uma fonte de energia para as células realizarem suas funções.²

O câncer é uma doença caracterizada pela multiplicação desordenada de células e sua causa é multifatorial, pois diferentes mecanismos operam para causar transformações nas células, entre esses, mutações no DNA, muitas das quais são desencadeadas a partir de fatores danoso ao DNA, como por exemplo tabaco, má alimentação, poluição, radiação, e infecções por vírus e bactérias.³ As células cancerígenas possuem algumas características que as tornam maléficas, como alta capacidade proliferativa, perda de reconhecimento a fatores inibitórios de crescimento e evasão a apoptose.⁴

A literatura indica um grande potencial da DC como tratamento adjuvante na maioria dos cânceres, como por exemplo no pancreático, cerebral e mama.⁵ Contudo, são claros os benefícios na qualidade de vida dos pacientes, composição corporal, estabilidade do peso e/ou emagrecimento saudável, melhora da sensibilização à insulina, redução da ansiedade, controle da glicemia e melhora do humor.⁶

Dados da última estimativa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) apontam que para cada ano do triênio 2020-2022 são esperados 625mil novos casos de Câncer no Brasil.⁷ Também de acordo com o INCA, os cânceres mais frequentes, entre homens e mulheres, são o de mama (29,7%), próstata (29,2%), cólon e reto (9,1%). Certos tipos de câncer desencadeiam sintomas e sinais que podem servir de alerta para a população, como nódulos e caroços, manchas com alteração de coloração e inchaços.⁸

A DC foi recentemente recomendada como um tratamento adjuvante para o paciente oncológico visto seus benefícios que seriam oportunos para esta patologia.⁹ A DC tem como prioridade incapacitar o efeito Warburg, que é um fenômeno bioquímico que faz as células do câncer, através de distúrbios mitocondriais, passarem a utilizar a glicólise aeróbica e não a fosforilação oxidativa para produção de ATP e assim ter bastante substrato energético disponível para sua subsistência e crescimento.¹⁰

1077

Ademais, também ocorre a regressão do tumor quando sua progressão é impedida pela redução do substrato energético fornecido para as células cancerígenas.¹¹ Como também a supressão da inflamação sistêmica causada pelo câncer e seu microambiente tumoral (MAT) que por conseguinte, não haverá tantos efeitos adversos no peso ou na massa muscular, podendo ajudar na prevenção da caquexia.¹²

Efeitos indesejáveis podem ser recorrentes na utilização DC, tais como constipação, problemas de comportamento ou irritabilidade, letargia, náuseas e vômitos. O tempo estimado de uso da dieta sugerido pela literatura, para ser ideal e trazer resultados expressivos, é de cinco a oito semanas.¹³

O câncer é uma das doenças que são mais frequentes hoje no Brasil caracterizando-se um problema relevante para pesquisas que visem a resolução da crescente ocorrência de casos e impedir que esse problema de saúde pública se agrave. Em contrapartida, a dieta cetogênica vem ganhando visibilidade nos últimos anos por

mostrar-se uma terapia nutricional adjuvante com resultados significativos através da exclusão de carboidratos e maior quantidade de lipídios na dieta. Portanto, o presente estudo teve como objetivo abordar o impacto da dieta cetogênica no paciente oncológico.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão narrativa em que foi feito um levantamento de artigos científicos publicados que abordassem sobre câncer, dieta cetogênica, efeito Warburg e o uso da dieta cetogênica em pacientes oncológicos.

As buscas foram realizadas nas plataformas digitais, disponibilizados pelas bases de dados *Public/Medline* ou *Publisher Medline* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), *Science Direct*, Portal de Periódicos CAPES (CAPES), *SciVerse Scopus* (Scopus) e dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS), publicados nos períodos de 2011 a 2021.

Para as buscas foram utilizadas as palavras chaves: dieta cetogênica, câncer, efeito Warburg e pacientes oncológicos nos idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de inclusão foram artigos que estivessem no idioma português, inglês, ou espanhol, priorizados artigos mais recentes que abordassem de forma ampla sobre o câncer, dieta cetogênica e/ou sua aplicabilidade no paciente oncológico, como também artigos que abordassem bases bioquímicas do câncer e/ou dieta cetogênica afim de trazer clareza sobre temática e contribuir para o meio acadêmico.

Foram excluídos artigos de opiniões pela baixa relevância, artigos com pequenas amostras como resultados e em outro idioma que não o inglês, espanhol ou português.

RESULTADOS

1.1. Dieta cetogênica: composição e benefícios

A dieta cetogênica (DC) com níveis baixos de carboidratos e elevados de lipídios foi primeiramente indicada como terapia para a epilepsia pediátrica refratária por motivo do seu potencial para reduzir convulsões com evidências significativas também para a melhora da saúde mental.¹⁴ Para o sucesso e progressão da dieta cetogênica faz-se fundamental o controle adequado voltado a composição da mesma

que possui um nível elevado de lipídios, moderado de proteínas e baixo de carboidratos. Contudo, existe tipos de dietas cetogênicas e cada uma pode atender o valor energético total (VET) de uma maneira diferente.¹⁵

A dieta cetogênica clássica (DCC), na sua composição em relação aos macronutrientes, é calculada usualmente de 3:1 ou 4:1 de gordura em gramas para carboidratos e proteínas, significando que 90% do VET vem dos lipídios e 10% dos carboidratos e proteínas, e assim é feita a substituição dos carboidratos da dieta pelos lipídios.¹⁶ A DCC possui principalmente triglicerídeos de cadeia longa (TCL), contudo, já é visto na literatura que uma composição com triglicerídeos de cadeia média (TCM) conduz a efeitos semelhantes.¹⁷

Os estudos indicam benefícios significantes da DC frente à diversidades de quadros clínicos ganhando mais notoriedade na prática clínica, como a melhora de marcadores de risco cardiovascular, diminuição da glicose sérica, baixa dos triglicerídeos, maior sensibilidade a insulina, redução de partículas densas de LDL, regressão de tumor, como também diminuição da pressão arterial e do peso corporal.^{11 18}

Além do mais, a DC tem sido associada a efeitos neuroprotetores, que são capazes de proteger os neurônios contra lesões recorrentes de patologias que lesam o sistema nervoso central como doenças neurodegenerativas e acidente vascular encefálico (AVE).¹⁹ Tendo como pressuposto que o tratamento farmacológico em patologias de transtornos de humor afeta a capacidade emocional e traz resistência ao tratamento, a DC mostra-se positiva no tratamento destas enfermidades pois age em variados alvos relacionado a fisiopatologia dos transtornos de humor.²⁰

1.2. Cetose, efeito Warburg e câncer

A dieta cetogênica, mediante a sua composição, reduz efetivamente o uso de glicose no corpo e produz corpos cetônicos levando ao organismo ao estado de cetose que é semelhante ao do jejum.²¹ Corpos cetônicos são metabólitos endógenos produzidos no fígado quando em condições de jejum prolongado, desprovimento de insulina e exercícios físicos intensos, tendo uma função eficiente para o metabolismo servindo como substrato energético, em virtude de que necessitam menos oxigênio por molécula de ATP produzida.²²

Por meio da baixa constância entre insulina e glucagon, e em detrimento do jejum, ácidos graxos são movidos para serem convertidos em corpos cetônicos pelo fígado e também oxidados pelos tecidos periféricos.²² Majoritariamente, a produção dos corpos cetônicos (cetogênese) acontece nos hepatócitos e, em menor parte, nos epitélios renais, enterócitos e astrócitos envolvendo inúmeras reações que levam à formação dos corpos cetônicos beta-hidroxibutirato (β OHB), acetona e acetoacetato (AcAc), ademais, a oxidação dos corpos cetônicos, ou cetólise, pode acontecer em quase todas as células.²³

O desajuste do metabolismo oxidativo celular no câncer é caracterizado pelo efeito Warbug, em que a coordenação é feita geneticamente através da ativação de oncogenes e a perda de genes supressores tumorais envolvidos na regulação do ciclo celular.²⁴ O efeito Warburg é uma variação metabólica nas células cancerígenas no qual as mesmas passarão a utilizar, prioritariamente, a glicólise aeróbia e diminuir a fosforilação oxidativa para a obtenção de adenosina trifosfato (ATP) sendo tal variação determinante para a malignidade do tumor.²⁵

Mediante a essa reconfiguração do metabolismo oxidativo nas células cancerígenas, pontos importantes e definitivos para o crescimento celular anormal e sobrevivência são vistos no efeito Warburg, o aumento da captação da glicose e a fermentação da glicose em lactato mesmo na presença de oxigênio.²⁶ O aumento no consumo de glicose funciona como uma fonte de carbono que irá sustentar os processos anabólicos que visam a proliferação celular desordenada, aumento do período de atividade celular e disseminação metastática.²⁷

Estudo demonstra que existem sinalizações bioquímicas importantes relacionada a execução do efeito Warbug, como a sinalização de fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K) e fator-1 induzível por hipóxia (HIF-1-alfa) envolvidos em processos celulares, como metabolismo, inflamação, subsistência celular, motilidade, progressão de câncer, e, angiogênese, eritropoiese e modulação de enzimas-chaves que são envolvidas na glicólise aeróbica.²⁸ Em consequência ao metabolismo elevado da glicólise nas células cancerígenas, e a secreção de lactato, há uma diminuição do pH no microambiente celular e essa acidose traz benefícios latentes para as células cancerígenas de desenvolverem.²⁵

A DC oferta ao paciente uma dieta rica em lipídios afim de diminuir os níveis de glicose sanguínea e promover a cetose para as células cancerígenas ficarem sem substrato energético e conseqüentemente morrerem, enquanto as células normais adaptam seu metabolismo para usar corpos cetônicos e se manter vivas.⁹ Estabelecida a cetose, o corpo utilizará os corpos cetônicos produzidos no fígado como fonte primária de energia, acarretando em baixa disponibilidade de glicose para as células cancerígenas que sem a sua fonte primária de energia morrerão, resultando na diminuição de vasos sanguíneos, da inflamação e levando as células a apoptose.²⁹

Estabelecido o jejum, resultante da baixa oferta de carboidratos, as células cancerígenas ficam impossibilitadas e não se adaptam às novas características do novo ambiente celular que é tóxico para elas, acarretando a uma sensibilização à quimioterapia e/ou radioterapia, diminuição de fatores de desenvolvimento tumoral e restauro das células comuns.³⁰ Em vista disso, a DC surge como uma alternativa positiva para o melhor desfecho clínico dos pacientes oncológicos visto os benefícios que a mesma proporciona a esse quadro, entretanto, para alcançar os melhores resultados a mesma deve ser executada em conjunto com outros métodos de tratamento que inclui quimioterapia e/ou radioterapia.³¹

1.3. Dieta cetogênica no câncer

A reprogramação metabólica é uma característica importante nas células cancerígenas, em que muitas vias que regulam o metabolismo energético estão alteradas, e em consequência disso, as células cancerígenas requerem um aporte exacerbado de glicose para sua subsistência e desenvolvimento tumoral, e por meio disso, a DC mostra-se eficaz quando notado que a mesma atua contrariamente a essa reprogramação.³² A DC demonstra efeitos antitumorais e tais efeitos podem ser explicados pela alteração que a DC traz no microambiente tumoral reduzindo o aumento do PH quando a oferta de glicose é baixa e as células cancerígenas diminuem a produção de lactato, e conseqüentemente, a inibição do crescimento tumoral. Enquanto as células comuns adaptam seu metabolismo para utilizar os corpos cetônicos como substrato energético para sua sobrevivência³³

A DC traz preservação da massa magra e redução do peso corporal em pacientes oncológicos de mama em tratamento radioterápico, trazendo uma qualidade de vida global considerada, frente a todos efeitos adversos que o tratamento oncológico traz.³⁴ A induzir alterações importantes no metabolismo, a DC também induz a produção de corpos cetônicos que estão associados a redução da proteólise das proteínas musculares e diminuição de citocinas pró-inflamatórias, como também metabólitos envolvidos na caquexia do câncer pancreático sendo uns importantes fatores de sobrevida.³⁵

O glioma é um câncer que ocorre no cérebro e em outras partes do sistema nervoso e a DC possui um efeito benéfico também nesta neoplasia, sendo eficaz para conter vários tipos de gliomas, seguro e sem tantos efeitos colaterais relevantes.³⁶ A DC é segura e viável como uma terapia metabólica adjuvante nos gliomas, visto sua capacidade antineoplásica, impacto metabólico, e adesão juntamente com a sobrevida dos pacientes, que juntamente com as terapias antineoplásicas tem um potencial terapêutico considerável, podendo interferir positivamente na massa tumoral e marcadores tumorais.³⁷

A DC pode ser uma opção adjuvante para neoplasias agudas, mesmo na posição de uma breve intervenção nas formas mais agressivas, para trazer resultados significativos no crescimento do tumor, sendo uma implementação fácil, segura, barata e eficaz nesta patologia.³⁸ No pós-operatório de um paciente com câncer pancreatobiliar que faz a pancreatectomia, existe mais possibilidade do paciente desnutrir em função das complicações que este procedimento traz, contudo, a DC mostra-se benéfica também para estes pacientes atingirem o percentual calórico e protéico para sua recuperação.³⁹

Em pacientes graves que toleram a DC ocorre melhoras de parâmetros fisiológicos como regulação da glicemia, melhora emocional reduzindo a insônia, nenhuma alteração do colesterol e no lipídio sérico sem trazer efeitos colaterais adversos graves, sugerindo que a DC pode ser adequada até para estes pacientes com o estado do câncer avançado.⁴⁰ A DC tem um efeito regulador no peso corporal no câncer e é classificada como uma dieta fácil de seguir a longo prazo, contudo, existe lacunas ainda como prosseguir com a dieta, evidenciando a necessidades de profissionais capacitados nesta temática.⁴¹

1.4. Efeitos adversos da dieta cetogênica e contraindicações

Já é visto que a longo prazo a DC pode trazer efeitos colaterais indesejáveis e, que a depender do grau dos efeitos, podem interferir na aderência à dieta, porém, normalmente são comuns e também são passíveis de tratamento.⁴² Os efeitos adversos mais recorrentes são perda de peso, náuseas e vômitos, irritabilidade, letargia, diarreia e hipoglicemia, contudo, a constipação intestinal é mais comum. Ademais, foi visto que, em relação as lipoproteínas LDL e HDL durante 6 meses de utilização, a DC conduziu alterações desfavoráveis no tamanho e e fenótipo da lipoproteína, contribuindo para risco o cardiovascular.^{13 43}

A carnitina é um aminoácido envolvido no processo de transporte de ácidos graxos de cadeia longa para a matriz mitocondrial, permitindo assim que as células possam degradar a gordura e também obter energia de gorduras das reservas armazenadas.⁴⁴ Um erro metabólico em qualquer etapa desse processo pode levar a uma crise metabólica levando ao coma ou morte, dessa maneira, é contraindicado o uso da DC em pacientes com deficiência de carnitina primária, carnitina palmitoiltransferase (CPT) I ou II e carnitina translocase.⁴⁵

A DC também é contraindicada em erros inatos do metabolismo que envolvem a utilização inadequada ou ineficaz dos ácidos graxos, como deficiência de acil desidrogenase de cadeia média, deficiência de acil desidrogenase de cadeia longa, deficiência de acil desidrogenase de cadeia curta, deficiência de 3-hidroxiacil-CoA de cadeia longa, deficiência de 3-hidroxiacil-CoA de cadeia média.⁴³ Além disso é contraindicada na porfiria, visto que os níveis baixos de carboidratos podem intensificar o quadro clínico do paciente.⁴⁶

Também faz-se necessário, antes de iniciar a DC em um paciente investigar outras patologias relacionadas a alterações metabólicas que também são contraindicadas na DC, como deficiência de enzima hepática mitocondrial e piruvato carboxilase que atua na fase inicial da neoglicogênese sendo ela indispensável em situações de jejum ou no quadro que é semelhante ao jejum na DC.⁴⁷ Pacientes que portam patologias como osteoporese, osteopenia, doenças renais, hepáticas,

pancreáticas e cardiomiopatia precisam ser alvo de bastante atenção antes de iniciar a DC para avaliação de riscos e benefícios. ⁴⁸

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O impacto da dieta cetogênica nos pacientes oncológicos, como tratamento sinérgico, demonstra-se benéfico e promissor, notado sua eficácia na regressão do tumor, regulação do peso corporal, prevenção da massa muscular, prevenção da caquexia e regulação da glicemia. Apesar de não existir evidências de efeitos adversos graves na literatura, ainda existe lacunas no meio científico para a melhor consolidação da DC na prática clínica, como evidências de alta qualidade sobre o efeito dela no metabolismo, na antropometria e no impacto que o tumor pode sofrer a depender do tempo e a depender do tumor. Além disso, faz-se necessário a atuação de um nutricionista habilitado na área para a prescrição e a individualização nesta patologia, pois o resultado também procede do bom controle na dieta que envolve a composição alimentar, sendo ela rigorosa ou não.

REFERÊNCIAS

1084

WŁODARCZYK, A.; WIGLUSZ, M. S.; CUBAŁA, W. J. Ketogenic diet for schizophrenia: Nutritional approach to antipsychotic treatment. **Medical Hypotheses**, v. 118, p. 74-77, set. 2018.

ALLEN, B. G. et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. **Redox Biology**, v. 2, p. 963-970, 2014.

HARRINGTON, K. J. Biology of cancer. **Medicine**, v. 39, n. 12, p. 689-692, dez. 2011.

YUZHALIN, A. E. Parallels between the extracellular matrix roles in developmental biology and cancer biology. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 128, p. 90-102, ago. 2022.

WEBER, D. D. et al. Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? **Molecular Metabolism**, v. 33, p. 102-121, mar. 2020.

KLEMENT, R. J. The emerging role of ketogenic diets in cancer treatment. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 22, n. 2, p. 129-134, mar. 2019.

Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 27 set. 2022.

20 Fatos sobre o câncer. Disponível em:
<<https://www.inca.gov.br/publicacoes/cartilhas/21-fatos-sobre-cancer>>. Acesso em:
27 set. 2022.

WEBER, D. D.; AMINAZDEH-GOHARI, S.; KOFLE, B. Ketogenic diet in cancer therapy. **Aging**, v. 10, n. 2, p. 164–165, 11 fev. 2018.

FREYRE-BERNAL, S. I. et al. Cancer and mitochondrial function. **Revista de la Facultad de Medicina**, v. 66, n. 1, p. 83–86, 1 jan. 2018.

NAKAMURA, K. et al. A Ketogenic Formula Prevents Tumor Progression and Cancer Cachexia by Attenuating Systemic Inflammation in Colon 26 Tumor-Bearing Mice. **Nutrients**, v. 10, n. 2, p. 206, 14 fev. 2018.

FIGUEIREDO, C. R. L. V. The unusual paradox of cancer-associated inflammation: an update. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 55, n. 3, 2019.

SCHOELER, N. E.; CROSS, J. H. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. **Practical Neurology**, v. 16, n. 3, p. 208–214, 23 fev. 2016.

BARRY, D. et al. The ketogenic diet in disease and development. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 68, n. 1, p. 53–58, 22 abr. 2018.

NISSE, Y.-E. et al. Ketogenic diet: a pharmaceutical guide for the management of drug therapy in the pediatric population. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 42, n. 2, p. 326–330, 17 mar. 2020.

SAMPAIO, Leticia Pereira de Brito, Ketogenic diet for epilepsy treatment, **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 74, n. 10, p. 842–848, 2016.

WŁODAREK, Dariusz, Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer’s Disease and Parkinson’s Disease), **Nutrients**, v. 11, n. 1, p. 169, 2019.

MORENO-SEPÚLVEDA, José ; CAPPONI, Magdalena, Dieta baja en carbohidratos y dieta cetogénica: impacto en enfermedades metabólicas y reproductivas, **Revista médica de Chile**, v. 148, n. 11, p. 1630–1639, 2020.

ROGERSON, Georgia A.F. ; PREEDY, Victor R., The ketogenic diet and healthy brain aging, **Factors Affecting Neurological Aging**, p. 567–575, 2021.

BRIETZKE, Elisa *et al*, Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: Evidence and developments, **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 94, p. 11–16, 2018.

ELAMIN, Marwa *et al*, Ketone-Based Metabolic Therapy: Is Increased NAD⁺ a Primary Mechanism?, **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 10, 2017.

YURISTA, Salva R. *et al*, Therapeutic Potential of Ketone Bodies for Patients With Cardiovascular Disease, **Journal of the American College of Cardiology**, v. 77, n. 13, p. 1660–1669, 2021.

ABDUL KADIR, Azrul; CLARKE, Kieran ; EVANS, Rhys D., Cardiac ketone body metabolism, **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 6, p. 165739, 2020.

PASCALÉ, Rosa Maria *et al*, The Warburg Effect 97 Years after Its Discovery, **Cancers**, v. 12, n. 10, p. 2819, 2020.

LIBERTI, Maria V. ; LOCASALE, Jason W., The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?, **Trends in Biochemical Sciences**, v. 41, n. 3, p. 211–218, 2016.

BHATTACHARYA, Bhaskar; MOHD OMAR, Mohd Feroz ; SOONG, Richie, The Warburg effect and drug resistance, **British Journal of Pharmacology**, v. 173, n. 6, p. 970–979, 2016.

SCHWARTZ, Laurent; SUPURAN, Claudiu ; ALFAROUK, Khalid, The Warburg Effect and the Hallmarks of Cancer, **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 164–170, 2017.

COURTNAY, Rupert *et al*, Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF-1 and PI₃K, **Molecular Biology Reports**, v. 42, n. 4, p. 841–851, 2015.

CHUNG, Hae-Yun ; PARK, Yoo Kyoung, Rationale, Feasibility and Acceptability of Ketogenic Diet for Cancer Treatment, **Journal of Cancer Prevention**, v. 22, n. 3, p. 127–134, 2017.

Significance of low-carbohydrate diets and fasting in patients with cancer, **Roczniki Państwowego Zakładu Higieny**, p. 325–336, 2019.

1086

TALIB, Wamidh H. *et al*, Ketogenic Diet in Cancer Prevention and Therapy: Molecular Targets and Therapeutic Opportunities, **Current Issues in Molecular Biology**, v. 43, n. 2, p. 558–589, 2021.

OLIVEIRA, Camila L.P. *et al*, A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: A Narrative Review, **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 118, n. 4, p. 668–688, 2018.

ZHANG, Jie *et al*, Low ketolytic enzyme levels in tumors predict ketogenic diet responses in cancer cell lines in vitro and in vivo, **Journal of Lipid Research**, v. 59, n. 4, p. 625–634, 2018.

KLEMENT, Rainer J. *et al*, Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: III—final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients, **Breast Cancer Research**, v. 22, n. 1, 2020.

CORTEZ, Natalia E. ; MACKENZIE, Gerardo G., Ketogenic Diets in Pancreatic Cancer and Associated Cachexia: Cellular Mechanisms and Clinical Perspectives, **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3202, 2021.

SCHWARTZ, Kenneth *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 & Metabolism**, v. 3, n. 1, 2015.

WINTER, Sebastian F.; LOEBEL, Franziska ; DIETRICH, Jorg, Role of ketogenic metabolic therapy in malignant glioma: A systematic review, **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 112, p. 41-58, 2017.

TAN, Dong *et al*, Significance of calorie-restricted ketogenic diet for lung cancer with brain metastases and hepatoma with pulmonary metastases: report of two cases, 2020.

OK, JU HYE *et al*, The Potential Use of a Ketogenic Diet in Pancreatobiliary Cancer Patients After Pancreatectomy, **Anticancer Research**, v. 38, n. 11, p. 6519-6527, 2018.

SCHMIDT, Melanie *et al*, Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial, **Nutrition & Metabolism**, v. 8, n. 1, 2011.

TULIPAN, Julia ; KOFLER, Barbara, Implementation of a Low-Carbohydrate Diet Improves the Quality of Life of Cancer Patients – An Online Survey, **Frontiers in Nutrition**, v. 8, 2021.

WORDEN, Lila T.; ABEND, Nicholas S. ; BERGQVIST, A.G. Christina, Ketogenic diet treatment of children in the intensive care unit: Safety, tolerability, and effectiveness, **Seizure**, v. 80, p. 242-248, 2020.

AZEVEDO DE LIMA, Patricia *et al*, Effect of classic ketogenic diet treatment on lipoprotein subfractions in children and adolescents with refractory epilepsy, **Nutrition**, v. 33, p. 271-277, 2017.

1087

PEKALA, Jolanta *et al*, L-Carnitine - Metabolic Functions and Meaning in Humans Life, **Current Drug Metabolism**, v. 12, n. 7, p. 667-678, 2011.

KOSSOFF, Eric H. *et al*, Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group, **Epilepsia**, v. 50, n. 2, p. 304-317, 2009.

RAMANUJAM, Vaithamanithi-Mudumbai Sadagopa ; ANDERSON, Karl Elmo, Porphyria Diagnostics—Part 1: A Brief Overview of the Porphyrrias, **Current Protocols in Human Genetics**, v. 86, n. 1, 2015.

DHAMIJA, Radhika; ECKERT, Susan ; WIRRELL, Elaine, Ketogenic Diet, **Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques**, v. 40, n. 2, p. 158-167, 2013.

ERICKSON, N. *et al*, Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients, **Medical Oncology**, v. 34, n. 5, 2017.