

Dieta cetogênica: mecanismos fisiopatológicos, aplicações clínicas e desafios contemporâneos - revisão narrativa

Ketogenic diet: pathophysiological mechanisms, clinical applications and contemporary trends - narrative review

Autores:

Renata dos Santos Guarnieri¹ 
Jessé Almeida-Sousa¹ 
Jonas Gomes Kelby¹ 
Gabriel Salústio Ramos Terra-Gomes¹ 
Clara Maria Rodrigues Bonifácio-da-Silva¹ 
Marcia Barbosa Aguilã^{1*} 

¹Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

*E-mail para correspondência / mail to: marciaguila@gmail.com

Recebido em:

03/07/2025

Aceito em:

04/09/2025



Resumo: A busca por estratégias nutricionais eficazes tem impulsionado o interesse pela dieta cetogênica (DC), cujo impacto ultrapassa sua aplicação neurológica inicial. Esta revisão explora os fundamentos bioquímicos, as aplicações clínicas e os principais desafios fisiológicos da DC. Este trabalho tem como objetivo propor uma visão dos mecanismos fisiopatológicos, das variações protocolares e das evidências clínicas atuais, oferecendo subsídios para a prática e para a pesquisa. Trata-se de uma revisão narrativa sobre cetose nutricional induzida pela redução de carboidratos (5–10 % do Valor Energético Total), na qual o fígado converte ácidos graxos em corpos cetônicos como fonte de energia. Foram revisadas as aplicações da DC desde a epilepsia refratária da década de 1920 até o manejo contemporâneo de síndrome metabólica, diabetes tipo 2, obesidade e doenças neurodegenerativas. A análise dos protocolos Dieta Cetogênica Clássica, Dieta com Triglicerídeos de Cadeia Média, Dieta de Atkins Modificada, Dieta Cetogênica Mediterrânea Modificada demonstra eficácia clínica, mas revela desafios como a necessidade de monitorização da esteatose hepática, litíase renal e deficiências de micronutrientes em casos de adesão prolongada. O sucesso da DC como ferramenta terapêutica depende da síntese entre rigor científico e viabilidade clínica, garantindo segurança e eficácia em diferentes contextos.

Palavras-chave: dieta cetogênica; cetose; metabolismo energético; dietoterapia.

Abstract: The search for effective nutritional strategies has driven interest in the ketogenic diet (KD), whose impact extends beyond its initial neurological application. This review explores the biochemical foundations, clinical applications, and major physiological challenges of KD. The objective of this study was to provide an overview of pathophysiological mechanisms, protocol variations, and current clinical evidence, offering support for both practice and research. This is a narrative review analyzing nutritional ketosis induced by carbohydrate restriction (5–10 % of total energy intake), in which the liver converts fatty acids into ketone bodies as an energy source. Applications of the KD were reviewed from its use in refractory epilepsy in the 1920s to the contemporary management of metabolic syndrome, type 2 diabetes, obesity, and neurodegenerative diseases. Analysis of the Classical Ketogenic Diet, Medium-Chain Triglyceride Diet, Modified Atkins Diet, and Modified Mediterranean Ketogenic Diet demonstrate clinical efficacy but highlight challenges such as the need to monitor hepatic steatosis, nephrolithiasis, and micronutrient deficiencies in cases of long-term adherence. The success of the KD as a therapeutic tool depends on integrating scientific rigor with clinical feasibility, ensuring safety and effectiveness across different contexts.

Keywords: diet, ketogenic; ketosis; energy metabolism; diet therapy.

1. Introdução

A dieta cetogênica (DC) constitui um paradigma nutricional cujas origens remontam às observações clínicas do período hipocrático, no qual o jejum era empregado como recurso terapêutico frente a distúrbios convulsivos. A transição conceitual do jejum para a DC consolidou-se em 1921, com a demonstração, por Henry Rawle Geyelin, da eficácia da restrição alimentar na atenuação de crises epiléticas¹. Esse achado impulsionou a formulação do primeiro protocolo formal de DC pela Clínica Mayo, sob liderança de Russel Wilder, estabelecendo uma proporção lipídio: proteína + carboidrato de 4:1, visando mimetizar os efeitos metabólicos do jejum prolongado².

Sob o prisma molecular, a DC promove uma reconfiguração do metabolismo intermediário. A restrição severa de carboidratos (<50 g/dia) reduz significativamente os níveis séricos de insulina, favorecendo a ativação da lipase hormônio-sensível no tecido adiposo³. Os ácidos graxos liberados sofrem β -oxidação hepática, gerando acetil-CoA, que em excesso é desviado para síntese de corpos cetônicos - acetoacetato (AcAc) e β -hidroxibutirato (β HB) - pela ação da HMG-CoA sintase⁴. Durante a cetose nutricional (definida por concentrações plasmáticas de β HB entre 0,5–3,0 mM), estima-se que os corpos cetônicos possam suprir até 70 % das exigências energéticas do sistema nervoso central, reduzindo a dependência da glicólise⁵.

Nas últimas duas décadas, o escopo de aplicação da DC expandiu-se substancialmente. Evidências apontam seu potencial na modulação da via mTOR em contextos oncológico⁶, na otimização da sensibilidade à insulina em diabetes tipo 2⁷, na promoção de efeitos neuroprotetores em Alzheimer e Parkinson⁸, e no controle da inflamação sistêmica associada a síndrome metabólica⁹. Contudo, essa expansão não é isenta de críticas. A popularização da DC como estratégia para emagrecimento rápido, impulsionada por influenciadores digitais e campanhas de *marketing*, tende a minimizar riscos metabólicos da cetose prolongada, como dislipidemia, esteatose hepática e acidose metabólica¹⁰.

Diante deste cenário, observa-se uma lacuna na literatura científica no que tange à necessidade de sistematizar o conhecimento técnico frente à banalização comercial da dieta, que frequentemente negligencia o monitoramento clínico rigoroso. Justifica-se, portanto, a presente revisão pela urgência em oferecer um embasamento que equilibre o potencial terapêutico da cetose com a segurança metabólica do paciente.

O objetivo deste artigo é propor uma visão dos mecanismos fisiopatológicos, das variações protocolares e das evidências clínicas atuais, oferecendo subsídios para a prática e para a pesquisa no uso terapêutico da DC.

2. Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. A busca foi conduzida nas bases/motores de busca PubMed, Google Scholar e StatPearls, abrangendo o período de 1921 a 2026. Foram utilizados os descritores *ketogenic diet*, *ketosis*, *clinical applications*, *side effects* e *contraindications*.

Foram incluídos ensaios clínicos, revisões sistemáticas e diretrizes clínicas publicados em inglês e português. Estudos duplicados, relatos isolados e publicações sem rigor metodológico foram excluídos.

A seleção dos estudos foi baseada na relevância temática, atualidade e consistência científica, priorizando evidências com maior nível de robustez metodológica.

3. Desenvolvimento

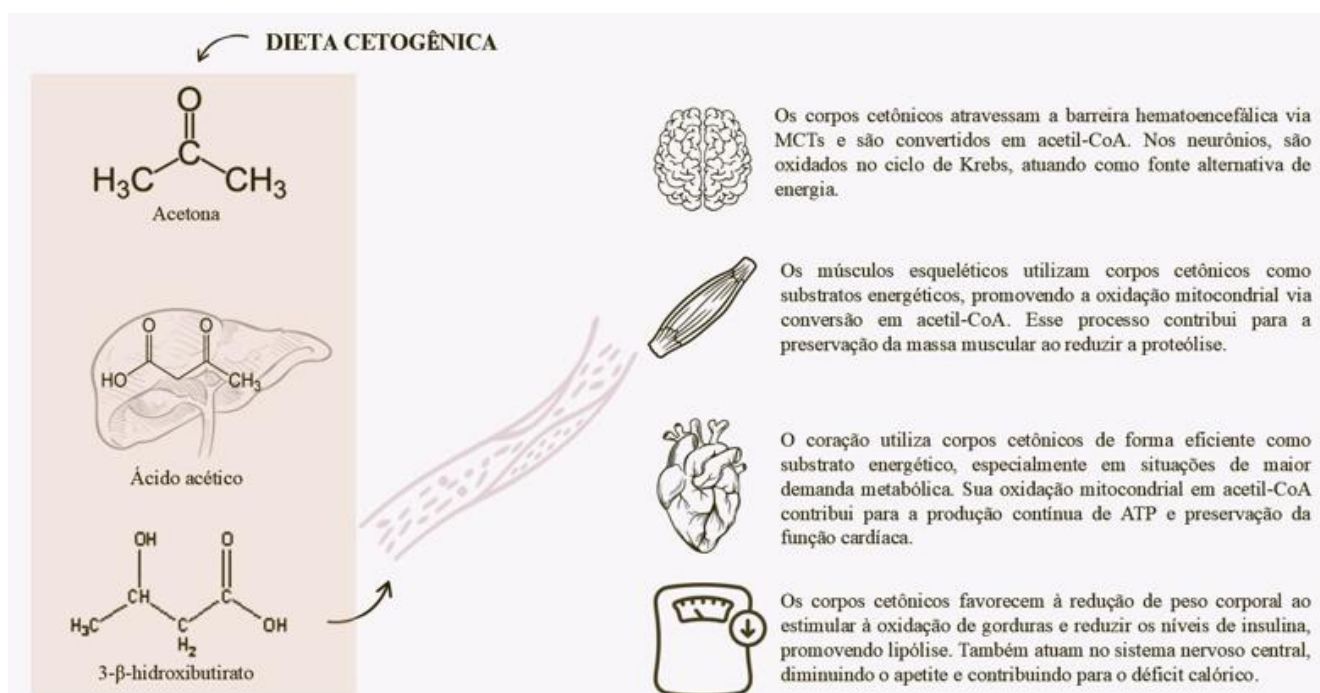
3.1 Fundamentos Bioquímicos e Mecanismos de Ação

A eficácia da DC decorre de alterações fisiopatológicas que transcendem a simples indução de cetose. A redução da ingestão de carboidratos (<50 g/dia, representando 5–10 % do

valor energético total— VET) provoca queda de 60–70 % na insulina sérica¹¹. Essa hipoinsulinemia ativa a lipase hormônio-sensível, promovendo a lipólise e o uso de ácidos graxos como combustível³.

No fígado, esses ácidos graxos sofrem β -oxidação mitocondrial, gerando excesso de acetil-CoA. Em restrição glicídica, a escassez de oxaloacetato – essencial para o ciclo de Krebs – desvia o acetil-CoA para cetogênese⁴. Nessa via, predominantemente mitocondrial, duas moléculas de acetil-CoA formam acetoacetato, que pode ser reduzido a β HB ou descarboxilado a acetona. Esses corpos cetônicos são exportados para tecidos extra-hepáticos, como cérebro, músculo e coração, servindo como fonte energética alternativa¹². A dinâmica de geração e utilização dos corpos cetônicos está ilustrada na **figura 1**.

Figura 1 - Síntese, transporte e metabolismo dos corpos cetônicos em órgãos-alvo e seus efeitos sistêmicos.



A figura apresenta as estruturas químicas dos principais corpos cetônicos: acetona ($\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_3$), acetoacetato ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{COOH}$) e 3- β -hidroxibutirato ($\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$). No cérebro, esses compostos atravessam a barreira hematoencefálica através dos transportadores de monocarboxilatos (MCTs, do inglês Monocarboxylate Transporters), sendo subsequentemente convertidos em acetil-CoA para geração de energia via ciclo de Krebs. Nos músculos esqueléticos, a oxidação mitocondrial dos corpos cetônicos contribui para a preservação da massa muscular ao reduzir a proteólise. Já no coração, eles atuam como fonte energética preferencial durante períodos de alta demanda metabólica, assegurando uma produção eficiente de Adenosina Trifosfato — ATP. Além desses efeitos específicos por órgão, os corpos cetônicos exercem importantes ações sistêmicas, incluindo o estímulo à lipólise, a redução dos níveis de insulina circulante, a modulação do apetite através de ações no sistema nervoso central e a promoção de um balanço energético negativo. Fonte: Autores.

A cetogênese é regulada principalmente pela HMG-CoA sintase, cuja expressão é induzida por glucagon e amplificada pelos próprios corpos cetônicos, sugerindo um mecanismo de retroalimentação positiva⁴. Embora seja o principal local de síntese, o fígado não consome corpos cetônicos, devido à ausência da enzima β -cetoacil-CoA transferase¹³.

Além de substratos energéticos que suprem até 70 % das exigências do sistema nervoso central, os corpos cetônicos exercem funções sinalizadoras cruciais: Inibição de Histona Desacetilases (HDACs): O β HB atua como um inibidor endógeno das HDACs de classe I e IIa¹⁴. As HDACs são enzimas que removem grupos acetil das histonas, resultando em uma cromatina mais compacta que dificulta a expressão gênica. Ao inibir essas enzimas, o β HB promove a acetilação das histonas, facilitando a transcrição de genes envolvidos na resistência

ao estresse oxidativo, como a superóxido dismutase, e fatores neurotróficos que auxiliam na sobrevivência neuronal¹⁵. Avanços recentes demonstram que o β HB inibe especificamente a HDAC3, o que reduz a ativação do inflamassoma NLRP3 em células da micróglia. Esse mecanismo promove a ativação da mitofagia, resultando na atenuação da neuroinflamação mediada por micróglia em modelos de encefalomielite¹⁶.

Ativação do Receptor GPR109A (HCA2): O β HB é o ligante natural deste receptor acoplado à proteína G, expresso em macrófagos, microglia e células epiteliais do cólon. A ativação do GPR109A pelo β HB inibe vias pró-inflamatórias, reduzindo a produção de citocinas inflamatórias e o estresse oxidativo sistêmico. No sistema nervoso central, essa ativação via microglia exerce um papel fundamental na neuroproteção, ao atenuar a neuroinflamação crônica observada em patologias como Alzheimer e Parkinson¹⁴.

A compreensão de que os corpos cetônicos, especialmente o β HB, transcendem a função de simples substratos energéticos e atuam como potentes moléculas sinalizadoras — inibindo HDACs e ativando o receptor GPR109A — fundamenta o potencial neuroprotetor da cetose¹⁴. Essa modulação epigenética e anti-inflamatória oferece o suporte mecanístico necessário para explicar os benefícios observados em doenças neurodegenerativas, onde a neuroinflamação crônica e o déficit energético são centrais¹⁷. Na prática clínica, essa correlação é evidenciada em intervenções como a Dieta Cetogênica Mediterrânea Modificada (DCMM), que demonstrou, em estudos com pacientes em risco para Alzheimer, melhora cognitiva significativa associada à redução de marcadores inflamatórios e ao aumento da capacidade antioxidante após apenas 12 semanas de protocolo^{18,19}.

Esses mecanismos sustentam o uso da DC em múltiplos contextos clínicos, como epilepsia refratária, doenças neurodegenerativas, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica.

3.2 Variações Protocolares

A DC apresenta diferentes versões, adaptadas à idade, condição clínica e objetivos terapêuticos:

Dieta Cetogênica Clássica (DCC)

Mantém a proporção lipídios: proteínas + carboidratos de 4:1 desenvolvida pela Clínica Mayo¹. É eficaz em crianças com epilepsia refratária, com cerca de 50 % dos pacientes apresentando redução superior a 50 % nas crises, e 10–15 % alcançando remissão completa¹⁴. Requer pesagem precisa dos alimentos e monitoramento intensivo, especialmente nas primeiras semanas²⁰. A exigência de pesagem precisa dos alimentos na DCC é fundamental para garantir a manutenção da proporção terapêutica de 4:1 ou 3:1 (lipídios para a soma de proteínas e carboidratos), uma vez que qualquer desvio mínimo na ingestão de macronutrientes pode interromper o estado de cetose e comprometer o controle das crises epiléticas^{1,14}. Quantidades inadequadas, sejam para mais ou para menos, podem resultar em efeitos adversos imediatos, como hipoglicemia ou acidose metabólica, além de falha terapêutica^{1,21}. No contexto pediátrico, o monitoramento intensivo é indispensável, pois a restrição severa de proteínas (apenas 6–8 % do VET) e de micronutrientes essenciais pode acarretar prejuízos no crescimento e no desenvolvimento neuropsicomotor da criança caso a dieta não seja rigorosamente calculada e suplementada²¹. Portanto, a vigilância constante e o ajuste rigoroso das porções são indispensáveis para garantir que a eficácia no controle das crises epiléticas não resulte em déficits estaturais ou nutricionais permanentes no paciente infantil.

Dieta com triglicerídeos de cadeia média (TCM)

Utiliza 71 % do VET provenientes de lipídios (50 % ácidos graxos de cadeia média e 21 % longa cadeia), enquanto carboidratos e proteínas representam 19 % e 10 % do VET, respectivamente, mantendo proporção de 1,5:1 (lipídios: proteínas + carboidratos)²². Embora seja indicada para a epilepsia refratária com eficácia superior a 50 % na redução de crises pediátricas, sua implementação exige pesagem precisa dos alimentos e monitoramento rigoroso. Esse cuidado

é vital, pois variações nas quantidades podem não apenas anular a cetose, mas desencadear efeitos adversos e acarretar prejuízos significativos ao crescimento e desenvolvimento estatural da criança. Para mitigar esses riscos e proteger a saúde infantil, a suplementação de cálcio e vitamina D torna-se indispensável, prevenindo a redução da densidade mineral óssea e garantindo que o tratamento não comprometa a integridade esquelética durante as fases críticas de maturação²³.

Dieta de Atkins Modificada (DAM)

Oferece maior palatabilidade e flexibilidade, sendo frequentemente prescrita para adolescentes e adultos que buscam maior autonomia alimentar¹⁹. A DAM oferece maior palatabilidade e flexibilidade, com proteínas entre 25–35 % e lipídios entre 55–65 % do VET. Diferente do protocolo clássico, a DAM foca na restrição de carboidratos (10–20 g/dia) sem limitar rigorosamente as calorias ou proteínas, o que favorece a adesão de adolescentes e adultos. Estudos realizados com adultos portadores de diabetes tipo 2^{1,18} demonstraram redução de 12 % no peso corporal em seis meses, associada à melhora significativa na resistência à insulina e no perfil lipídico. Além do manejo glicêmico, evidências em mulheres com sobrepeso e síndrome do ovário policístico também sustentam a eficácia da cetose na redução de peso e melhora metabólica²⁴. Este protocolo pode ser conduzido sem hospitalização (regime ambulatorial), desde que o paciente receba orientação nutricional adequada¹⁹. Essa orientação consiste, primordialmente, no ensino da contagem de carboidratos líquidos, no incentivo ao consumo de gorduras de boa qualidade e no automonitoramento de sintomas da síndrome conhecida como “gripe cetogênica”, dispensando a necessidade de pesagem precisa de todos os alimentos e do monitoramento clínico intensivo exigido na DCC.

Dieta Cetogênica Mediterrânea Modificada (DCMM)

Evolução dos protocolos cetogênicos tradicionais, esta versão é direcionada principalmente ao público adulto e idoso, visando o manejo de doenças crônicas¹⁷. Um estudo randomizado com idosos em risco para Alzheimer demonstrou, após 12 semanas de um protocolo de DCMM, caracterizado por uma distribuição de macronutrientes de 60–70 % de lipídios, 15–20 % de proteínas e 10–20 % de carboidratos. A dieta priorizou o padrão mediterrâneo através do consumo de azeite extravirgem, pescados, nozes e abacate, garantindo uma proporção ideal de ácidos graxos ômega-3:ômega-6 $\geq 1:2$ ¹⁷. Após o período de intervenção, observou-se melhora cognitiva significativa nos participantes, redução de marcadores inflamatórios sistêmicos, aumento da capacidade antioxidante, alterações positivas na adiposidade e em biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR), sugerindo um efeito protetor contra a neuroinflamação²⁵.

As principais variações protocolares da DC, incluindo composição e aplicações clínicas, estão sintetizadas no **quadro 1**.

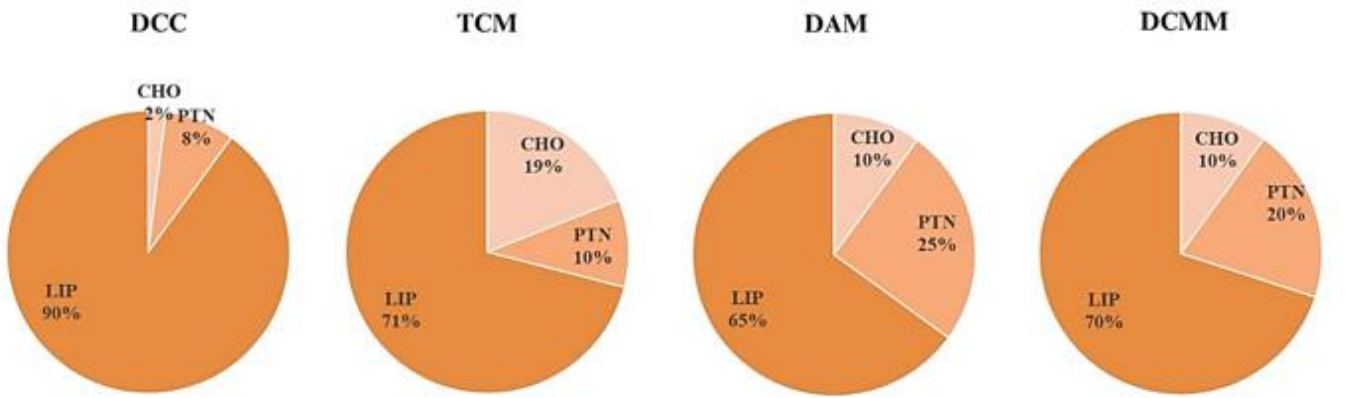
Quadro 1 - Variações protocolares da dieta cetogênica: características nutricionais e aplicações clínicas (base de 2000 Kcal/dia).

Modelo de Dieta	Carboidratos (g/dia)	Proteínas (g/kg/dia)	Lipídios (%*)	Relação lipídios: não-lipídios	Aplicações Clínicas Principais	Fontes Alimentares Chave
Dieta Cetogênica Clássica (DCC)	10-15 (2-4 %*)	1 (6-8 %*)	87-90	3:1 a 4:1	Epilepsia refratária	Manteiga, óleos, creme de leite
Dieta com Triglicerídeos de Cadeia Média (TCM)	40-60 (19 %*)	1 (10 %*)	71	1,5:1	Epilepsia refratária	Óleo de coco, TCM, proteínas magras
Dieta Atkins Modificada (DAM)	10-20 (5-10 %*)	1-1,5 (25-35 %*)	55-65	2:1	Obesidade, resistência insulínica	Carnes, ovos, vegetais de baixo amido
Dieta Cetogênica Mediterrânea Modificada (DCMM)	50-100 (10-20 %*)	1 (15-20%*)	60-70	1,8:1 a 2:1	Neurodegeneração, Síndrome Metabólica	Azeite extravirgem, peixes, nozes, vegetais folhosos

*% do Valor Energético Total (VET). Fonte: Autores.

A distribuição percentual de macronutrientes nos diferentes protocolos da dieta cetogênica é apresentada na **figura 2**.

Figura 2 - Distribuição percentual da energia proveniente de macronutrientes em diferentes protocolos de dietas cetogênicas.



A figura ilustra a proporção de energia derivada de cada macronutriente em quatro variações principais da dieta cetogênica, considerando uma ingestão energética total de 2000 Kcal/dia. As proporções indicadas refletem as diferenças nas abordagens nutricionais específicas para cada versão da dieta, com base em suas aplicações terapêuticas e objetivos clínicos: Dieta Cetogênica Clássica (DCC) — 90 % da energia de LIP, 2 % de CHO e 8 % de PTN; Dieta com Triglicerídeos de Cadeia Média (TCM) — 71 % da energia de LIP, 19 % de CHO e 10 % de PTN; Dieta Atkins Modificada (DAM) — 65 % da energia de LIP, 10 % de CHO e 25 % de PTN; Dieta Cetogênica Mediterrânea Modificada (DCMM) — 70 % da energia proveniente de lipídios (LIP), 10 % de carboidratos (CHO) e 20 % de proteínas (PTN). As proporções refletem as adaptações específicas de cada protocolo para fins terapêuticos, variando em termos de cetogenicidade, palatabilidade e aderência clínica. Fonte: Autores.

3.3 Aplicações Clínicas

O uso da DC tem se expandido para além da epilepsia refratária, embora o nível de evidência varie significativamente entre as especialidades:

Neurologia e Psiquiatria

No manejo da enxaqueca crônica refratária, um estudo demonstrou que a intervenção cetogênica por três meses resultou em uma redução de 50 % na frequência e intensidade das crises²⁶. No Alzheimer, as evidências são promissoras, mas ainda concentradas em estudos de curto prazo. Um estudo randomizado com idosos em risco de Alzheimer submetidos à DCMM por 12 semanas revelou melhora cognitiva significativa, redução de marcadores inflamatórios e aumento da capacidade antioxidante¹⁷. No que tange à performance cognitiva em jovens saudáveis, um estudo recente indica que a DC pode melhorar a velocidade de processamento visual-motor, embora tenha observado uma redução na precisão em tarefas complexas de memória de trabalho após três semanas de intervenção²⁷. Adicionalmente, no campo do neurodesenvolvimento, a DC pós-desmame demonstrou capacidade de resgatar déficits sociais causados por estresse pré-natal. Esse efeito protetor é dependente do sexo, apresentando resultados mais robustos na recuperação da sociabilidade em fêmeas, o que sugere mecanismos de resiliência específicos ao gênero²⁸. Em transtornos do humor, a literatura sugere efeitos na modulação da barreira hematoencefálica, embora ensaios clínicos de larga escala ainda sejam escassos¹⁷.

Endocrinologia

Esta é uma das áreas com evidências mais robustas para adultos. O uso da DAM em pacientes com diabetes tipo 2 demonstrou, em seis meses, uma redução média de 12 % no peso corporal¹⁸, acompanhada de melhora na sensibilidade à insulina e redução da hemoglobina glicada¹². Tais resultados indicam que a DC é eficaz no controle glicêmico e na síndrome metabólica ao reduzir a inflamação sistêmica.

Oncologia

O uso da DC no câncer fundamenta-se no efeito Warburg, visando privar células cancerosas de glicose. Embora existam indícios de que a restrição de carboidratos possa potencializar a radioterapia em gliomas e reduzir efeitos colaterais da quimioterapia⁶, a literatura científica nesta área ainda é considerada escassa e preliminar. Portanto, mais evidências são estritamente necessárias antes que a DC possa ser recomendada como tratamento padrão, devendo ser considerada apenas como uma terapia adjuvante sob rigorosa supervisão.

Para além das bases bioquímicas, a eficácia prática da DC em cenários como epilepsia refratária, diabetes mellitus tipo 2 e oncologia é sustentada por evidências clínicas consistentes, conforme sintetizado no **quadro 2**.

Quadro 2 – Síntese de estudos clínicos sobre a dieta cetogênica (DC).

Autor	Objetivo	Participantes	Desenho do Estudo	Resultados significativos	Efeitos Adversos Relatados
Sondhi <i>et al.</i> ¹⁴	Avaliar eficácia da DC e da DAM na epilepsia	Crianças com epilepsia refratária	Ensaio Clínico Randomizado	Redução >50% nas crises em cerca de metade dos pacientes; 10-15% com remissão total	Risco de prejuízo no crescimento e deficiências de micronutrientes
Athinarayanan <i>et al.</i> ¹⁸	Manejo do diabetes tipo 2 via cetose nutricional	Adultos com diabetes mellitus tipo 2	Intervenção de cuidado remoto (2 anos)	Redução de 12% no peso em 6 meses; melhora na sensibilidade à insulina e no perfil lipídico	Não detalhados no resumo da fonte, mas requer monitoria renal/hepática
Brinkley <i>et al.</i> ¹⁷	Impacto da DC e da DCMM no Alzheimer	Idosos em risco para doença de Alzheimer	Estudo Clínico Randomizado (12 semanas)	Melhora cognitiva; redução de marcadores inflamatórios; aumento da capacidade antioxidante	Sintomas de adaptação inicial ("gripecetogênica")
Bongiovanni <i>et al.</i> ²⁶	Tratar enxaqueca crônica refratária com cetose	Pacientes com enxaqueca crônica	Intervenção clínica (3 meses)	Redução de 50 % na frequência e na intensidade das crises dolorosas	Fadiga e cefaleia transitórias (adaptação)
Paoli <i>et al.</i> ²⁴	Efeitos da DC na SOP	Mulheres com sobrepeso e SOP	Estudo de intervenção metabólica	Melhora nos parâmetros metabólicos e redução de peso corporal	Alterações no perfil lipídico em casos sem monitoramento

DC: Dieta Cetogênica; DAM: Dieta Atkins Modificada; DCMM: Dieta Cetogênica Mediterrânea Modificada; SOP: Síndrome do Ovário Policístico. Fonte: Autores.

Embora as evidências para epilepsia e diabetes tipo 2 sejam robustas, o uso da DC em outras áreas apresenta limitações. Na oncologia, por exemplo, o embasamento no efeito Warburg ainda carece de ensaios clínicos de larga escala, sendo a literatura considerada escassa e preliminar para recomendações como tratamento padrão.

Além disso, a facilidade de seguimento da dieta é variável: enquanto protocolos como a DAM e a DCMM favorecem a aderência clínica pela palatabilidade, a DCC impõe desafios severos de manutenção devido à rigidez na pesagem dos alimentos. Profissionais devem ponderar que efeitos adversos como esteatose hepática (12–15 %) ¹⁰ e litíase renal (6–8 %) ²⁹ são riscos reais em adesões prolongadas sem supervisão.

É importante destacar que o nível de evidência varia entre as diferentes aplicações clínicas da dieta cetogênica. Enquanto há evidências robustas para epilepsia refratária e diabetes mellitus tipo 2, outras áreas, como doenças neurodegenerativas e oncologia, ainda apresentam resultados promissores, porém baseados em estudos de menor escala ou curta duração. Dessa forma, a utilização clínica nesses contextos deve ser conduzida com cautela e baseada em avaliação individualizada.

3.4 Considerações Práticas

A adaptação à DC frequentemente desencadeia a "gripe cetogênica", causada por mudanças no equilíbrio de fluidos e eletrólitos durante a transição metabólica. É caracterizada por fadiga, cefaleia, náuseas e irritabilidade ²¹, sintomas que afetam até 68 % dos iniciantes e tendem a se resolver em 2 a 4 semanas, sendo minimizados por hidratação e reposição eletrolítica ³⁰.

É fundamental considerar potenciais interações medicamentosas pois a DC é contraindicada em doenças da β -oxidação de ácidos graxos e deficiência de piruvato carboxilase. Deve-se ter cautela extrema com o uso de inibidores de Transportador de Sódio-Glicose 2 (SGLT2) devido ao risco de cetoacidose euglicêmica, cujo mecanismo é impedir a reabsorção de glicose nos rins, fazendo com que o excesso seja excretado na urina³¹.

Para gerenciar esses sintomas, as fontes propõem o seguinte esquema prático: ingestão de, no mínimo, 2 litros de fluidos sem açúcar por dia; caso o paciente apresente sintomas relacionados à hipotensão (comum pela natriurese), recomenda-se aumentar a ingestão de sal, desde que não existam contraindicações clínicas; o uso de analgésicos em comprimidos (evitando formulações líquidas que podem conter açúcar) é sugerido para cefaleias temporárias; os eletrólitos que exigem monitoramento periódico rigoroso são sódio, potássio, magnésio e bicarbonato. A hiponatremia e a hipomagnesemia são complicações comuns no estágio ativo da dieta devido à desidratação e à excreção urinária de corpos cetônicos e o bicarbonato é essencial para monitorar o equilíbrio ácido-base, distinguindo a cetose nutricional da acidose metabólica perigosa³².

A adesão prolongada pode acarretar efeitos adversos relevantes, como esteatose hepática não alcoólica (com incidência de 12–15 % após um ano)¹⁰, litíase renal (afetando 6–8 % dos pacientes)²⁹ e deficiências de micronutrientes, como selênio, magnésio e vitaminas hidrossolúveis⁹. A literatura define a adesão prolongada à DC como o seguimento do protocolo por um período superior a seis meses¹⁰. É fundamental ressaltar que a variável tempo impacta o risco de diversos efeitos adversos; enquanto a esteatose hepática é uma preocupação em protocolos de longo prazo, a incidência de litíase renal e deficiências de micronutrientes, como magnésio e selênio, também se correlaciona diretamente com a permanência prolongada em cetose nutricional sem a devida vigilância metabólica¹⁰.

Recomenda-se monitorização periódica do perfil lipídico³³, função hepática e renal³⁴, eletrólitos séricos³⁵ e níveis vitamínico-minerais³⁶. Essa abordagem possibilita a identificação precoce de complicações.

4. Considerações finais

A presente revisão evidencia que a dieta cetogênica constitui uma estratégia terapêutica relevante, cujos efeitos metabólicos e potenciais ações neuroprotetoras ampliam sua aplicação para além da epilepsia refratária. Observa-se eficácia consistente no controle glicêmico, na redução ponderal e na modulação da inflamação sistêmica, particularmente em contextos metabólicos.

Entretanto, sua aplicação clínica exige criteriosa avaliação de contraindicações, monitoramento contínuo e individualização do protocolo, especialmente em intervenções prolongadas.

As tendências atuais indicam uma transição de modelos rígidos para abordagens mais flexíveis, visando melhorar a adesão sem comprometer a eficácia terapêutica. Nesse contexto, o sucesso da dieta cetogênica depende da integração entre rigor científico, viabilidade clínica e acompanhamento profissional contínuo.

Contribuição de autoria

Renata dos Santos Guarnieri contribuiu para a concepção do estudo, redação do manuscrito, aprovação da versão final e concorda em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, garantindo integridade e precisão. Jessé Almeida-Sousa contribuiu para a análise e interpretação dos dados, revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final e concorda em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, garantindo integridade e precisão. Jonas Gomes Kelby contribuiu para a aquisição e análise dos dados, revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final e concorda em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, garantindo

integridade e precisão. Gabriel Salústio Ramos Terra-Gomes contribuiu para a aquisição dos dados, redação do manuscrito, aprovação da versão final e concorda em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, garantindo integridade e precisão. Clara Maria Rodrigues Bonifácio-da-Silva contribuiu para a interpretação dos dados, revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final e concorda em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, garantindo integridade e precisão. Marcia Barbosa Aguila contribuiu para a concepção do estudo, revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final e concorda em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, garantindo integridade e precisão.

Declaração de conflito de interesses

Os autores não declararam possíveis conflitos de interesse com relação à pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo.

Fonte de financiamento

Não se aplica.

Referências

1. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 8:3-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x
2. Ludwig DS. The Ketogenic Diet: Evidence for Optimism but High-Quality Research Needed. *J Nutr*. 2020;150(6):1354-1359. doi: 10.1093/jn/nxz308
3. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411(1):21-35. doi: 10.1111/nyas.13435
4. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab*. 2017;25(2):262-284. doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.022
5. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70(3):309-319. doi: 10.1016/j.plefa.2003.09.007
6. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab*. 2020;33:102-121. doi: 10.1016/j.molmet.2019.06.026
7. Yancy WS, Jr., Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)*. 2005;2:34. doi: 10.1186/1743-7075-2-34
8. Brietzke E, Mansur RB, Subramaniapillai M, *et al*. Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: Evidence and developments. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;94:11-16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.07.020
9. Dowis K, Banga S. The Potential Health Benefits of the Ketogenic Diet: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(5). doi: 10.3390/nu13051654
10. Watanabe M, Tuccinardi D, Ernesti I, *et al*. Scientific evidence underlying contraindications to the ketogenic diet: An update. *Obes Rev*. 2020;21(10):e13053. doi: 10.1111/obr.13053
11. Dashti HM, Mathew TC, Al-Zaid NS. Efficacy of Low-Carbohydrate Ketogenic Diet in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Med Princ Pract*. 2021;30(3):223-235. doi: 10.1159/000512142
12. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(6):412-426. doi: 10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8

13. Kelty TJ, Krause AA, Rector RS. Ketone metabolites in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease progression: optimizing keto-therapeutic strategies. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2025;329(2):E290-E301. doi: 10.1152/ajpendo.00178.2025
14. Sondhi V, Agarwala A, Pandey RM, *et al.* Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2020;174(10):944-951. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2282
15. Kikuchi M, Morita S, Wakamori M, *et al.* Epigenetic mechanisms to propagate histone acetylation by p300/CBP. *Nat Commun.* 2023;14(1):4103. doi: 10.1038/s41467-023-39735-4
16. Zhang Q, Zheng M, Sun W, *et al.* Ketogenic diet attenuates microglia-mediated neuroinflammation by inhibiting NLRP3 inflammasome activation via HDAC3 inhibition to activate mitophagy in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Food Funct.* 2025;16(12):4731-4753. doi: 10.1039/d5fo00422e
17. Brinkley TE, Leng I, Register TC, *et al.* Changes in Adiposity and Cerebrospinal Fluid Biomarkers Following a Modified Mediterranean Ketogenic Diet in Older Adults at Risk for Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2022;16:906539. doi: 10.3389/fnins.2022.906539
18. Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, *et al.* Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes: A 2-Year Non-randomized Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:348. doi: 10.3389/fendo.2019.00348
19. Cervenka MC, Kossoff EH. Dietary treatment of intractable epilepsy. *Continuum (Minneapolis).* 2013;19(3 Epilepsy):756-766. doi: 10.1212/01.CON.0000431396.23852.56
20. Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(10):842-848. doi: 10.1590/0004-282X20160116
21. Bostock ECS, Kirkby KC, Taylor BV, Hawrelak JA. Consumer Reports of "Keto Flu" Associated With the Ketogenic Diet. *Front Nutr.* 2020;7:20. doi: 10.3389/fnut.2020.00020
22. Liu YM, Wang HS. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomed J.* 2013;36(1):9-15. doi: 10.4103/2319-4170.107154
23. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. *Nutrients.* 2020;12(6). doi: 10.3390/nu12061809
24. Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 2020;18(1):104. doi: 10.1186/s12967-020-02277-0
25. Di Majo D, Cacciabaudo F, Accardi G, *et al.* Ketogenic and Modified Mediterranean Diet as a Tool to Counteract Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: Nutritional Suggestions. *Nutrients.* 2022;14(12). doi: 10.3390/nu14122384
26. Bongiovanni D, Benedetto C, Corvisieri S, *et al.* Effectiveness of ketogenic diet in treatment of patients with refractory chronic migraine. *Neurol Sci.* 2021;42(9):3865-3870. doi: 10.1007/s10072-021-05078-5
27. Serio G, Pacelli C, Piccoli C, *et al.* Faster but less accurate: An explorative study on the effects of three weeks of ketogenic diet on cognitive functions in undergraduate students. *PLoS One.* 2026;21(1):e0338877. doi: 10.1371/journal.pone.0338877
28. Begni V, Marchesin A, Orso R, *et al.* Sex-dependent protective effects of a ketogenic diet following prenatal stress exposure: Evidence from adolescent rats. *Brain Behav Immun.* 2026;134:106301. doi: 10.1016/j.bbi.2026.106301
29. Acharya P, Acharya C, Thongprayoon C, *et al.* Incidence and Characteristics of Kidney Stones in Patients on Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases.* 2021;9(2). doi: 10.3390/diseases9020039

30. Chamma L, Chamma N, Mattar L, Slaybe M, Haidar S, Rizk R. Beyond epilepsy management: A narrative review of the health effects of ketogenic diets. *Nutrition*. 2025;137:112804. doi: 10.1016/j.nut.2025.112804
31. Dynka D, Rodzen L, Rodzen M, *et al*. The ketogenic diet is not for everyone: contraindications, side effects, and drug interactions. *Ann Med*. 2026;58(1):2603016. doi: 10.1080/07853890.2025.2603016
32. Leung LY, Tam HL, Ho JK. Effects of ketogenic and low-carbohydrate diets on the body composition of adults with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2025;46:10-18. doi: 10.1016/j.clnu.2025.01.017
33. Crosby L, Davis B, Joshi S, *et al*. Ketogenic Diets and Chronic Disease: Weighing the Benefits Against the Risks. *Front Nutr*. 2021;8:702802. doi: 10.3389/fnut.2021.702802
34. Batch JT, Lamsal SP, Adkins M, Sultan S, Ramirez MN. Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article. *Cureus*. 2020;12(8):e9639. doi: 10.7759/cureus.9639
35. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(8):789-796. doi: 10.1038/ejcn.2013.116
36. Ludwig DS, Willett WC, Volek JS, Neuhouser ML. Dietary fat: From foe to friend? *Science*. 2018;362(6416):764-770. doi: 10.1126/science.aau2096