

Dieta Cetogénica na Epilepsia Refratária

Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy

Fátima Raquel Gomes da Cunha Moreira

ORIENTADO POR: Dr.ª Branca Sousa

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

Porto, 2020



Resumo

A epilepsia é uma doença neurológica caracterizada por crises epiléticas repetidas, devido a alterações na atividade elétrica do cérebro. Aproximadamente 30% dos pacientes não respondem ao tratamento farmacológico, sendo necessário procurar tratamentos alternativos. A dieta cetogénica surge como uma boa opção não farmacológica, no tratamento da epilepsia refratária aos medicamentos antiepiléticos. Foi proposta em 1921, por Wilder, como alternativa ao jejum. É uma dieta rica em gordura, pobre em hidratos de carbono e com teor adequado de proteínas, que promove a obtenção de energia através da oxidação dos ácidos gordos. Na ausência de glicose, os corpos cetónicos obtidos do metabolismo das gorduras, são utilizados como fonte de energia a nível cerebral. Com o aumento do interesse pela dieta cetogénica, surgiram novas variantes da mesma, menos restritivas, com o objetivo de facilitar a implementação e o cumprimento da dieta. Assim como outros tratamentos médicos, a dieta cetogénica apresenta alguns efeitos adversos que devem ser controlados, tais como desidratação, hipoglicemia, dislipidemia, entre outros. Este tratamento está atualmente indicado para algumas síndromes e outras patologias, sendo a terapia de primeira linha para a síndrome de deficiência do transportador de glicose tipo 1 e síndrome de deficiência do complexo desidrogenase do piruvato. O mecanismo de ação da dieta cetogénica não está completamente esclarecido, no entanto, vários estudos comprovam a sua eficácia, especialmente em crianças. Apesar de ser um tratamento muito rigoroso, a integração do doente e da família numa equipa multidisciplinar preparada favorece o êxito do tratamento.

Palavras chave: Epilepsia, Dieta Cetogénica, Corpos Cetónicos

Abstract

Epilepsy is a neurological disease characterized by repeated epileptic seizures due to changes in the brain's electrical activity. Approximately 30% of patients do not respond to pharmacological treatment, and it is necessary to seek alternative therapies. The ketogenic diet appears as a good option for non-pharmacological treatment of epilepsy refractory to antiepileptic drugs. Proposed in 1921, by Wilder, as an alternative to fasting, the ketogenic diet is a high-fat diet, low in carbohydrates and with adequate protein content, which promotes the obtaining of energy through the oxidation of fatty acids. In the absence of glucose, ketone bodies obtained from fat metabolism are used as a source of energy at the brain level. With an increased interest in the ketogenic diet, new and less restrictive variants have emerged, intending to facilitate the implementation and compliance with the diet. Like other medical treatments, the ketogenic diet has some adverse effects that must be controlled, such as dehydration, hypoglycemia, dyslipidemia, among others. Currently, this treatment is indicated for some syndromes and other pathologies, and it is the first-line therapy for the deficiency of glucose transporter type 1 syndrome and pyruvate dehydrogenase complex syndrome. The mechanisms of action of the ketogenic diet are not entirely understood. However, several studies prove its effectiveness, especially in children. Despite being a rigorous treatment, the integration of the patient and family in a prepared multidisciplinary team favours the treatment success.

Keywords: Epilepsy, Ketogenic Diet, Ketone Bodies

Lista de siglas e acrónimos

ACA - Acetoacetato

AG - Ácidos Gordos

ATP - Adenosina Trifosfato

BHB - B-Hidroxibutirato

CC - Corpos Cetónicos

DAM - Dieta de Atkins Modificada

DBIG - Dieta de Baixo Índice Glicémico

DC - Dieta Cetogénica

DCC - Dieta Cetogénica Clássica

ECA - Ensaio Clínico Aleatorizado

ECG - Eletrocardiograma

EEG - Eletroencefalograma

ERTF - Epilepsia Refratária ao Tratamento Farmacológico

FAE - Fármacos Antiepiléticos

GABA - Ácido γ -aminobutírico

HC - Hidratos de Carbono

IG - Índice Glicémico

mTOR - Proteína Alvo da Rapamicina

ROS - Espécies Reativas de Oxigénio

TCM - Triglicerídeos de Cadeia Média

TGL - Triglicerídeos de Cadeia Longa

Sumário

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Lista de siglas e acrónimos	iii
Introdução	1
Metodologia	2
Epilepsia	2
Dieta cetogénica	3
Variantes da dieta cetogénica.....	4
Mecanismos antiepiléticos da dieta cetogénica	5
Efeitos adversos	7
Indicações e contraindicações da dieta cetogénica	8
Avaliação e aconselhamento pré-dieta	9
Implementação da dieta.....	10
Monitorização da dieta.....	11
Descontinuação da dieta.....	12
Eficácia da dieta cetogénica na epilepsia refratária.....	13
Análise crítica e conclusão.....	15
Referências.....	16

Introdução

Desde a época de Hipócrates (460 a.C.-370 a.C.) que o jejum é considerado uma terapêutica eficaz para a epilepsia^(1, 2). No entanto, só no início do século XX, em 1911 é que surgiu a primeira prova científica do efeito do jejum, pelos médicos franceses Guelpa e Marie. Anos mais tarde, em 1921, nos Estados Unidos, Geyelin descreveu a melhoria cognitiva que poderia ocorrer com a aplicação do jejum⁽²⁻⁴⁾. Durante 20 dias, impossibilitou 36 pacientes de consumir qualquer alimento e verificou que 87% deles ficaram livres de crises⁽²⁾. No mesmo ano, Dr. Russell Wilder foi o primeiro a propor uma dieta que simulasse as alterações bioquímicas relacionadas com os períodos de jejum e definiu o termo como “dieta cetogénica” (DC)⁽²⁻⁴⁾. Nos anos subsequentes, a dieta foi amplamente utilizada no tratamento da epilepsia⁽³⁾. Posteriormente, com o desenvolvimento de fármacos antiepiléticos (FAE), nomeadamente com a descoberta da difenil-hidantoína em 1938, a atenção dos médicos e dos investigadores centrou-se nos novos fármacos e a dieta foi praticamente esquecida^(2, 5). Em 1971, foi introduzida a DC de triglicerídeos de cadeia média (TCM), uma modificação da dieta cetogénica clássica (DCC), na tentativa de tornar a dieta mais agradável e menos restritiva⁽⁶⁾. O interesse da DC renasceu quando, em 1993, nos Estados Unidos, uma criança de 2 anos permanecia com epilepsia de difícil controlo, após o uso de fármacos e cirurgia e ficou livre de crises e com melhoria no desenvolvimento, após o tratamento com a DC⁽²⁾. Desde então, a dieta tornou-se mais seguramente estabelecida como um tratamento eficaz para a epilepsia refratária ao tratamento farmacológico (ERTF)⁽⁵⁾. Anos mais tarde, surgiram novas variantes, pela necessidade de melhorar a adesão e a qualidade de vida dos doentes e familiares⁽⁴⁾. A dieta de Atkins

modificada (DAM) introduzida pela primeira vez em 2003, é uma modificação da dieta de Atkins, promovida em 1972 pelo cardiologista Robert Atkins. E a dieta de baixo índice glicémico (DBG), relatada pela primeira vez em 2005⁽³⁾. Embora os efeitos positivos da dieta na redução das crises epiléticas sejam evidentes, o mecanismo subjacente à sua eficácia, não está totalmente elucidado^(1, 7, 8).

Deste modo, a presente revisão temática visa elucidar, através de estudos recentes, as diferentes variantes da DC, alguns dos mecanismos subjacentes ao efeito antiepilético, assim como os efeitos adversos, as indicações e contraindicações, o processo de implementação da dieta e a sua eficácia.

Metodologia

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Google Académico, utilizando os seguintes termos de pesquisa: "ketogenic diet", "carbohydrate-restricted", "carbohydrate AND low" combinados com os termos "refractory epilepsy", "drug resistant epilepsy", "medication resistant epilepsy", "intractable epilepsy". Foram selecionados os artigos publicados a partir de 2015, cujo título e/ou resumo e texto integral correspondiam aos objetivos desta revisão. As referências dos artigos previamente selecionados também foram consultadas. Além disso, foi analisado um livro alusivo ao tema desta revisão.

Epilepsia

A epilepsia é uma doença neurológica crónica caracterizada por crises epiléticas repetidas, que podem afetar parte do corpo ou a totalidade⁽⁹⁻¹¹⁾. As crises envolvem modificações na atividade elétrica dos neurónios e estão associadas a um desequilíbrio das redes cerebrais excitatórias e inibitórias⁽¹²⁾. Estima-se que, cerca de 50 a 70 milhões de pessoas sofrem de epilepsia, a nível mundial, e que,

por ano, 2,4 a 4,6 milhões de pessoas são diagnosticadas com esta doença^(10, 13). O tratamento clássico da epilepsia inclui a terapêutica farmacológica, em que é utilizado uma combinação de dois ou mais FAE, terapêutica cirúrgica ou estimulação do nervo vago^(10, 14, 15). Aproximadamente 70% das pessoas têm êxito no tratamento com FAE^(9, 10, 16). Contudo, o tratamento farmacológico disponível tem uma eficácia limitada e, cerca de 30% dos pacientes desenvolvem epilepsia refratária à administração de fármacos, apresentando crises não suficientemente controladas⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Alguns desses pacientes não reúnem critérios para a cirurgia, sendo necessário tratamentos alternativos, como a DC^(9, 10, 20). Há estudos que demonstraram que a DC é tanto ou mais eficaz do que qualquer um dos medicamentos mais recentes na redução da frequência de crises⁽²¹⁾.

Dieta cetogénica

A DC é definida como uma dieta rica em gordura, restrita em hidratos de carbono (HC), com teor adequado de proteínas e com restrição energética e hídrica^(7-10, 17). É um modelo bioquímico de jejum, que provoca uma alteração sistémica do metabolismo da glicose para o metabolismo de ácidos gordos (AG)^(9, 10, 22). A oxidação dos AG nas mitocôndrias hepáticas resulta na produção excessiva de acetil-CoA. O seu acúmulo origina três corpos cetónicos (CC), o acetoacetato (ACA), o β -hidroxibutirato (BHB) e a acetona^(7, 10, 23-25). O ACA e o BHB entram na circulação sanguínea e são absorvidos por tecidos extra-hepáticos, como o cérebro, os músculos e o coração. Nestes órgãos, o ACA e o BHB serão transformados em acetil-CoA, que posteriormente entra no ciclo do ácido tricarboxílico, nas mitocôndrias e leva à síntese de adenosina trifosfato (ATP),

enquanto a acetona, produzida em menores quantidades, é excretada na urina ou pelos pulmões^(7, 10, 23-26).

Variantes da dieta cetogénica

Dieta cetogénica clássica

A DCC é a mais utilizada para a ERTF em crianças e lactentes⁽²⁷⁾. É rica em gordura, cerca de 90%, principalmente triglicerídeos de cadeia longa (TCL), pobre em HC e adequada em proteínas, cerca de 10%^(9, 28). É geralmente composta por uma proporção de 3:1 ou 4:1 - 3 ou 4 gramas de gordura para 1 grama de proteína mais HC^(1, 29, 30). É um regime alimentar com elevada exigência, uma vez que as refeições são calculadas de modo a fornecer a mesma quantidade de energia e de macronutrientes, com pesagem rigorosa dos alimentos. Todos os dias são realizados o mesmo número de refeições e nos mesmos horários⁽⁶⁾. Por ser uma dieta altamente restritiva, requer hospitalização na sua implementação⁽³⁰⁾.

Dieta cetogénica com triglicerídeos de cadeia média

A DC com TCM é uma modificação da DCC com TCM e que possibilita uma maior ingestão de HC⁽³⁰⁾. Originalmente fornecia 60% de TCM, 10% de proteínas, cerca de 19% de HC e 11% de TCL. No entanto, devido aos efeitos adversos frequentes, principalmente gastrointestinais, foi proposta uma DC com TCM modificada, em que 30% do valor energético total corresponde a TCM e outros 30% corresponde a TCL^(3, 6, 31). Os TCM metabolizam-se mais rapidamente que os TCL e produzem uma cetose mais rápida e eficiente, permitindo que com percentagens mais baixas de gordura, se alcancem resultados semelhantes aos obtidos com uma DCC^(3, 6, 22).

Dieta de Atkins modificada

A DAM foi criada com o intuito de proporcionar maior flexibilidade e palatabilidade, com um rácio cetogénico de 1 a 2:1⁽²⁹⁾. Contém cerca de 65% de

gordura, 10% de HC e 25% de proteínas⁽⁹⁾. Os HC são restritos a 10 a 20 g por dia em crianças e 15 a 20 g por dia em adultos e o consumo de gordura é encorajado^(9, 32). Esta dieta não implica hospitalização prévia, nem jejum inicial, não há restrição energética, hídrica e proteica e não é exigido a pesagem dos alimentos^(9, 30). O paciente pode definir o número e o horário das refeições, que podem diversificar de um dia para o outro⁽⁶⁾. É uma boa alternativa para os pacientes que não toleram a DCC, que é mais restrita, e parece ser mais compatível com os adultos devido ao elevado grau de descontinuação da DCC nessa faixa etária⁽³³⁾.

Dieta de baixo índice glicémico

A DBIG é a variante mais recente e mais liberal que visa simplificar a implementação da dieta⁽²⁸⁾. É baseada em 40 a 60 g de HC por dia, com índice glicémico (IG) < 50 e, aproximadamente 60% de gordura e 20 a 30% de proteínas^(1, 6, 31, 34). A implementação desta variante requer educação específica sobre os conceitos de IG⁽³⁴⁾. Esta dieta produz cetose mínima, quando comparada com a DCC, contudo é mais fácil de implementar, possui melhor tolerabilidade, eficácia equivalente e os efeitos adversos são mais leves^(9, 28).

Mecanismos antiepiléticos da dieta cetogénica

Vários estudos são realizados com o objetivo de descobrir qual é o mecanismo subjacente ao efeito antiepilético da DC e, pensa-se que, provavelmente, a dieta funciona por vários mecanismos⁽⁵⁾. Como já referido, as crises epiléticas envolvem alterações na atividade elétrica dos neurónios, associadas ao aumento da excitabilidade e dos potenciais de ação que, por sua vez, são induzidos pela despolarização da membrana celular numa sinapse. Os neurotransmissores excitatórios e inibitórios regulam a polaridade nas sinapses, através do controlo

das bombas e dos canais de iões que propiciam o fluxo de Na^+ , K^+ , Cl^- e Ca^{2+} (35). Deste modo, um dos potenciais mecanismos antiepiléticos da DC corresponde a alterações nas quantidades de neurotransmissores, que influenciam a polaridade da membrana neuronal(5, 35). O principal neurotransmissor excitatório, o glutamato, pode ser convertido no neurotransmissor inibitório principal, o ácido γ -aminobutírico (GABA), que por estimular os recetores dos canais de Cl^- e a abertura dos canais de K^+ , provoca hiperpolarização da membrana e, consequentemente, o controlo das crises(5, 25, 35). Alguns estudos mostram que, os CC induzem a síntese do GABA, através da regulação positiva da descarboxilase do glutamato e podem alterar a atividade das transaminases de GABA que inibem a sua degradação(5, 9, 10, 24, 36, 37). O ACA e, em menor proporção, o BHB, competem diretamente com o ião Cl^- pela ligação alostérica dos transportadores de glutamato, o que influencia a libertação pré-sináptica de glutamato, diminuindo a sua libertação(5, 23). Um outro mecanismo anticonvulsivo da DC é o aumento da síntese de ATP(23, 35, 36). O ATP é convertido em adenosina na sinapse, com posterior ativação do recetor adenosina A1 (A1R), levando à ativação de canais de K^+ e, consequentemente, à hiperpolarização da membrana celular e redução da excitabilidade(9, 23, 29, 35, 36). Há evidências que sugerem que a norepinefrina, a serotonina e a dopamina são importantes no controlo da excitabilidade e parecem ser influenciadas pela DC, sendo este, mais um possível mecanismo(10, 24). A diminuição da glicólise também contribui para um melhor controlo das crises(5, 23, 35). Estudos demonstram que um nível baixo ou estável de glicose diminui a suscetibilidade para convulsões e há uma rápida reversão na frequência das crises, quando os pacientes em DC ingerem glicose(9, 35, 38, 39). A restrição de glicose leva à libertação de ATP nos neurónios, que contribui para o controlo da excitabilidade

neuronal, através da abertura de canais de K^+ dependentes de ATP (KATP)^(7, 10, 35). Outro potencial mecanismo anticonvulsivo da DC é o da neuroproteção, com aumento do limiar convulsivo e redução da deterioração cerebral⁽³⁵⁾. A DC parece associar-se à biogénese mitocondrial, que na glicólise é reduzida; associa-se ao controlo da apoptose e das espécies reativas de oxigénio (ROS) - através da glutathiona reduzida - que na epilepsia está aumentada devido ao stresse oxidativo^(5, 29, 35). Estudos recentes sugerem que, a DC aumenta os níveis séricos de ácidos gordos polinsaturados, e que estes reduzem as ROS através da ativação das proteínas desacopladoras mitocondriais. Ademais, parecem regular a excitabilidade das membranas neuronais através do bloqueio dos canais de Ca^{2+} ou de Na^+ dependentes de voltagem, quando comparados com os ácidos gordos saturados^(23, 24, 30, 35). Evidências recentes, de estudos em animais e casos em humanos, sugerem que a disbiose está envolvida no mecanismo da ERTF e restaurar os microrganismos intestinais, pode ser uma nova terapêutica^(8, 10, 12, 13, 40). Tem sido sugerido que a DC pode modificar, com eficiência, a microflora intestinal, diminuindo a frequência das crises convulsivas^(8-10, 12, 41). Alguns autores referem que a DC inibe a atividade da proteína alvo da rapamicina (mTOR), que é um dos principais reguladores responsáveis pela epilepsia refratária. Portanto, a inibição da via mTOR pode ser um mecanismo de ação adicional da DC^(29, 30).

Efeitos adversos

A DC é uma terapia dietética relativamente segura, no entanto pode causar vários efeitos adversos que requerem um acompanhamento contínuo para gerir o impacto da dieta na saúde⁽⁴²⁾. Numa fase inicial, é comum a presença de hipoglicemia, desidratação e acidose metabólica, principalmente quando se inicia

a dieta com jejum^(15, 43, 44). Este último é mais provável em pacientes medicados com inibidores da anidrase carbônica⁽³⁰⁾. Alterações gastrointestinais, como vômitos, refluxo gastroesofágico, náuseas, dor abdominal, obstipação e diarreia, são os efeitos adversos mais frequentes e surgem especialmente com rácio cetogénico mais elevado. Letargia, recusa alimentar, falta de energia, sonolência e alterações de humor, também podem ocorrer^(9, 24, 29, 45, 46). A longo prazo é frequente a existência de alteração do perfil lipídico, distúrbios gastrointestinais, atrasos de crescimento, ainda que controverso, litíase renal, pancreatite, défice vitamínico e mineral, alterações ósseas e cardíacas, nomeadamente cardiomiopatia, por deficiência de selénio^(17, 21, 24, 29, 43, 45-47). Foi demonstrado que o aumento dos lipídios séricos normaliza com a continuação da dieta, após um ano, ou retornam ao normal após a sua interrupção. A utilização de gorduras menos saturadas e a redução da proporção cetogénica pode contribuir para a melhoria dos valores⁽⁴³⁾. A suplementação de vitaminas e minerais, isenta de HC, na dose diária recomendada previne as deficiências existentes^(1, 29, 48, 49). O risco de desenvolvimento de cálculos renais é superior nos pacientes medicados com inibidores da anidrase carbônica e podem ser tratados com a administração de citrato de potássio^(6, 30, 43, 45, 50). Os sintomas gastrointestinais são reduzidos, em grande parte, com um ajuste da dieta^(20, 45, 48). Para prevenir atrasos no crescimento, é indicado diminuir-se o rácio cetogénico no sentido de fornecer maior aporte proteico e de micronutrientes^(50, 51).

Indicações e contraindicações da dieta cetogénica

A DC é o tratamento de primeira linha de duas doenças metabólicas: síndrome de deficiência do transportador de glicose tipo 1 e deficiência de desidrogenase do piruvato^(9, 10, 23, 30, 45, 46). Atualmente, a indicação mais comum para o tratamento

com DC é a ERTF⁽⁴⁴⁾. A DC também demonstrou ser útil numa série de condições, nomeadamente síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, síndrome de Doose, doenças da cadeia respiratória mitocondrial e no complexo esclerose tuberosa^(9, 10, 15, 30, 46, 52). Por outro lado, existem algumas condições em que a DC não pode ser concretizada, dividindo-se em contraindicações absolutas e relativas. Nas contraindicações absolutas, incluem-se os defeitos da oxidação de ácidos gordos, deficiência primária de carnitina, deficiência de carnitina palmitoil transférase I e II, deficiência de carnitina translocase, deficiência de piruvato carboxilase e porfiria^(9, 24, 30, 46). Como contraindicações relativas, incluem-se a incapacidade de manter um estado nutricional adequado, a não aceitação da dieta pelo doente ou pelos seus cuidadores e a possibilidade de resolução cirúrgica da epilepsia^(9, 44, 53).

Avaliação e aconselhamento pré-dieta

A avaliação, aconselhamento e acompanhamento da DC devem ser realizados por uma equipa multidisciplinar, constituída por um neurologista, nutricionista, enfermeiro, farmacêutico, psicólogo e assistente social^(9, 30, 45). Numa fase inicial, é fundamental avaliar o ambiente familiar do doente, questões financeiras, sociais e a motivação dos cuidadores^(30, 53). O doente e os seus cuidadores devem ser informados e aconselhados sobre o tratamento cetogénico, a fim de se obter um envolvimento máximo, reduzir as taxas de abandono e alcançar sucesso no tratamento^(9, 46, 53). Inicialmente, é realizada a avaliação do doente para excluir qualquer patologia em que a dieta seja contraindicada e os fatores limitantes ou de risco que possam dificultar o seu sucesso, como dislipidemia, litíase renal, acidose metabólica, doença hepática, entre outros^(44, 46, 53). É considerado o tipo

de crises, a idade de início, a evolução da epilepsia, os tratamentos e fármacos utilizados, os antecedentes pessoais e familiares⁽⁴⁴⁾. Os medicamentos são avaliados quanto ao teor em HC e devem ser substituídos por fórmulas isentas de HC⁽⁵³⁾. O paciente deverá manter um registo diário das crises para posterior avaliação da eficácia da DC⁽⁹⁾. A avaliação nutricional inclui a história alimentar, que compreende um relatório alimentar de três dias, hábitos alimentares, alergias, repulsas, intolerâncias, preferências alimentares e questões religiosas^(31, 44, 53). Para o cálculo da proporção cetogénica, do aporte energético e da ingestão de líquidos, é necessário a avaliação antropométrica, nomeadamente o peso basal, a altura e o peso ideal para estatura, o índice de massa corporal e o perímetro cefálico, em crianças com menos de 2 anos^(9, 53). A escolha da dieta é efetuada individualmente, tendo em consideração a idade do paciente, as circunstâncias da família, a gravidade, o tipo de epilepsia e a via de administração - oral, entérica ou parentérica^(3, 9, 44, 49). Relativamente à avaliação bioquímica é recomendado realizar análises ao sangue, incluindo um hemograma completo, glicose sanguínea, marcadores da função hepática e renal, perfil lipídico, proteínas totais, albumina, vitaminas - A, D, E, B12 -, minerais - cálcio, fósforo, magnésio, selénio, zinco, ácido fólico -, equilíbrio ácido-base, carnitina total e livre; e análises à urina, incluindo uma análise completa e a relação cálcio-creatinina^(4, 31, 44-46, 54). É ainda aconselhado realizar exames complementares como um eletroencefalograma (EEG), um eletrocardiograma (ECG), um ultrassom cardíaco e um ultrassom renal, caso exista história de nefrolitíase^(9, 46, 54).

Implementação da dieta

A dieta pode ser iniciada com ou sem jejum^(9, 46). A primeira abordagem envolve sempre a hospitalização do paciente durante 12 a 48 h ou quando houver CC na

urina⁽⁹⁾. Assim que a cetose é atingida, a dieta é introduzida gradualmente até o valor energético total ser tolerado, enquanto a razão cetogénica é constante. A segunda abordagem não requer hospitalização e consiste em iniciar a dieta com o valor energético total, no entanto, a razão cetogénica é aumentada gradualmente de 1:1, 2:1, 3:1 a 4:1^(9, 53). Tem-se verificado que o tempo necessário para atingir a cetose e a eficácia aos 3 meses, pouco difere entre as duas abordagens, portanto, atualmente tendem a não fazer jejum^(9, 44, 53). O início da dieta com hospitalização tem sido questionado, visto que, foi demonstrado eficácia e segurança comparável ao início em ambulatório^(52, 55). Tendo em conta que a DC não é uma dieta equilibrada, por fornecer pequenas quantidades de certos alimentos, a suplementação de vitaminas e minerais, é essencial. Todos os suplementos devem ser isentos de HC, para que a cetose seja mantida^(31, 44, 53). Com o início da dieta há um risco acrescido de hipoglicemia e, nesse sentido, é necessária a monitorização capilar da glicemia. Para valores ≤ 50 mg/dl recomenda-se a ingestão imediata de 30 a 60 ml de sumo de fruta⁽⁵⁶⁾. A cetose é outro parâmetro a ser monitorizado para evitar níveis excessivos e pode ser medida no sangue, duas vezes ao dia ou na urina, quatro vezes ao dia⁽⁴⁵⁾. O valor ideal de CC no sangue é de 2 a 5 mmol/l e na urina é de 80 a 160 mg/dl. Na presença de valores acima do limite máximo, recomenda-se a administração de 2 a 4 g de HC^(45, 56). Após 30 a 60 minutos, tanto a glicemia como a cetose devem ser novamente avaliadas e, se for necessário, repetir o tratamento⁽⁵⁶⁾.

Monitorização da dieta

Os primeiros meses de implementação da dieta são cruciais e é de extrema importância o seguimento do doente para avaliar a adesão ao tratamento e ajustar

a dieta, se necessário^(31, 53). A família deve ter a facilidade de entrar em contacto com a equipa multidisciplinar para esclarecer possíveis dúvidas, efeitos adversos ou preocupações^(9, 34). Recomenda-se realizar a primeira consulta de seguimento, na primeira semana, após 15 dias, após 1 mês, a cada 3 meses durante o primeiro ano e finalmente a cada 6 meses⁽⁴⁴⁾. Em cada consulta é dada especial atenção à antropometria, sinais de deficiência nutricional, frequência das crises, registos diários da cetose, efeitos adversos, parâmetros laboratoriais, dificuldades enfrentadas pelos pais ou cuidadores na administração da dieta⁽³⁰⁾. Os exames ao sangue e à urina são realizados a cada 3 meses, durante o primeiro ano e, posteriormente, a cada 6 meses⁽⁵³⁾. Anualmente é solicitada uma densitometria óssea e a cada 6 meses um ultrassom renal, se existir sintomas de cálculos renais⁽⁵⁴⁾. Quando clinicamente indicado, pode ser solicitado um EEG e um ECG⁽⁴⁵⁾.

Descontinuação da dieta

A descontinuação da DC é individualizada, com base na resposta do paciente ao tratamento e não deve ser considerada antes dos 3 meses de início^(30, 53). Caso não haja sucesso, ou seja, redução das crises <50%, a dieta pode ser suspensa após 3 meses. Para os pacientes que beneficiaram de uma redução > 50% e > 90%, é de considerar permanecer na dieta pelo menos 2 anos^(31, 53). Recomenda-se que a interrupção seja gradual, durante semanas ou meses⁽⁴⁵⁾. Em situações de ausência de crises, o processo pode demorar 1 a 3 meses e a proporção cetogénica será reduzida lentamente de 4:1 para 3:1, 2:1 e 1:1⁽⁵³⁾. No entanto, no caso de não existir benefício da dieta, é possível a descontinuação dentro de 2 semanas. Os níveis de CC são monitorizados durante esse período e quando estiverem normalizados, pode realizar-se a transição para a dieta normal mais rapidamente

e sem limitações⁽⁴⁵⁾. Aproximadamente 80% das crianças com liberdade convulsiva, permanecem controladas após a descontinuação da DC^(30, 53).

Eficácia da dieta cetogénica na epilepsia refratária

Neal et al. realizaram o primeiro ensaio clínico aleatorizado (ECA), publicado em 2008, para avaliar a eficácia da DC em crianças com ERTF. Um total de 145 crianças foram divididas aleatoriamente em dois grupos: um recebeu a DC imediatamente (grupo de investigação); outro recebeu a DC após três meses com uma combinação de dois FAE (grupo controlo). Após 3 meses, as crianças do grupo de investigação, apresentaram uma redução de 75% na frequência das crises; 38% mostraram uma redução > 50%; e 7% obtiveram uma redução > 90%, em comparação com o grupo controlo. O mesmo grupo comparou a DCC com a dieta TCM e concluíram que ambas as terapias têm eficácia e tolerabilidade comparáveis^(6, 30). Um ECA publicado em 2017, avaliou a eficácia da DC na frequência e na gravidade das crises em crianças e adolescentes. Obtiveram resultados alinhados com ECA de Neal et al., em que 50% dos indivíduos com DC apresentaram uma redução > 50% na frequência das crises, enquanto que apenas 18% dos indivíduos do grupo com FAE, obtiveram a mesma percentagem de redução. Relativamente à redução da gravidade das crises, a DC mostrou-se mais eficaz, com uma diminuição das pontuações da gravidade duas vezes superior⁽²⁰⁾. Uma revisão sistemática de 2018 resume os dados de 11 ECA referentes à DC. Esta abrange um total de 778 pacientes, incluindo 712 crianças e 66 adultos. Do total, 85% dos pacientes apresentaram uma redução de mais de metade das crises, após 3 meses de tratamento com DCC; 55% apresentaram liberdade convulsiva^(30, 46, 57). Ademais, verificaram que a DC pode melhorar as funções cognitivas, estado de

alerta, socialização e qualidade do sono⁽⁴⁶⁾. Vários estudos demonstraram que a DAM, para além de mais palatável, é tão eficaz quanto a DCC no tratamento da ERTF em crianças com mais de 2 anos de idade. No entanto, a DCC foi mais eficaz em crianças com menos de 2 anos^(9, 24, 30). Relativamente à tolerabilidade e efeitos adversos, a DAM é mais vantajosa⁽⁵⁸⁾. Um estudo prospetivo com o objetivo de avaliar a eficácia da DAM como terapia adjuvante aos FAE, em adultos, concluiu que 31% dos participantes alcançaram uma redução de crises > 50%, o que está de acordo com revisões anteriores⁽³²⁾. Foi demonstrado, num ECA publicado em 2017, que a co-terapia com DAM pode diminuir 2,19 vezes mais a redução das crises, em relação ao grupo controlo, apenas com FAE⁽⁵⁹⁾. Num estudo prospetivo realizado em crianças suecas, tratadas com DAM durante 24 meses, aproximadamente 50% dos pacientes apresentaram uma redução de crises > 50% e não foram observados efeitos negativos na massa óssea ou no crescimento longitudinal⁽⁶⁰⁾. Uma meta-análise publicada em 2018, reuniu 16 estudos, com um total de 338 pacientes adultos que foram submetidos à DC como um complemento aos FAE. A análise mostrou que 13% dos pacientes ficaram livres de crises; 53% obtiveram uma redução $\geq$ 50% e 27% mostraram uma redução < 50%⁽¹⁷⁾. Um estudo retrospectivo, já mais antigo, realizado com 76 crianças, investigou a eficácia da DBIG. Verificaram que 25% dos pacientes obtiveram uma redução de crises entre 50% e 90% e 25% alcançaram uma redução > 90% em 3 meses. Após 12 meses, 22% dos pacientes reduziram as crises em 50 a 90% e 44% obtiveram uma redução > 90%⁽²⁸⁾. Um estudo observacional descritivo, publicado em janeiro deste ano, realizado com 26 crianças tratadas com a DC, durante mais de 2 anos, verificaram que metade dos pacientes apresentou liberdade convulsiva e, cerca de 60 a 75% uma diminuição $\geq$ 90%⁽¹⁵⁾.

Análise crítica e conclusão

A DC é um tratamento não farmacológico utilizado na epilepsia refratária e tem vindo a demonstrar-se eficaz na redução da frequência das crises, na melhoria cognitiva e comportamental dos pacientes e na qualidade de vida dos familiares. A fórmula clássica, especialmente eficaz nas crianças, é de difícil implementação nos adolescentes e adultos. O desenvolvimento de regimes mais liberais possibilitou a aplicação deste tratamento nas restantes faixas etárias, permitindo uma implementação mais acessível, com sabores mais agradáveis e mais fáceis de tolerar e manter. A DC é considerada um tratamento relativamente seguro, com efeitos adversos, maioritariamente, de fácil controlo através de uma intervenção adequada. No entanto, a maioria dos estudos restringem-se a períodos curtos e os riscos da DC a longo prazo são pouco válidos. Embora a aplicação desta terapêutica seja muito exigente para o doente e familiares, o acompanhamento por uma equipa multidisciplinar preparada, contribui para a redução das dificuldades e preocupações e para a monitorização dos efeitos indesejados da dieta. Os ECA existentes, fornecem fortes evidências que apoiam a eficácia da DC no controlo das crises. No entanto, o número limitado de estudos aleatorizados, principalmente em adultos, o pequeno tamanho amostral, as elevadas taxas de abandono e o curto período de estudo, resultam numa evidência científica limitada. Futuramente, são necessários mais estudos, principalmente ECA, com amostras maiores e com um período de estudo mais alargado, para melhorar a evidência quanto aos benefícios desta terapêutica na redução das crises, especialmente em adultos, os efeitos adversos a longo prazo e os mecanismos subjacentes à sua eficácia.

Referências

1. Williams TJ, Cervenka MC. The role for ketogenic diets in epilepsy and status epilepticus in adults. *Clin Neurophysiol Pract.* 2017; 2:154-60.
2. Sampaio L, Takakura C, Murakami D, Piazzon F, Nakaharada L, Uchôa L, et al. Introdução. In: Manes M, editor. *ABC da dieta cetogénica para epilepsia refratária.* Rio de Janeiro: DOC Content; 2018. p. 15-10.
3. Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016; 74(10):842-48.
4. Roehl K, Sewak SL. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy. *J Acad Nutr Diet.* 2017; 117(8):1279-92.
5. Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett.* 2017; 637:4-10.
6. Kverneland M, Molteberg E, Haavardsholm KC, Pedersen S, Ramm-Pettersen A, Nakken KO. Dietary therapy for epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2017; 137(16)
7. Yang H, Shan W, Zhu F, Wu J, Wang Q. Ketone Bodies in Neurological Diseases: Focus on Neuroprotection and Underlying Mechanisms. *Front Neurol.* 2019; 10:585.
8. Fan Y, Wang H, Liu X, Zhang J, Liu G. Crosstalk between the Ketogenic Diet and Epilepsy: From the Perspective of Gut Microbiota. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019:8373060.
9. D'Andrea Meira I, Romao TT, Pires do Prado HJ, Kruger LT, Pires MEP, da Conceicao PO. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front Neurosci.* 2019; 13:5.
10. Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients.* 2019; 11(10)
11. Organization WH. Epilepsy. 2019. [citado em: 2020 fev 17]. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
12. Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine.* 2019; 44:741-46.
13. Peng A, Qiu X, Lai W, Li W, Zhang L, Zhu X, et al. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy research.* 2018; 147:102-07.
14. Kverneland M, Tauboll E, Selmer KK, Iversen PO, Nakken KO. Modified Atkins diet may reduce serum concentrations of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand.* 2015; 131(3):187-90.
15. Ruiz Herrero J, Canedo Villarroya E, Garcia Penas JJ, Garcia Alcolea B, Gomez Fernandez B, Puerta Macfarland LA, et al. Safety and Effectiveness of the Prolonged Treatment of Children with a Ketogenic Diet. *Nutrients.* 2020; 12(2)
16. Winesett SP, Bessone SK, Kossoff EH. The ketogenic diet in pharmacoresistant childhood epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2015; 15(6):621-8.
17. Liu H, Yang Y, Wang Y, Tang H, Zhang F, Zhang Y, et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open.* 2018; 3(1):9-17.
18. van Berkel AA, DM IJ, Verkuyll JM. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. *Epilepsy Behav.* 2018; 87:69-77.

19. Chen F, He X, Luan G, Li T. Role of DNA Methylation and Adenosine in Ketogenic Diet for Pharmacoresistant Epilepsy: Focus on Epileptogenesis and Associated Comorbidities. *Front Neurol.* 2019; 10:119.
20. Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles JS, de Louw AJ, Aldenkamp AP, Majoie HJ. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2017; 135(2):231-39.
21. Zamani GR, Mohammadi M, Ashrafi MR, Karimi P, Mahmoudi M, Badv RS, et al. The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures. *Acta Neurol Belg.* 2016; 116(4):529-34.
22. Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *The Lancet Neurology.* 2018; 17(1):84-93.
23. Longo R, Peri C, Cricri D, Coppi L, Caruso D, Mitro N, et al. Ketogenic diet: A new light shining on old but gold biochemistry [Review]. *Nutrients.* 2019; 11(10)
24. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci.* 2019:1-10.
25. Koppel SJ, Swerdlow RH. Neuroketotherapeutics: A modern review of a century-old therapy. *Neurochem Int.* 2018; 117:114-25.
26. Poff AM, Rho JM, D'Agostino DP. Ketone Administration for Seizure Disorders: History and Rationale for Ketone Esters and Metabolic Alternatives. *Front Neurosci.* 2019; 13:1041.
27. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Groppel G, Muhlechner A, Samueli S, et al. The ketogenic diet in infants--Advantages of early use. *Epilepsy Res.* 2015; 116:53-8.
28. Rezaei S, Harsini S, Kavooosi M, Badv RS, Mahmoudi M. Efficacy of low glycemic index treatment in epileptic patients: a systematic review. *Acta Neurol Belg.* 2018; 118(3):339-49.
29. McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders. *Neurotherapeutics.* 2018; 15(4):1018-31.
30. Goswami JN, Sharma S. Current Perspectives On The Role Of The Ketogenic Diet In Epilepsy Management. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15:3273-85.
31. Schoeler NE, Cross JH. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol.* 2016; 16(3):208-14.
32. Kverneland M, Selmer KK, Nakken KO, Iversen PO, Tauboll E. A prospective study of the modified Atkins diet for adults with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 53:197-201.
33. Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierod MB, Tauboll E, Selmer KK, et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. *Epilepsia.* 2018; 59(8):1567-76.
34. Auvin S. Non-pharmacological medical treatment in pediatric epilepsies. *Rev Neurol (Paris).* 2016; 172(3):182-5.
35. Youngson NA, Morris MJ, Ballard JWO. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. *Seizure.* 2017; 52:15-19.
36. Simeone TA, Simeone KA, Stafstrom CE, Rho JM. Do ketone bodies mediate the anti-seizure effects of the ketogenic diet? *Neuropharmacology.* 2018; 133:233-41.

37. Calderón N, Betancourt L, Hernández L, Rada P. A ketogenic diet modifies glutamate, gamma-aminobutyric acid and agmatine levels in the hippocampus of rats: A microdialysis study. *Neuroscience letters*. 2017; 642:158-62.
38. Masino SA, Rho JM. Metabolism and epilepsy: Ketogenic diets as a homeostatic link. *Brain Res*. 2019; 1703:26-30.
39. Qi X, Tester RF. The 'epileptic diet'- ketogenic and/or slow release of glucose intervention: A review. *Clin Nutr*. 2019
40. Lum GR, Olson CA, Hsiao EY. Emerging roles for the intestinal microbiome in epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2020; 135:104576.
41. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*. 2018; 173(7):1728-41.e13.
42. Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, et al. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr*. 2017; 13(6):528-36.
43. Sampaio L, Takakura C, Murakami D, Piazzon F, Nakaharada L, Uchôa L, et al. Efeitos adversos In: Manes M, editor. *ABC da dieta cetogénica para epilepsia refratária*. Rio de Janeiro: DOC Content; 2018. p. 142-33.
44. Alberti MJ, Agostinho A, Argumedo L, Armeno M, Blanco V, Bouquet C, et al. Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(1):56-63.
45. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016; 20(6):798-809.
46. Fasulo L, Semprino M, Caraballo R. [Multidisciplinary teamwork in the clinical application of the ketogenic diet]. *Medicina (B Aires)*. 2019; 79(3):225-31.
47. Arslan N, Kose E, Guzel O. The Effect of Ketogenic Diet on Serum Selenium Levels in Patients with Intractable Epilepsy. *Biol Trace Elem Res*. 2017; 178(1):1-6.
48. Felton EA, Cervenka MC. Dietary therapy is the best option for refractory nonsurgical epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56(9):1325-9.
49. McCartney R, Bailey A, Champion H. What is a ketogenic diet and how does it affect the use of medicines? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017; 102(4):194-99.
50. Armeno M, Araujo C, Sotomontesano B, Caraballo RH. [Update on the adverse effects during therapy with a ketogenic diet in paediatric refractory epilepsy]. *Rev Neurol*. 2018; 66(6):193-200.
51. Armeno M, Verini A, Del Pino M, Araujo MB, Mestre G, Reyes G, et al. A Prospective Study on Changes in Nutritional Status and Growth Following Two Years of Ketogenic Diet (KD) Therapy in Children with Refractory Epilepsy. *Nutrients*. 2019; 11(7)
52. Elia M, Klepper J, Leiendecker B, Hartmann H. Ketogenic Diets in the Treatment of Epilepsy. *Curr Pharm Des*. 2017; 23(37):5691-701.
53. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018; 3(2):175-92.
54. Sampaio L, Takakura C, Murakami D, Piazzon F, Nakaharada L, Uchôa L, et al. Exames Complementares In: Manes M, editor. *ABC da dieta cetogénica para epilepsia refratária*. Rio de Janeiro: DOC Content; 2018. p. 56-61.

55. van der Louw E, Olieman J, Poley MJ, Wesstein T, Vehmeijer F, Catsman-Berrevoets C, et al. Outpatient initiation of the ketogenic diet in children with pharmaco-resistant epilepsy: An effectiveness, safety and economic perspective. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019; 23(5):740-48.
56. Sampaio L, Takakura C, Murakami D, Piazzon F, Nakaharada L, Uchôa L, et al. Iniciando a dieta cetogénica. In: Manes M, editor. *ABC da dieta cetogénica para epilepsia refratária*. Rio de Janeiro: DOC Content; 2018. p. 78-82.
57. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 11:Cd001903.
58. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2016; 57(1):51-8.
59. Zare M, Okhovat AA, Esmailzadeh A, Mehvari J, Najafi MR, Saadatnia M. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iran J Neurol*. 2017; 16(2):72-77.
60. Svedlund A, Hallbook T, Magnusson P, Dahlgren J, Swolin-Eide D. Prospective study of growth and bone mass in Swedish children treated with the modified Atkins diet. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019; 23(4):629-38.

