

Mestrado
Nutrição Clínica

Caracterização do Estado Nutricional em Doentes com Epilepsia

Cristiana Filipa Ferreira Azevedo

M
2023



Caracterização do Estado Nutricional em Doentes com Epilepsia

Characterization of the Nutritional Status in Patients with Epilepsy

Cristiana Filipa Ferreira Azevedo

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto.

Consulta Externa do Centro Hospitalar Universitário de São João.

Orientador: Professor Doutor Rui Manuel de Oliveira Poínhos, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto (FCNAUP)

Coorientador: Mestre Fábio André Sousa Cardoso, Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ)

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Nutrição Clínica apresentada à Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto.

2023

Dedicatória

A todos os que colaboraram para que este trabalho fosse possível.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor **Rui Poínhos** por ter aceitado ser o meu orientador, pela total disponibilidade e apoio. Agradeço a orientação exemplar, a valiosa ajuda no tratamento estatístico dos dados, pela troca de ideias e pela opinião crítica quando necessário, que me ajudaram a enriquecer e a ser mais crítica comigo mesma. Obrigada pela excelente colaboração, foi um grande pilar durante todo o trabalho!

Ao mestre **Fábio Cardoso**, pelo incansável trabalho que me demonstrou, pela ajuda mesmo fora de horas e por me ter corrigido quando necessário. Agradeço a disponibilidade e auxílio durante todo o decurso desta investigação. Aprendi bastante e há muitos conselhos que me deu que levo para a minha vida futura. Muito obrigada!

À Dra. **Marta Monteiro**, Dra. **Mafalda Seabra** e ao Dr. **Ricardo Rego**, médicos do Serviço de Neurologia do CHUSJ, pela colaboração imprescindível no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus **pais e irmã**, pelo apoio fenomenal nesta etapa da minha vida. Sem eles nada disto seria possível.

Por último, mas não menos importante, ao **Nuno**, pela compreensão, por toda a paciência, pelas horas de ausência, pelo amor e carinho. Por me motivar e não me deixar desistir nas etapas mais difíceis desta jornada. Foram meses loucos. Obrigada por caminhares comigo.

A todos vós, um grande obrigado!

Resumo

Introdução: A Epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns, afetando mais de 50 milhões de indivíduos em todo o mundo. Sendo esta uma patologia crónica, a maioria dos doentes epiléticos precisará de tratamento com terapia farmacológica durante toda a vida, acarretando complicações a longo prazo.

O estilo de vida pode influenciar o curso natural da doença, como também comprometer, ainda mais, a qualidade de vida e o bem-estar do doente.

Objetivos: Avaliar dados antropométricos e de composição corporal, nível de atividade física e qualidade de vida e sua associação com a gravidade, frequência das crises epiléticas e hábitos alimentares. Comparar estes dados entre dois grupos, doentes com epilepsia refratária e não refratária.

Materiais e Métodos: Estudo observacional descritivo na consulta externa do Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ). Para essa finalidade, foram recolhidos dados sociodemográficos, clínicos, antropométricos e de composição corporal e aplicados questionários de avaliação do nível de atividade física, qualidade de vida, ingestão alimentar, frequência e severidade das crises epiléticas.

Resultados: Amostra de 84 doentes, dos quais 29 (34,5%) com epilepsia refratária, com mediana de idades de 46 anos no grupo refratário e 44 no restante grupo, com proporção significativamente mais elevada de homens no primeiro grupo (72,4% vs. 47,3%; $p = 0,038$). Os participantes com epilepsia refratária apresentaram um IMC superior (mediana = 26,5 vs. 23,9; $p = 0,012$), maior percentagem de massa gorda no sexo feminino (41,8 vs. 27,1; $p = 0,001$) e perímetro cintura/estatura (0,55 vs. 0,49; $p = 0,001$). Foi observado também uma maior ingestão energética e restantes macronutrientes e micronutrientes nos

indivíduos refratários. Constatou-se que o grupo refratário apresentou maior gravidade e frequência das crises epiléticas, baixa qualidade de vida e atividade física.

Conclusão: Foram observadas diferenças relevantes nos sexos, IMC, Pc/E, %MG gravidade e frequência das crises epiléticas e qualidade de vida entre os grupos. Resumindo que, em geral, os doentes epiléticos apresentaram estilos de vida desadequados, com maior prejuízo nos indivíduos refratários.

Palavras-Chave:

Alimentação, Estado nutricional, Epilepsia, Epilepsia Refratária, Qualidade de vida

Abstract

Introduction: Epilepsy is one of the most common neurological diseases, affecting more than 50 million individuals worldwide. As this is a chronic pathology, most epileptic patients will need treatment with pharmacological therapy throughout their lives, leading to long-term complications.

Lifestyle can influence the natural course of the disease, as well as further compromise the patient's quality of life and well-being.

Objectives: Evaluate anthropometric data and body composition, level of physical activity and quality of life and its association with severity, frequency of epileptic seizures and eating habits. Compare these data between two groups, patients with refractory and non-refractory epilepsy.

Materials and Methods: Descriptive observational study in outpatient consult at Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ). For this purpose, sociodemographic, clinical, anthropometric and body composition data were collected and questionnaires were applied to assess the level of physical activity, quality of life, food intake, frequency and severity of epileptic seizures.

Results: Sample of 84 patients, of which 29 (34.5%) had refractory epilepsy, with a median age of 46 years in the refractory group and 44 in the remaining group, with a significantly higher proportion of men in the first group (72.4 % vs. 47.3%; $p = 0.038$). Participants with refractory epilepsy had a higher BMI (median = 26.5 vs. 23.9; $p = 0.012$), a higher percentage of fat mass in females (41.8 vs. 27.1; $p = 0.001$) and perimeter waist/height (0.55 vs. 0.49; $p = 0.001$). A higher intake of energy and other macronutrients and micronutrients was also observed in refractory individuals. It was found that the refractory group had greater severity and frequency of epileptic seizures, poor quality of life and physical activity.

Conclusion: Relevant differences were observed in gender, BMI, Wc/H, %FM, severity and frequency of epileptic seizures and quality of life between groups. Summarizing that, in general, epileptic patients have inappropriate lifestyles, with greater damage in refractory individuals.

Keywords:

Food, Nutritional Status, Epilepsy, Refractory Epilepsy, Quality of Life

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Lista de Siglas e Acrónimos	xi
Lista de Quadros.....	xii
I. INTRODUÇÃO	13
Epilepsia.....	14
1.Definição.....	14
1.1 Etiologia	15
1.2 Epidemiologia	15
1.3 Tratamento	16
1.4 Comorbilidades e Qualidade de vida	18
II. Metodologia.....	21
1. Amostra.....	22
2. Materiais e Métodos.....	22
2.1 Questionário para a recolha de Dados Clínicos e Sociodemográficos.....	22
2.2 Questionário de Frequência Alimentar (QFA)	23
2.3 Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ-SF)	24
2.4 <i>Quality of Life in Epilepsy</i> (QOLIE-31).....	25
2.5 Frequências das Crises Epiléticas	26
2.6 <i>Liverpool Seizure Severity Scale 2.0</i> (LSSS 2.0)	26
3. Questões Éticas e Legais.....	27

4. Análise Estatística	28
III. Resultados.....	29
IV. Discussão	46
V. Conclusão e considerações finais.....	60
Referências.....	63
Anexos	68
 Anexo A - Autorização da comissão de ética para o desenvolvimento do trabalho de investigação	 69

Lista de Siglas e Acrónimos

AED - Fármacos Antiepiléticos

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CHUSJ - Centro Hospitalar Universitário de São João

DC - Dieta Cetogénica

DCV - Doenças Cardiovasculares

ER - Epilepsia Refratária

HDL - Lipoproteínas de Alta Densidade

ILAE - *Internacional League Against Epilepsy*

IMC - Índice de Massa Corporal

IPAQ - Questionário Internacional de Atividade Física [do *Internacional Physical Activity Questionnaires*]

LDL - Lipoproteínas de Baixa Densidade

LSSS - *Liverpool Seizure Severity Scale*

MG - Massa Gorda

PC - Perímetro da Cintura

PcE - Perímetro da Cintura/Estatura

QFA - Questionário de Frequência Alimentar

QOLIE-31 - *Quality of Life in Epilepsy*

QV - Qualidade de Vida

Lista de Quadros

Quadro 1 - Características sociodemográficas dos participantes e comparação entre doentes com epilepsia refratária e não refratária.....	30
Quadro 2 - Características clínicas dos participantes e comparação entre doentes com epilepsia refratária e não refratária.....	32
Quadro 3 - Classificação quanto à gravidade e frequência das crises epiléticas, qualidade de vida e atividade física entre doentes com epilepsia refratária e não refratária.....	33
Quadro 4 - Caracterização e comparação dos hábitos alimentares e aporte nutricional entre doentes com epilepsia refratária e não refratária.....	34
Quadro 5 - Percentagem da diferença entre a ingestão face às recomendações de micronutrientes e minerais entre doentes com epilepsia refratária e não refratária.....	35
Quadro 6 - Correlação entre os dados clínicos, qualidade de vida, gravidade e frequência das crises entre doentes com epilepsia refratária e não refratária.....	37
Quadro 7 - Correlação entre ingestão alimentar com a qualidade de vida, gravidade e frequência das crises em doentes com epilepsia refratária.....	39
Quadro 8 - Correlação entre ingestão alimentar com a qualidade de vida, gravidade e frequência das crises em doentes com epilepsia não refratária.....	40
Quadro 9 - Correlação entre os micronutrientes com a qualidade de vida, gravidade e frequência das crises em doentes com epilepsia refratária.....	42
Quadro 10 - Correlação entre os micronutrientes com a qualidade de vida, gravidade e frequência das crises em doentes com epilepsia não refratária.....	43
Quadro 11 - Diferença entre a ingestão face às recomendações da dieta cetogénica clássica e cetogénica modificada de Atkins.....	45

I. INTRODUÇÃO

Epilepsia

1. Definição

A epilepsia é uma doença crónica do foro neurológico, caracterizada por uma predisposição para crises epiléticas com consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. Segundo a *Internacional League Against Epilepsy* (ILAE)⁽¹⁾, é definida por qualquer das seguintes condições:

- a) Pelo menos duas crises epiléticas espontâneas (não provocadas) ou reflexas, ocorrendo com mais de 24 horas de intervalo;
- b) Uma crise não provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de novas crises semelhante ao risco geral de recorrência (pelo menos 60%) após duas crises espontâneas, no decurso dos 10 anos seguintes;
- c) Diagnóstico de uma síndrome epilética.

Crise epilética é definida como “a presença de sinais e/ou sintomas transitórios resultantes de uma atividade neuronal síncrona e excessiva”⁽¹⁾. O mecanismo celular exato para tal acontecimento ainda não é totalmente conhecido, mas existem hipóteses que se baseiam essencialmente na alteração da permeabilidade das membranas, redução do controlo neuronal inibitório ou o desequilíbrio entre os neurotransmissores excitatórios e inibitórios. Os sintomas de uma crise epilética são determinados pelo local do cérebro onde ocorre a descarga paroxística e da forma como esta se propaga para as diferentes zonas do cérebro, existindo vários tipos de crises epiléticas em função dos sintomas que estas originam ou manifestam. O início das crises epiléticas pode ser focal (crises em um hemisfério do cérebro), generalizada (crises em ambos os hemisférios simultaneamente) ou desconhecida⁽²⁾.

1.1 Etiologia

As causas desta doença são complexas, no entanto uma delas está relacionada com a nutrição⁽²⁻⁴⁾. A deficiência grave de tiamina, piridoxina, vitamina D, cálcio, magnésio e carnitina podem estar na origem de crises epiléticas⁽⁵⁾. Contudo, de uma forma simplista a epilepsia é classificada em duas categorias principais: primária (idiopática) e secundária (sintomática). A epilepsia idiopática não apresenta causa subjacente concreta e é a forma mais comum de epilepsia, representando 60% dos indivíduos com esta patologia. Na segunda categoria, há uma origem conhecida, nomeadamente lesões pré-natais/perinatais, anormalidades congénitas, acidente vascular cerebral (AVC), infeções, entre outras. As crises sintomáticas podem resultar de uma patologia neurológica primária ou serem desencadeadas devido a anormalidades estruturais do cérebro (hipoxia), desequilíbrios eletrolíticos, distúrbios metabólicos, como também o uso inadequado de álcool e drogas⁽³⁾.

1.2 Epidemiologia

A nível nacional, e de acordo com a Liga Portuguesa Contra a Epilepsia (LPCE), estima-se que a epilepsia afete 4 a 7 pessoas por mil habitantes, o que significa que aproximadamente 40 a 70 mil portugueses têm esta patologia⁽⁶⁾. De um modo geral, observa-se uma prevalência mais elevada nos primeiros anos de vida e na população idosa^(2, 3, 7). Mundialmente, esta patologia afeta aproximadamente 50 milhões de pessoas^(3, 8), sendo a sua incidência maior nos países em desenvolvimento⁽²⁾.

1.3 Tratamento

O tratamento da epilepsia consiste, essencialmente, no uso de fármacos antiepiléticos (AED), cujo propósito visa controlar ou diminuir a frequências das crises epiléticas⁽³⁾, otimizando a qualidade de vida (QV) destes doentes⁽⁹⁾.

Apesar da abordagem farmacológica, um terço dos indivíduos com epilepsia continua a ter crises epiléticas recorrentes, chamados estes de epiléticos refratários^(3, 4, 7, 10, 11).

Segundo a ILAE a epilepsia refratária (ER) é definida como “falha de propostas adequadas de dois esquemas de AED tolerados, adequadamente escolhidos e utilizados (seja monoterapia ou combinação) para alcançar a ausência sustentada de crises epiléticas”⁽¹¹⁾. Esta pode ser ainda designada de “epilepsia resistente ao tratamento farmacológico” ou “epilepsia farmacorresistente”.

Nestes casos, quando a terapia medicamentosa deixa de produzir efeito, existem terapias adjuvantes que podem ser implementadas, nomeadamente o tratamento cirúrgico, estimulação do nervo vago e ou dieta cetogénica (DC)^(3, 11).

Quando a terapia farmacológica deixa de surtir efeito e a cirurgia não é adequada, a DC é recomendada como um método de tratamento alternativo eficaz e seguro, tanto em crianças como em adultos com ER. Embora os mecanismos subjacentes aos efeitos das DC ainda não sejam totalmente conhecidos, várias hipóteses foram propostas. Entre os mecanismos considerados os principais são: o efeito antiepilético direto dos corpos cetónicos, alterações no sistema neurotransmissor e regulação do canal iónico, aumento da função bioenergética celular e mitocondrial, restrição de glicose/energia, redução do stresse oxidativo e aumento da função do ciclo de Krebs⁽¹²⁾.

Existem várias variantes de DC, particularmente a DC Clássica, DC de Atkins Modificada, DC de Triglicerídeos de Cadeia Média (TCM) e a DC de Baixo Índice Glicémico. Embora na DC a proporção de hidratos de carbono, gordura e proteína difira entre os vários tipos de dieta, esta assenta essencialmente numa composição com alto teor de gordura, proteína adequada e baixo teor de hidratos de carbono e, em alguns casos, restrição energética⁽¹²⁾. A DC Clássica, e mais utilizada, assenta no princípio de que cerca de 90% da energia é proveniente de gordura, 3% de hidratos de carbono e 7% de proteína⁽¹³⁾, como também na proporção da quantidade de gordura para a soma de hidratos de carbono e proteína. Neste caso, as proporções comumente utilizadas são: 3:1 e 4:1, traduzindo-se, por exemplo, um total 4 g de gordura para cada 1 g de proteína e hidratos de carbono⁽¹²⁾. Já a DC de Atkins Modificada, também frequentemente utilizada, é composta por aproximadamente por 60% da energia de gordura⁽¹²⁾, 10% de hidratos de carbono e 30% de proteína, sem restrição energética⁽¹⁴⁾.

Os principais objetivos da DC assentam essencialmente no controlo das crises epiléticas e subsequente prevenção das suas consequências adversas e manutenção da QV destes doentes⁽¹²⁾. De acordo com a evidência científica, a DC pode reduzir a frequência das crises epiléticas em crianças e adultos. Numa meta-análise foi relatado que a DC foi eficiente na ER em adultos, onde 13% dos doentes tiveram ausências de crises e 53% tiveram uma redução das mesmas em $\geq 50\%$ ⁽¹²⁾. No entanto, esta dieta tem efeitos indesejados, incluindo distúrbios gastrointestinais (dor abdominal, obstipação, vómitos, refluxo gastroesofágico), fadiga, letargia, náuseas, desequilíbrios hidroeletrólíticos, doenças infecciosas, entre outros. Alterações bioquímicas podem também ser observadas após a implementação da DC, como a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia,

contribuindo para o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV). Após 6 meses de implementação da DC em doentes com epilepsia, encontraram um aumento significativo nos níveis plasmáticos de colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e triglicerídeos, e uma diminuição significativa nos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL)⁽¹²⁾.

1.4 Comorbilidades e Qualidade de vida

A prevalência de comorbilidades em doentes com epilepsia é cerca de 8 vezes maior que na população em geral^(7, 15), e cerca de 50% dos doentes com esta condição clínica têm pelo menos uma comorbilidade, sendo esta proporção maior em doentes com ER^(15, 16).

Para além dos seus benefícios terapêuticos, a farmacoterapia está associada a efeitos colaterais indesejados⁽¹⁷⁾. Sabe-se que 40 a 50% dos doentes apresentam efeitos adversos à terapêutica farmacológica⁽¹⁸⁾, tais como efeitos cognitivos, gastrointestinais e ao nível do estado nutricional^(7, 18), afetando a sua QV^(9, 18).

Estima-se que 20% a 65% dos doentes epiléticos desenvolvem osteopenia e inclusive osteoporose, associado à deficiência persistente de vitamina D^(17, 19-22) e à baixa atividade física^(23, 24). Do mesmo modo, apresentam duas a seis vezes mais fraturas ósseas em comparação com a população em geral⁽¹⁹⁾.

Há também investigações que relatam que o uso prolongado dos fármacos também podem diminuir nos níveis plasmáticas das vitaminas do complexo B (B₁, B₂, B₆)⁽²²⁾, biotina⁽²²⁾, ácido fólico^(4, 22), B₁₂^(4, 22), vitamina A, C⁽²⁵⁾ e E⁽²⁶⁾, como também redução nos níveis de zinco e magnésio⁽²⁵⁾. A deficiência de ácido fólico e B₁₂ pode resultar em anemia megaloblástica, doenças vasculares, defeitos cognitivos,

osteoporose, cancro e distúrbios psiquiátricos, muito devido ao seu papel na produção de células sanguíneas, metilação do DNA, produção de catecolaminas e mielina e no metabolismo da homocisteína. A hiperhomocisteinemia, devido ao défice de B₆, folato e B₁₂⁽¹⁷⁾, é também verificada nos doentes epiléticos, o que por sua vez aumenta o risco de DCV, como enfarte do miocárdio e AVC^(4, 22).

A baixa atividade física aliada ao uso contínuo de AED associam-se ao aumento de peso (entenda-se por aumento de massa gorda) nestes indivíduos, contribuindo para situações de excesso de peso ou até mesmo obesidade^(16, 17, 22, 27). O excesso de peso pode contribuir para o desenvolvimento de outras comorbilidades como a dislipidemia, hiperinsulinemia e diabetes *mellitus* tipo 2, características da síndrome metabólica^(16, 22).

A administração a longo prazo dos AED também pode resultar num aumento do colesterol total e LDL, bem como diminuição do HDL, como consequência da estimulação da síntese hepática endógena de colesterol⁽²²⁾. Dados epidemiológicos demonstram que os doentes com epilepsia exibem taxas de mortalidade e morbilidade vascular significativamente mais altas que a população em geral⁽²⁾, apresentando maior risco de letalidade por DCV^(4, 22).

Para além dos efeitos adversos dos AED, a QV pode ser afetada pela gravidade da doença, pelo estigma associado, pela alta prevalência de doenças psicossociais, problemas cognitivos e pelo risco elevado de morbilidade e mortalidade^(2, 3, 8, 9, 18).

Aliado a isto, indivíduos com epilepsia apresentam baixa atividade física relativamente à população em geral, pela crença de que a prática de atividade física pode potenciar as crises epiléticas, pelo estigma social e psicológico, podendo impactar ainda a mais a QV destes doentes^(16, 23, 24). Sabe-se que a prática comum de atividade física nestes doentes melhora a integração social, apresenta

benefícios na ansiedade e depressão, melhora a qualidade de sono, como também exibe proteção contra osteoporose e osteopenia⁽²³⁾. Contudo, existem algumas limitações devido à peculiaridade deste grupo, às poucas investigações sobre o tipo e a frequências das crises e sua relação com tipo de desporto e duração^(23, 24).

Deste modo, o intuito deste trabalho é:

- Comparar as características sociodemográficas e clínicas entre doentes com ER e não refratária;
- Comparar doentes com ER e não refratária em termos de gravidade e frequência das crises epiléticas, QV e atividade física;
- Comparar os hábitos alimentares entre doentes com ER e não refratária;
- Avaliar o cumprimento das recomendações de micronutrientes entre doentes com ER e não refratária;
- Avaliar a associação entre as características clínicas e hábitos alimentares com a gravidade e frequência das crises epiléticas e QV;
- Estudar as diferenças entre a ingestão e recomendações da DC clássica e DC modificada de Atkins nos doentes com ER.

II. Metodologia

1. Amostra

O recrutamento para o presente estudo, observacional descritivo, ocorreu na consulta externa do Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ), entre setembro de 2022 e janeiro de 2023, onde foram contactados 112 doentes, resultando numa amostra de conveniência composta por 84 doentes (taxa de participação = 75%).

2. Materiais e Métodos

No presente estudo foram desenvolvidas e/ou aplicadas várias ferramentas para a recolha de dados, nomeadamente:

2.1 Questionário para a recolha de Dados Clínicos e Sociodemográficos

Os dados clínicos e sociodemográficos relevantes para o estudo foram obtidos com recurso à aplicação de um questionário concebido pelo investigador.

Deste modo, do ponto de vista sociodemográfico foram reunidos dados relativos ao sexo, idade, estado civil, nível de escolaridade, situação profissional e rendimento mensal do agregado familiar. Do ponto de vista clínico recolheram-se dados relativos ao tipo de epilepsia (generalizada, focal), o uso de medicação antiepilética, comorbilidades associadas, hábitos tabágicos, mediante consulta no processo clínico eletrónico do doente e inquirição ao próprio.

Dados antropométricos e de composição corporal também foram coletados. Os dados antropométricos recolhidos foram o peso (em quilogramas) e perímetro da cintura (Pc) (em centímetros), de acordo com a metodologia *International Society*

for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK)⁽²⁸⁾, com recurso a uma balança com estadiómetro incorporado SECA[®] e fita métrica SECA[®]. Já a estatura (em centímetros) foi auto-reportada. Foi calculado o IMC, usando a fórmula padrão de *Quetelet*⁽²⁹⁾, $[\text{peso}(\text{kg})/\text{estatura}(\text{m})^2]$, categorizado de acordo com os intervalos da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁽³⁰⁾. Os dados do Pc e da estatura foram utilizados para o cálculo da razão perímetro cintura/estatura (PcE), sendo valores de PcE superiores a 0,5 indicativos de risco cardiometabólico (em ambos os sexos)⁽³¹⁾.

Os dados da composição corporal [% de massa gorda (%MG)] foram recolhidos através de uma balança de bioimpedância Inbody 270[®], utilizando os pontos de corte para excesso de massa gorda propostos pela OMS, de 25% para homens e 35% para as mulheres⁽³⁰⁾.

2.2 Questionário de Frequência Alimentar (QFA)

A ingestão alimentar foi avaliada com recurso ao Questionário de Frequência Alimentar, método retrospectivo, desenvolvido pela Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto. Este instrumento, validado para a população adulta portuguesa^(32, 33), inclui uma listagem de 86 alimentos ou grupos de alimentos e nove categorias de frequência, a serem reportadas relativamente aos 12 meses anteriores. No presente estudo foi utilizado a versão de autopreenchimento pelo participante.

Posteriormente, realizou-se a conversão da ingestão alimentar em dados nutricionais, com consequente comparação e análise da sua adequação com as *Dietary Reference Intakes* (DRI) atualmente em vigor⁽³⁴⁾.

Essa conversão dos alimentos em nutrientes foi efetuada utilizando como base o programa informático *Food Processor Plus* (ESHA Research, Salem, Oregon), com informação nutricional proveniente de tabelas de composição de alimentos do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América, adaptada a alimentos tipicamente portugueses. A quantificação do consumo de alimentos foi obtida multiplicando a frequência de consumo referida para cada item pela respetiva porção média padrão (em gramas), e por um fator de variação sazonal para alimentos consumidos em épocas específicas.

2.3 Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ-SF)

A atividade física foi avaliada através do IPAQ-SF, traduzido e validado para a população portuguesa⁽³⁵⁾, tendo os dados recolhidos sido convertidos em equivalentes metabólicos de tarefa por minutos ao longo de uma semana (MET-min/semana).

O IPAQ-SF permite a classificação em três níveis de atividade física: baixo, moderado e vigoroso. O cálculo da pontuação total requer a soma da duração (em minutos) e frequência (dias) de atividade baixa (caminhada), atividades de intensidade moderada e intensidade vigorosa.

Os indivíduos em que o padrão de atividade é classificado como “vigoroso” (categoria 3) têm de ter em consideração a um dos seguintes critérios:

- a) atividade de intensidade vigorosa em, pelo menos, 3 dias, atingindo um mínimo de, pelo menos, 1500 MET-minutos/semana;

OU

b) sete ou mais dias de qualquer combinação de caminhada, atividades de intensidade moderada ou vigorosa atingindo um mínimo de atividade física total de pelo menos 3000 MET-minutos/semana⁽³⁶⁾.

Os indivíduos que não cumprem os critérios anteriormente mencionados são classificados como padrão de atividade “moderado” (categoria 2):

Já o padrão de atividade classificado como “moderado” (categoria 2) tem de atender a um dos seguintes critérios:

a) 3 ou mais dias de atividade de intensidade vigorosa de pelo menos 20 minutos por dia;

OU

b) 5 ou mais dias de atividade de intensidade moderada e/ou caminhada de pelo menos 30 minutos por dia;

OU

c) 5 ou mais dias de qualquer combinação de caminhada, atividades de intensidade moderada ou vigorosa, atingindo um mínimo de pelo menos 600 MET-minutos/semana.

Os indivíduos que não atendem aos critérios para as categorias 2 ou 3 são considerados como tendo um nível de atividade física “baixo”.

2.4 *Quality of Life in Epilepsy* (QOLIE-31)

O questionário *Quality of Life in Epilepsy* (QOLIE-31)⁽³⁷⁾, traduzido e validado para a população portuguesa com epilepsia⁽³⁸⁾, é composto por 31 itens, 30 dos quais agrupados em 7 subescalas: Medo de ter crises (4 itens); Qualidade de vida global (2 itens); Bem-estar Emocional (4 itens); Energia/Fadiga (4 itens); Função cognitiva (4 itens); Efeito da medicação (3 itens); e Função Social (5 itens). A

questão 31 prende-se com a percepção de saúde em geral, não integrando nenhuma das subescalas.

Para a cotação do QOLI-31 converteram-se os valores dos itens numa escala de 0 a 100, somando os valores por escalas e seguidamente dividindo este valor pelo número de itens de cada escala. Por fim, a pontuação geral foi calculada somando o produto de cada pontuação de escala vezes o seu peso. O valor final para cada subescala situa-se entre 0 e 100, sendo que os valores mais elevados refletem maior qualidade de vida.

2.5 Frequências das Crises Epiléticas

A frequência das crises epiléticas foi avaliada questionando cada participante sobre a frequência aproximada, sendo as opções de resposta “diariamente”, “semanalmente”, “mensalmente”, “anualmente” e “raramente” (ausência de crises epiléticas por mais de três anos).

2.6 *Liverpool Seizure Severity Scale 2.0 (LSSS 2.0)*

A *Liverpool Seizure Severity Scale 2.0* é composta por 12 itens concebidos para avaliar a gravidade das crises epiléticas que o doente experienciou nas últimas quatro semanas⁽³⁹⁾.

Procedeu-se à tradução, adaptação cultural e validação da LSSS 2.0 para a população portuguesa, de modo a obter uma versão portuguesa com equivalência à versão original.

Concretamente, submeteu-se um pedido de autorização para o uso e subsequente tradução da LSSS 2.0 e posteriormente procedeu-se à tradução da versão original, em inglês, para a língua portuguesa, sendo esta realizada por três indivíduos cuja

língua materna é o português. Após comparadas todas as traduções foi constituída uma versão síntese das três traduções. A partir desta versão final foi realizada uma retrotradução para a língua original do questionário por um indivíduo, independente das primeiras traduções, cuja língua do documento original estava deveras presente no seu dia-a-dia. Seguidamente realizou-se uma comparação entre a versão original e a retroversão e, posteriormente entre estas e a versão conciliada em português, onde as discrepâncias encontradas sofreram adaptações linguísticas e/ou culturais, sendo feitas ligeiras alterações à formulação de um dos itens. Desta etapa obteve-se a versão portuguesa final da LSSS 2.0.

Os doentes que não tiveram uma crise epilética nas quatro semanas anteriores ao estudo tiveram uma pontuação de “zero”. Os itens 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11 podem ter cotação de 0 a 3. Já os itens 2 e 12 podem ter de 0 a 4, e por último, o item 5 pode ter de 0 a 5. A pontuação final corresponde à soma de todas as questões (após codificação inversa), dividindo por 40 e multiplicando por 100. Por fim, as pontuações finais variam de 0 a 100, sendo que pontuações mais altas correspondem a uma maior gravidade das crises.

3. Questões Éticas e Legais

Esta investigação foi aprovada pela Comissão de Ética do CHUSJ (CE 94-20). Foram explicados a todos os participantes, de forma clara, os objetivos do estudo em questão, sendo solicitada a sua participação voluntária através do preenchimento de um consentimento informado, esclarecido e livre, garantindo-se a confidencialidade dos dados recolhidos, conforme as regras de conduta expressas na Declaração de Helsínquia⁽⁴⁰⁾ e de proteção de dados presentes no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (2016/679)⁽⁴¹⁾.

Adicionalmente, cumprindo os direitos de propriedade intelectual, foi solicitada aos autores dos instrumentos QOLIE-31, LSSS 2.0 e QFA a permissão do seu uso para fins investigacionais.

4. Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi efetuada no programa IBM SPSS Statistics[®], versão 26.0. A estatística descritiva consistiu no cálculo de frequências absolutas (n) e relativas (%) ou de medianas e percentis (P25; P75). A normalidade das variáveis quantitativas foi realizada através do teste de Kolmogorov-Smirnov, verificando-se que diversas variáveis apresentavam distribuição significativamente diferente da Normal, pelo que se aplicaram testes não paramétricos em toda a análise.

Para medir a associação entre pares de variáveis utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman (r_s) e para comparar ordens médias de amostras independentes usou-se o teste de Mann-Whitney.

Em toda a análise inferencial considerou-se um nível de significância crítico para a rejeição da hipótese nula de 0,05.

III. Resultados

A amostra foi constituída por 84 doentes, dos quais 29 tinham ER (34,5%) e 55 não refratária (65,5%).

A distribuição por sexos foi significativamente diferente nos dois grupos, com maior proporção de homens com ER (72,4% vs. 47,3%). A idade mediana foi de 44 anos.

Relativamente ao estado civil verificou-se que em ambos os grupos, mais de metade dos participantes são solteiros, divorciados e/ou viúvos.

Do ponto de vista das habilitações literárias não houve diferenças significativas entre os grupos, tendo a maior parte concluído o ensino secundário.

Em ambos os grupos, a maior parte encontrava-se numa situação profissional não ativa.

Quadro 1 - Características sociodemográficas dos participantes e comparação entre doentes com epilepsia refratária e não refratária

n = 84	Epilepsia Refratária n (%) OU mediana (P25;P75)	Epilepsia Não Refratária n (%) OU mediana (P25;P75)	p*	Total n (%)
Idade (anos)	46 (36; 55)	44 (24; 55)	0,296	44 (28,3; 55)
Sexo				
Feminino	8 (27,6)	29 (52,7)	0,038	37 (44)
Masculino	21 (72,4)	26 (47,3)		47 (56)
Estado Civil				
Casada/o ou união de facto	11 (37,9)	27 (49,1)	0,364	38 (45,2)
Outro	18 (62,1)	28 (50,9)		46 (54,8)
Nível de escolaridade ⁽¹⁾	2 (1; 3)	3 (1; 4)	0,167	3 (1; 4)
Situação Profissional				
Ativo	12 (41,4)	23 (41,8)	1,000	35 (41,7)
Não Ativo	17 (58,6)	32 (58,2)		49 (58,3)

Rendimento mensal médio do agregado familiar⁽²⁾	2 (1; 2)	2 (1; 3)	0,442	2 (1; 2)
---	----------	----------	-------	----------

*Teste exato de Fisher.

⁽¹⁾0 - 1.º Ciclo Ensino Básico (4.ª classe); 1 - 2º Ciclo Ensino Básico (5.º e 6.º ano); 2 - 3º Ciclo Ensino Básico (9.º ano); 3 - Ensino Secundário (12.º ano); 4 - Licenciatura/Bacharelato; 5 - Mestrado; 6- Doutoramento

⁽²⁾0 - Inferior a 500€; 1 - 500-1000€; 2 - 1000-1500€; 3 - 1500-2000€; 4 - Superior a 2000€

Do ponto de vista das características clínicas (Quadro 2), verificou-se que a maior parte dos indivíduos tinham crises epiléticas do tipo focal (81% vs. 19%), sem diferenças significativas entre os grupos.

Quanto à medicação antiepilética, observou-se que os indivíduos refratários tomavam significativamente mais medicamentos que os não refratários.

Verificou-se igualmente uma prevalência de hábitos tabágicos e de excesso de peso em cerca de 1/4 dos participantes.

Constatou-se um valor de IMC significativamente mais elevado nos indivíduos com ER, correspondendo à classe de excesso de peso vs. normoponderabilidade observada nos epiléticos não refratários. Em linha com estas diferenças foram obtidos também valores significativamente superiores na razão perímetro da cintura/estatura nos indivíduos com ER.

Quanto à percentagem de MG apenas foram encontradas diferenças significativas nos indivíduos do sexo feminino, sendo este valor superior nos indivíduos refratários.

Quadro 2 - Características clínicas dos participantes e comparação entre doentes com epilepsia refratária e não refratária

n = 84	Epilepsia Refratária n (%) OU mediana (P25;P75)	Epilepsia Não Refratária n (%) OU mediana (P25;P75)	p*	Total n (%)
Tipo de Crise Epilética				
Generalizada	4 (13,8)	12 (21,8)	0,376	16 (19,0)
Focal	25 (86,2)	43 (78,2)		68 (81,0)
Medicação Antiepilética				
Monoterapia	3 (10,3)	21 (38,2)	0,001	24 (28,6)
Dois medicamentos	8 (27,6)	19 (34,5)		27 (32,1)
Mais que dois medicamentos	18 (62,1)	15 (27,3)		33 (39,3)
Hábitos Tabágicos				
Sim ⁽¹⁾	9 (31)	14 (25,5)	0,614	23 (27,4)
Antecedentes Pessoais				
Excesso de peso	7 (24,1)	15 (27,3)	0,117	22 (26,2)
Hipertensão Arterial	2 (6,9)	2 (3,6)		4 (4,8)
Dislipidemia	-	3 (5,5)		3 (3,6)
Diabetes Mellitus tipo II	-	2 (3,6)		2 (2,4)
Outros	9 (31)	25 (45,5)		34 (40,5)
Mais que um antecedente	11 (37,9)	8 (14,5)		19 (22,6)
IMC (kg/m²)	26,5 (23,8; 31,7)	23,9 (21,4; 26,9)	0,012	24,7 (21,8; 28,1)
Pc/E	0,55 (0,49; 0,59)	0,49 (0,44; 0,55)	0,007	0,51 (0,45; 0,57)
MG (%)				
Feminino	41,8 (34,8; 46,7)	27,1 (23,4; 34,0)	0,001	29,9 (23,7; 37,3)
Masculino	24,3 (15,6; 31,3)	25,8 (16,3; 32,2)	0,556	25,4 (16,4; 30,7)

* Teste de Mann-Whitney.

⁽¹⁾ Inclui ex-fumadores

IMC - Índice de Massa Corporal; Pc/E - Perímetro Cintura/Estatura; MG - Massa Gorda

Do ponto de vista da gravidade das crises epiléticas (Quadro 3), constatou-se que os indivíduos com ER apresentavam crises significativamente mais graves que os não refratários, como também tinham crises significativamente mais recorrentes,

correspondendo a uma frequência mensal. Além do mais, os epiléticos refratários foram diagnosticados mais tardiamente.

Face à QV, esta foi significativamente mais elevada nos indivíduos não refratários, tendo os indivíduos refratários significativamente pior função cognitiva, menos interação social, como também tinham menos medo de desenvolver crises.

No que diz respeito à atividade física, verificou-se que a maior parte apresentava um nível baixo de atividade física, e apenas 1/3 dos indivíduos apresentava um nível moderado.

Quadro 3 - Classificação quanto à gravidade e frequência das crises epiléticas, qualidade de vida e atividade física entre doentes com epilepsia refratária e não refratária

	Epilepsia Refratária n (%) OU mediana (P25; P75)	Epilepsia Não Refratária n (%) OU mediana (P25; P75)	p*
Escala de Gravidade de Crises Epiléticas de Liverpool 2.0	12,5 (0,0; 38,8)	0,0 (0,0; 25)	0,040
Idade de diagnóstico de epilepsia (anos)	21 (11,5; 32,5)	13 (10, 21)	0,064
Frequência das Crises Epiléticas⁽¹⁾	2 (1; 3)	3 (2; 4)	0,001
Pontuação QOLIE-31	53,2 (38,2; 65,35)	64,1 (46,9; 76,2)	0,006
Pontuação Medo de ter Crises	38,7 (25,85; 80,15)	66,7 (41,30; 90,00)	0,022
Pontuação Qualidade de Vida Global	55 (50; 71,25)	60 (50; 77,5)	0,369
Pontuação Bem-estar Emocional	60 (34; 74)	64 (44; 76)	0,477
Pontuação Energia/Fadiga	55 (35; 75)	50 (40; 70)	0,914
Pontuação Função Cognitiva	50,6 (23,3; 64,9)	62 (39,7; 76,7)	0,037
Pontuação Efeito da Medicação	36,1 (12,5; 69,45)	52,8 (27,8; 83,3)	0,135
Pontuação Função Social	52 (19,5; 65)	75 (51; 90)	0,001

Classificação do Nível de Atividade Física			
Baixa	12 (41,4)	24 (43,6)	0,859
Moderada	11 (37,9)	20 (36,4)	
Alta	6 (20,7)	11 (20,0)	

*Teste de Mann-Whitney.

⁽¹⁾0 - Diariamente; 1 - Semanalmente; 2 - Mensalmente; 3 - Anualmente; 4 - Raramente

QOLIE-31: *Quality of Life in Epilepsy*

Quanto à caracterização dos hábitos alimentares dos participantes (Quadro 4), verificou-se que o grupo refratário apresentava aportes superiores de energia, de macronutrientes, fibra, colesterol e cafeína, bem como dos grupos alimentares, apesar de esta diferença não ser significativa entre os grupos.

Além disso os indivíduos refratários ingeriram significativamente maior quantidade de açúcares, cerca de 30 g a mais, como também a %VET de gordura foi significativamente inferior neste grupo.

Quadro 4 - Caracterização e comparação dos hábitos alimentares e aporte nutricional entre doentes com epilepsia refratária e não refratária

	Epilepsia Refratária Mediana (P25; P75)	Epilepsia Não Refratária Mediana (P25; P75)	<i>p</i> *
Energia (kcal)	2450 (1851; 3025)	2061 (1528; 2882)	0,202
Proteína (g)	107,2 (87,4; 128,1)	93,2 (61,7; 124,9)	0,271
Hidratos de Carbono (% VET)	50,3 (45,3; 56,8)	47,2 (40,2; 52,3)	0,104
Hidratos de Carbono (g)	289,8 (213,3; 390,4)	234,1 (159,8; 325,1)	0,075
Açúcares (g)	129,1 (77,5; 180,4)	100,9 (52,0; 137,4)	0,036
Gordura (% VET)	30,9 (26,7; 36,3)	36,0 (29,5; 41,4)	0,043
Gordura Total (g)	79,3 (58,2; 108,4)	76,5 (52,9; 105,5)	0,638
Gordura Saturada (g)	24,8 (17,9; 35,3)	22,8 (15,3; 29,7)	0,202
Gordura Monoinsaturada (g)	31,4 (25,1; 46,6)	36,2 (25,1; 50,4)	0,790
Gordura Polinsaturada (g)	14,4 (10,6; 18,7)	13,2 (9,8; 19,6)	0,584

Ácidos Gordos Trans (g)	1,1 (0,7; 1,4)	0,9 (0,6; 1,2)	0,101
Colesterol (mg)	353,5 (270,2; 426,9)	326,6 (224,7; 402,9)	0,259
Fibra (g)	25,9 (17,7; 35,3)	21,5 (15,6; 34,8)	0,525
Álcool (g)	0,0 (0,0; 0,6)	0,0 (0,0; 0,8)	0,911
Cafeína (mg)	32,2 (4,5; 87,0)	25,9 (6,9; 73,4)	0,391
Produtos lácteos	244,0 (102,0; 347,1)	208,1 (120,9; 316,5)	
Leite (ml)	191,7 (16,3; 244,5)	105,0 (0,0; 244)	0,796
Iogurte (g)	26,8 (4,5; 53,6)	53,6 (8,3; 125,0)	
Queijo (g)	12,9 (4,1; 25,7)	11,8 (4,0; 25,7)	
Carne, Peixe e ovos	204,4 (124,0; 289,5)	202,6 (121,2; 283,8)	
Carne (g)	97,7 (65,4; 145,8)	88,6 (60,8; 141,6)	0,854
Peixe (g)	83,6 (45,5; 123,1)	62,3 (37,1; 103,7)	
Ovos (g)	7,4 (3,5; 22,2)	22,2 (3,7; 22,2)	
Pão, cereais e similares (g)	254,9 (208,7; 351,5)	243,5 (141,3; 359,7)	0,218
Doces e Pastéis (g)	44,1 (21,5; 72,0)	30,0 (12,2; 72,5)	0,333
Hortícolas (g)	161,2 (64,2; 384,3)	154,2 (83,1; 384,3)	0,807
Fruta (g)	261,4 (79,5; 497,1)	216,9 (131,0; 357,5)	0,985
Leguminosas (g)	37,5 (17,5; 38,6)	25,7 (12,6; 82,6)	0,734
Frutos gordos (g)	0,0 (0,0; 4,7)	4,7 (0,0; 4,7)	0,070
Refrigerantes (g)	17,4 (0,0; 37,3)	0,0 (0,0; 17,4)	0,084
Gorduras (g)	13,6 (8,9; 28,7)	13,5 (5,5; 38,5)	0,974

VET: Valor Energético Total

Relativamente aos micronutrientes (Quadro 5), constatou-se que em ambos os grupos, o iodo, a biotina, a vitamina D e a vitamina K estavam em mediana mais de 50% abaixo das recomendações. Observou-se também diferenças significativas entre os grupos no ferro e na vitamina B₁₂, sendo este valor superior nos indivíduos refratários.

Quadro 5 - Percentagem da diferença entre a ingestão face às recomendações de micronutrientes e minerais entre doentes com epilepsia refratária e não refratária

n = 84	Epilepsia Refratária Mediana (P25; P75)	Epilepsia Não Refratária Mediana (P25; P75)	p*
Cálcio	-11,2 (30,8; 18,8)	-17,1 (-44,9; 22,8)	0,424
Iodo	-62,3 (-82,5; -42,8)	-73,1 (-82,1; -50,2)	0,407

Ferro	28,5 (11,8; 76,6)	12,9 (-24,2; 67,2)	0,032
Magnésio	9,4 (-21,0; 36,8)	-11,8(-25,9; 44,4)	0,775
Fósforo	162,7 (121,5; 239,5)	156,3 (73,5; 236,2)	0,385
Selénio	61,6 (19,2; 106,7)	29,7 (-3,5; 76,4)	0,155
Sódio	87,4 (49,4; 125,9)	74,0 (20,3; 131,7)	0,370
Zinco	1,0 (-23,1; 29,1)	-5,5 (-31,5; 33,4)	0,564
Biotina	-80,5 (-90,9; -64,7)	-80,6 (-88,9; -71,4)	0,915
Vitamina B12	192,4 (83,5; 355,3)	112,1 (27,4; 206,0)	0,030
Folato	12,6 (-14,5; 48,0)	-1,5 (-34,7; 37,0)	0,288
Niacina	149,6 (121,8; 199,9)	129,1 (812,2; 185,6)	0,104
Riboflavina	40,9 (5,6; 88,4)	12,8 (-17,3; 62,6)	0,074
Tiamina	164,5 (133,3; 217,3)	140,4 (104,1; 203,3)	0,094
Vitamina A	206,4 (52,8; 307,0)	165,1 (56,0; 342,1)	0,911
Vitamina B6	40,1 (11,0; 99,0)	36,0 (-6,4; 78,2)	0,375
Vitamina C	11,5 (-23,9; 144,5)	15,1 (-20,3; 82,4)	0,881
Vitamina D	-69,8 (-80,2; -53,9)	-74,8 (-82,7; -63,3)	0,233
Vitamina E	-9,1 (-33,1; 16,4)	-14,9 (-44,1; 48,5)	0,805
Vitamina K	-80,8 (-93,1; -67,9)	-83,0 (-93,1; -70,0)	0,846
Ômega-3	537,6 (435,8; 679,4)	482,4 (279,0; 641,8)	0,237

*Teste de Mann-Whitney.

Relativamente à associação entre os dados clínicos, qualidade de vida, gravidade e frequência das crises (Quadro 6), verificou-se que os indivíduos não refratários que possuíam um IMC mais alto tinham significativamente crises epiléticas mais graves.

Quadro 6 - Correlação entre os dados clínicos, qualidade de vida, gravidade e frequência das crises entre doentes com epilepsia refratária e não refratária

		Gravidade das Crises r_s (p)	Frequência das Crises r_s (p)	QOLIE-31 r_s (p)	Medo de ter Crises r_s (p)	Qualidade de Vida Global r_s (p)	Bem-estar Emocional r_s (p)	Energia/Fadiga r_s (p)	Função Cognitiva r_s (p)	Efeito da Medicação r_s (p)	Função Social r_s (p)
Epilepsia Refratária	IMC (kg/m^2)	0,288 (0,130)	-0,111 (0,565)	-0,179 (0,354)	-0,204 (0,288)	-0,028 (0,884)	-0,103 (0,596)	-0,164 (0,394)	-0,067 (0,728)	0,066 (0,734)	-0,145 (0,453)
	Pc/E	0,320 (0,090)	-0,082 (0,874)	-0,106 (0,584)	-0,182 (0,346)	0,048 (0,804)	-0,099 (0,610)	-0,204 (0,289)	0,005 (0,980)	0,119 (0,540)	-0,130 (0,501)
Epilepsia Não Refratária	IMC (kg/m^2)	0,275 (0,049)	-0,178 (0,207)	0,045 (0,752)	0,010 (0,943)	0,020 (0,888)	0,103 (0,466)	0,115 (0,415)	0,097 (0,495)	0,041 (0,774)	-0,073 (0,605)
	Pc/E	0,232 (0,101)	-0,077 (0,594)	0,064 (0,656)	0,071 (0,620)	-0,095 (0,507)	0,159 (0,266)	0,224 (0,113)	0,136 (0,343)	0,068 (0,634)	-0,113 (0,428)

IMC - Índice de Massa Corporal; Pc/E - Perímetro Cintura/Estatura; r_s - Coeficiente de Correlação de Spearman

Quanto à associação entre a ingestão alimentar, qualidade de vida, gravidade e frequência das crises epiléticas, verificou-se que os indivíduos refratários (Quadro 7) que ingeriam mais energia e gordura total tinham pior função cognitiva. Constatou-se igualmente que os indivíduos refratários que consumiam mais cafeína possuíam crises epiléticas mais graves. Por outro lado, o consumo de cafeína associou-se a pior bem-estar emocional.

Nos indivíduos não refratários (Quadro 8) verificou-se uma correlação positiva entre os açúcares e o bem-estar emocional. Verificou-se também que o consumo de álcool se associa a pior função cognitiva neste grupo de doentes. Além do mais, o consumo de cafeína associou-se a maior frequência das crises epiléticas.

Quadro 7 - Correlação entre ingestão alimentar com a qualidade de vida, gravidade e frequência das crises em doentes com epilepsia refratária

		Gravidade das Crises r_s (p)	Frequência das Crises r_s (p)	QOLIE-31 r_s (p)	Medo de ter Crises r_s (p)	Qualidade de Vida Global r_s (p)	Bem-estar Emocional r_s (p)	Energia/Fadiga r_s (p)	Função Cognitiva r_s (p)	Efeito da Medicação r_s (p)	Função Social r_s (p)
Epilepsia Refratária	Energia (kcal)	0,067 (0,728)	0,067 (0,729)	-0,306 (0,106)	0,085 (0,659)	-0,273 (0,152)	-0,243 (0,204)	-0,083 (0,669)	-0,443 (0,016)	-0,176 (0,362)	-0,181 (0,347)
	Proteína (g)	0,040 (0,964)	-0,041 (0,964)	-0,226 (0,242)	0,240 (0,383)	-0,053 (0,367)	-0,103 (0,681)	-0,096 (0,599)	-0,310 (0,208)	-0,200 (0,536)	-0,239 (0,825)
	Hidratos de Carbono (g)	0,055 (0,303)	0,089 (0,445)	-0,266 (0,201)	0,049 (0,178)	-0,160 (0,840)	-0,242 (0,795)	-0,100 (0,830)	-0,369 (0,094)	-0,089 (0,777)	-0,150 (0,488)
	Açúcares (g)	0,206 (0,283)	-0,034 (0,863)	-0,297 (0,117)	0,122 (0,529)	-0,029 (0,883)	-0,265 (0,166)	-0,159 (0,411)	-0,353 (0,060)	-0,044 (0,820)	-0,216 (0,261)
	Gordura Total (g)	0,052 (0,789)	0,111 (0,566)	-0,280 (0,141)	0,013 (0,948)	-0,350 (0,063)	-0,251 (0,189)	-0,018 (0,925)	-0,415 (0,025)	-0,193 (0,316)	-0,145 (0,454)
	Fibra (g)	0,050 (0,798)	-0,015 (0,939)	-0,119 (0,539)	0,169 (0,379)	-0,102 (0,598)	-0,053 (0,785)	-0,232 (0,225)	-0,094 (0,628)	0,006 (0,975)	-0,180 (0,350)
	Álcool (g)	-0,225 (0,241)	0,219 (0,254)	0,322 (0,089)	0,277 (0,146)	0,308 (0,104)	0,240 (0,210)	0,099 (0,609)	0,232 (0,226)	-0,154 (0,425)	0,361 (0,055)
	Cafeína (mg)	0,417 (0,024)	-0,248 (0,195)	-0,250 (0,192)	0,013 (0,946)	-0,152 (0,431)	-0,446 (0,015)	-0,172 (0,371)	-0,208 (0,280)	-0,032 (0,867)	-0,133 (0,492)

r_s - Coeficiente de Correlação de Spearman

Quadro 8 - Correlação entre ingestão alimentar com a qualidade de vida, gravidade e frequência das crises em doentes com epilepsia não refratária

		Gravidade das Crises r_s (p)	Frequência das Crises r_s (p)	QOLIE-31 r_s (p)	Medo de ter Crises r_s (p)	Qualidade de Vida Global r_s (p)	Bem-estar Emocional r_s (p)	Energia/Fadiga r_s (p)	Função Cognitiva r_s (p)	Efeito da Medicação r_s (p)	Função Social r_s (p)
Epilepsia Não Refratária	Energia (kcal)	0,068 (0,622)	-0,021 (0,881)	-0,024 (0,864)	-0,194 (0,156)	-0,016 (0,907)	0,104 (0,449)	0,082 (0,550)	-0,069 (0,615)	0,018 (0,896)	0,081 (0,557)
	Proteína (g)	-0,014 (0,919)	0,054 (0,696)	-0,083 (0,640)	-0,172 (0,208)	-0,111 (0,421)	0,012 (0,933)	-0,012 (0,930)	-0,063 (0,648)	0,028 (0,841)	0,064 (0,208)
	Hidratos de Carbono (g)	0,082 (0,552)	-0,025 (0,854)	0,001 (0,787)	-0,145 (0,292)	0,066 (0,632)	0,222 (0,103)	0,122 (0,376)	-0,068 (0,621)	0,067 (0,627)	0,037 (0,292)
	Açúcares	-0,040 (0,774)	0,015 (0,913)	0,120 (0,381)	-0,054 (0,697)	0,172 (0,209)	0,334 (0,013)	0,162 (0,239)	-0,021 (0,877)	0,135 (0,326)	0,143 (0,297)
	Gordura Total (g)	0,086 (0,530)	-0,029 (0,832)	-0,109 (0,430)	-0,235 (0,084)	-0,049 (0,723)	-0,032 (0,815)	0,028 (0,841)	-0,167 (0,222)	-0,084 (0,544)	0,054 (0,696)
	Fibra (g)	0,034 (0,807)	0,065 (0,638)	0,062 (0,652)	-0,163 (0,234)	0,183 (0,181)	0,241 (0,076)	0,232 (0,089)	-0,066 (0,633)	-0,050 (0,720)	0,091 (0,508)
	Álcool (g)	0,159 (0,247)	-0,144 (0,295)	-0,117 (0,396)	-0,227 (0,095)	0,016 (0,907)	-0,063 (0,649)	0,025 (0,858)	-0,294 (0,029)	-0,148 (0,282)	0,045 (0,745)
	Cafeína (mg)	0,230 (0,091)	-0,368 (0,006)	-0,040 (0,773)	-0,191 (0,163)	0,113 (0,413)	0,072 (0,600)	-0,021 (0,877)	-0,086 (0,531)	-0,006 (0,964)	0,031 (0,820)

r_s - Coeficiente de Correlação de Spearman

Relativamente aos micronutrientes (Quadro 9 e 10), verificou-se que os indivíduos refratários que consumiam mais vitamina C apresentavam também maior pontuação energia/fadiga. O consumo maior de vitamina D estava correlacionado com mais frequência das crises, pior QV, menos bem-estar emocional, pior cognição e menos vida social.

A vitamina E correlacionou-se negativamente com a QV, bem-estar emocional e função cognitiva.

Além do mais, verificou-se que o consumo de ácidos gordos ómega-3 associou-se a pior QV, pior função cognitiva, efeito medicação e social.

Nos indivíduos não refratários verificou-se que o cálcio estava correlacionado positivamente com o bem-estar. Quem consumia mais niacina e tiamina tinham menos medo de ter crises. Além disso, o consumo de vitamina C foi associado a um maior bem-estar emocional e maior pontuação quanto à energia/fadiga.

Quadro 9 - Correlação entre os micronutrientes com a qualidade de vida, gravidade e frequência das crises em doentes com epilepsia refratária

		Gravidade das Crises r_s (p)	Frequência das Crises r_s (p)	QOLIE-31 r_s (p)	Medo de ter Crises r_s (p)	Qualidade de Vida Global r_s (p)	Bem-estar Emocional r_s (p)	Energia/Fadiga r_s (p)	Função Cognitiva r_s (p)	Efeito da Medicação r_s (p)	Função Social r_s (p)
Epilepsia Refratária	Cálcio	0,173 (0,369)	-0,313 (0,099)	-0,249 (0,192)	-0,051 (0,792)	-0,093 (0,630)	-0,122 (0,527)	-0,227 (0,237)	-0,164 (0,396)	-0,119 (0,537)	-0,289 (0,129)
	Iodo	0,093 (0,630)	-0,318 (0,092)	0,074 (0,701)	-0,036 (0,853)	0,182 (0,346)	0,111 (0,565)	-0,079 (0,684)	0,237 (0,215)	-0,045 (0,816)	-0,056 (0,772)
	Ferro	-0,346 (0,066)	0,115 (0,552)	0,057 (0,767)	0,366 (0,051)	-0,039 (0,841)	0,128 (0,509)	0,188 (0,329)	-0,139 (0,473)	0,024 (0,901)	-0,025 (0,897)
	Magnésio	0,242 (0,945)	-0,206 (0,933)	-0,306 (0,504)	0,177 (0,538)	-0,144 (0,584)	-0,246 (0,567)	-0,329 (0,808)	-0,291 (0,279)	-0,175 (0,826)	-0,300 (0,748)
	Fósforo	0,041 (0,831)	-0,124 (0,521)	-0,241 (0,208)	0,217 (0,259)	-0,129 (0,506)	-0,122 (0,528)	-0,176 (0,361)	-0,284 (0,135)	-0,169 (0,380)	-0,257 (0,178)
	Selénio	-0,017 (0,930)	-0,056 (0,772)	-0,277 (0,146)	0,276 (0,930)	0,013 (0,189)	-0,182 (0,772)	-0,005 (0,930)	-0,316 (0,189)	-0,156 (0,772)	-0,322 (0,930)
	Sódio	0,128 (0,510)	-0,080 (0,679)	-0,273 (0,152)	0,122 (0,528)	-0,213 (0,268)	-0,252 (0,187)	-0,181 (0,347)	-0,360 (0,055)	-0,218 (0,257)	-0,167 (0,386)
	Zinco	0,212 (0,269)	-0,130 (0,502)	-0,266 (0,163)	0,197 (0,306)	-0,180 (0,351)	-0,228 (0,233)	-0,233 (0,223)	-0,273 (0,152)	-0,203 (0,292)	-0,267 (0,161)
	Biotina	0,098 (0,614)	-0,304 (0,109)	-0,048 (0,806)	-0,061 (0,753)	0,129 (0,503)	-0,050 (0,797)	-0,121 (0,532)	0,103 (0,596)	-0,128 (0,508)	-0,121 (0,531)
	Vitamina B ₁₂	0,198 (0,304)	-0,218 (0,256)	-0,284 (0,136)	0,026 (0,893)	0,045 (0,818)	-0,217 (0,259)	-0,131 (0,499)	-0,289 (0,128)	-0,296 (0,119)	-0,173 (0,371)
	Folato	-0,018 (0,927)	-0,181 (0,348)	0,025 (0,898)	0,321 (0,090)	0,095 (0,625)	0,120 (0,535)	-0,072 (0,712)	-0,029 (0,882)	0,073 (0,706)	-0,088 (0,650)
	Niacina	0,073 (0,706)	-0,068 (0,727)	-0,169 (0,381)	0,262 (0,169)	-0,146 (0,448)	-0,117 (0,545)	-0,104 (0,590)	-0,265 (0,165)	-0,112 (0,563)	-0,176 (0,361)
	Riboflavina	0,038 (0,845)	-0,248 (0,194)	-0,098 (0,613)	0,147 (0,447)	0,001 (0,995)	0,018 (0,928)	-0,063 (0,744)	-0,163 (0,399)	-0,020 (0,917)	-0,118 (0,541)
	Tiamina	-0,106 (0,585)	0,064 (0,742)	-0,075 (0,698)	0,263 (0,169)	-0,164 (0,395)	-0,028 (0,884)	-0,057 (0,767)	-0,182 (0,345)	-0,023 (0,905)	-0,091 (0,638)
	Vitamina A	0,286 (0,133)	-0,334 (0,077)	-0,182 (0,344)	0,034 (0,862)	0,031 (0,874)	-0,065 (0,736)	-0,240 (0,209)	-0,079 (0,685)	-0,090 (0,643)	-0,134 (0,487)
	Vitamina B ₆	0,347 (0,065)	-0,337 (0,074)	-0,280 (0,141)	0,225 (0,240)	0,010 (0,958)	-0,256 (0,179)	-0,333 (0,078)	-0,164 (0,396)	-0,113 (0,558)	-0,365 (0,052)
	Vitamina C	0,333 (0,077)	-0,184 (0,340)	-0,286 (0,133)	0,042 (0,829)	0,084 (0,666)	-0,264 (0,167)	-0,385 (0,039)	-0,153 (0,430)	-0,152 (0,431)	-0,308 (0,104)
	Vitamina D	0,326 (0,085)	-0,375 (0,045)	-0,554 (0,002)	-0,056 (0,773)	-0,116 (0,550)	-0,413 (0,026)	-0,262 (0,169)	-0,466 (0,011)	-0,343 (0,068)	-0,540 (0,002)
	Vitamina E	0,311 (0,101)	-0,149 (0,441)	-0,476 (0,009)	-0,093 (0,632)	-0,364 (0,052)	-0,397 (0,033)	-0,316 (0,095)	-0,461 (0,012)	-0,201 (0,296)	-0,345 (0,067)
	Vitamina K	0,024 (0,903)	-0,204 (0,288)	0,047 (0,810)	-0,056 (0,771)	0,249 (0,192)	-0,026 (0,893)	-0,077 (0,693)	0,197 (0,305)	-0,115 (0,552)	-0,027 (0,889)

	Ácidos Gordos Ómega-3	0,289 (0,128)	-0,148 (0,443)	-0,613 (0,000)	-0,044 (0,821)	-0,252 (0,186)	-0,390 (0,037)	-0,253 (0,186)	-0,613 (0,000)	-0,375 (0,045)	-0,537 (0,003)
--	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------------------	-------------------	-------------------	---------------------------------	-------------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------

r_s - Coeficiente de Correlação de Spearman

Quadro 10 - Correlação entre os micronutrientes com a qualidade de vida, gravidade e frequência das crises em doentes com epilepsia não refratária

		Gravidade das Crises r_s (p)	Frequência das Crises r_s (p)	QOLIE-31 r_s (p)	Medo de ter Crises r_s (p)	Qualidade de Vida Global r_s (p)	Bem-estar Emocional r_s (p)	Energia/Fadiga r_s (p)	Função Cognitiv a r_s (p)	Efeito da Medicaçã o r_s (p)	Função Social r_s (p)
Epilepsia Não Refratária	Cálcio	-0,097 (0,481)	0,086 (0,535)	0,140 (0,310)	-0,004 (0,979)	0,106 (0,440)	0,279 (0,039)	0,224 (0,101)	0,068 (0,621)	0,184 (0,179)	0,149 (0,278)
	Iodo	-0,112 (0,416)	0,166 (0,225)	-0,034 (0,803)	0,101 (0,464)	0,023 (0,867)	0,108 (0,432)	0,046 (0,740)	-0,071 (0,606)	0,154 (0,261)	-0,074 (0,593)
	Ferro	0,085 (0,538)	0,001 (0,992)	0,040 (0,771)	-0,236 (0,083)	0,086 (0,535)	0,218 (0,110)	0,177 (0,196)	0,021 (0,877)	-0,002 (0,990)	0,050 (0,716)
	Magnésio	0,038 (0,782)	0,027 (0,844)	-0,049 (0,724)	-0,187 (0,173)	0,034 (0,806)	0,123 (0,371)	0,098 (0,477)	-0,105 (0,447)	0,001 (0,996)	0,050 (0,719)
	Fósforo	-0,026 (0,848)	0,043 (0,757)	0,006 (0,965)	-0,113 (0,410)	-0,016 (0,907)	0,119 (0,389)	0,086 (0,534)	-0,016 (0,907)	0,087 (0,530)	0,096 (0,484)
	Selénio	-0,032 (0,816)	0,085 (0,538)	-0,148 (0,282)	-0,178 (0,193)	-0,109 (0,427)	-0,004 (0,975)	-0,029 (0,832)	-0,103 (0,455)	-0,055 (0,690)	-0,028 (0,839)
	Sódio	0,037 (0,789)	0,065 (0,635)	-0,045 (0,745)	-0,152 (0,267)	-0,058 (0,673)	0,065 (0,635)	0,091 (0,507)	-0,074 (0,590)	0,023 (0,865)	0,064 (0,644)
	Zinco	0,082 (0,550)	-0,077 (0,578)	-0,127 (0,355)	-0,214 (0,117)	-0,107 (0,438)	-0,027 (0,845)	-0,074 (0,591)	-0,125 (0,361)	-0,032 (0,819)	0,027 (0,843)
	Biotina	-0,094 (0,496)	0,142 (0,302)	0,082 (0,551)	0,034 (0,804)	0,163 (0,235)	0,168 (0,221)	0,156 (0,256)	0,043 (0,755)	0,146 (0,287)	0,061 (0,659)
	Vitamina B ₁₂	-0,151 (0,270)	0,099 (0,471)	-0,047 (0,733)	-0,09 (0,514)	-0,095 (0,489)	0,065 (0,639)	-0,036 (0,794)	0,053 (0,700)	0,109 (0,426)	0,053 (0,700)
	Folato	0,022 (0,873)	0,060 (0,661)	0,034 (0,807)	-0,180 (0,189)	0,171 (0,213)	0,252 (0,063)	0,234 (0,086)	-0,079 (0,568)	-0,021 (0,878)	0,042 (0,762)
	Niacina	0,092 (0,503)	-0,025 (0,856)	-0,163 (0,235)	-0,276 (0,041)	-0,094 (0,497)	-0,021 (0,879)	-0,024 (0,859)	-0,106 (0,441)	-0,072 (0,602)	-0,055 (0,691)
	Riboflavina	0,044 (0,750)	0,022 (0,871)	-0,052 (0,704)	-0,189 (0,167)	0,016 (0,910)	0,102 (0,458)	0,041 (0,766)	-0,028 (0,837)	0,014 (0,917)	-0,025 (0,858)
	Tiamina	0,164 (0,231)	-0,089 (0,517)	-0,102 (0,459)	-0,302 (0,025)	-0,009 (0,946)	0,103 (0,454)	0,066 (0,631)	-0,115 (0,405)	-0,119 (0,386)	-0,052 (0,707)
	Vitamina A	-0,080 (0,563)	0,078 (0,573)	0,082 (0,550)	-0,108 (0,431)	0,126 (0,358)	0,200 (0,143)	0,179 (0,190)	-0,053 (0,702)	-0,040 (0,770)	0,120 (0,384)
	Vitamina B ₆	0,062 (0,652)	-0,02 (0,886)	-0,054 (0,693)	-0,197 (0,149)	0 (0,997)	0,134 (0,328)	0,126 (0,358)	-0,127 (0,355)	-0,024 (0,865)	0,041 (0,767)

	Vitamina C	-0,101 (0,463)	0,153 (0,263)	0,157 (0,254)	-0,069 (0,618)	0,246 (0,071)	0,302 (0,025)	0,338 (0,012)	0,018 (0,896)	-0,085 (0,535)	0,163 (0,233)
	Vitamina D	-0,087 (0,526)	0,112 (0,416)	-0,089 (0,519)	-0,153 (0,266)	-0,030 (0,827)	0,047 (0,734)	0,013 (0,927)	-0,020 (0,885)	0,023 (0,866)	-0,005 (0,969)
	Vitamina E	0,009 (0,950)	0,027 (0,845)	0,033 (0,813)	-0,185 (0,176)	0,106 (0,442)	0,094 (0,493)	0,160 (0,243)	-0,091 (0,508)	-0,106 (0,440)	0,167 (0,224)
	Vitamina K	0,022 (0,873)	0,096 (0,486)	0,077 (0,574)	0,003 (0,985)	0,210 (0,123)	0,121 (0,379)	0,136 (0,323)	0,070 (0,614)	0,068 (0,624)	0,069 (0,615)
	Ácidos Gordos Ómega-3	-0,047 (0,731)	0,077 (0,578)	0,014 (0,918)	-0,109 (0,428)	0,022 (0,872)	0,118 (0,393)	0,073 (0,596)	-0,025 (0,857)	0,012 (0,929)	0,130 (0,344)

r_s - Coeficiente de Correlação de Spearman

Em comparação com as recomendações para DC clássica e/ou modificada de Atkins - dieta padrão para o tratamento da ER, verificou-se que os doentes epiléticos refratários não atingiram as recomendações de nenhum dos macronutrientes, estando a ingestão muito aquém daquilo que é preconizado nestas dietas específicas.

Quadro 11 - Diferença entre a ingestão face às recomendações da dieta cetogénica clássica e cetogénica modificada de Atkins

	Composição das dietas cetogénicas		Consumo (% VET)	Discrepâncias face à DCC (% face à composição)		Discrepância face à DCMA (% face à composição)	
	DCC (%)	DCMA (%)	Mediana (P25; P75)	Mediana (P25; P75)	p*	Mediana (P25; P75)	p*
Hidratos de Carbono	3	10	50,3 (45,3; 56,8)	1675,4 (1508,8; 1892,4)	< 0,001	502,6 (452,6; 567,7)	< 0,001
Proteínas	7	30	18,0 (16,3; 20,5)	256,6 (233,0; 292,7)	< 0,001	59,9 (54,4; 68,3)	< 0,001
Lípidos	90	60	30,9 (26,7; 36,3)	34,3 (29,7; 40,3)	< 0,001	51,5 (44,5; 60,5)	< 0,001

DCC: Dieta Cetogénica Clássica. DCMA: Dieta Cetogénica Modificada de Atkins. VET: Valor Energético Total.

Discrepâncias (%) calculadas como: Consumo em % VET / Composição da dieta cetogénica (%) x 100.

IV. Discussão

O presente estudo envolveu uma amostra de conveniência, com predominância do sexo masculino, essencialmente na ER, o que se verifica em dados epidemiológicos^(5, 27, 42-44).

Mais de metade dos doentes com epilepsia não apresentaram relações conjugais, valores estes sobreponíveis a outros trabalhos^(42, 43, 45). Este facto poderá estar associado à discriminação e exclusão social, uma vez que a epilepsia é uma condição crónica que afeta diretamente fatores sociais, psicológicos e laborais^(42, 45).

Do ponto de vista educacional constatou-se que os indivíduos com epilepsia apresentaram baixa escolaridade, tendo os refratários uma escolaridade, em mediana, mais baixa, embora não significativa. Isto possivelmente devido a uma frequência mais recorrente de crises epiléticas, podendo levar a falta de motivação com grande desinteresse pela escola, baixa autoestima e dificuldades no relacionamento com os colegas^(5, 45). A baixa escolaridade pode levar a que mais de metade se encontre numa situação profissional não ativa^(5, 46). Isto porque, a epilepsia por vezes pode representar entraves na aquisição ou manutenção de um emprego⁽⁹⁾. Em contrapartida, verificou-se que a mediana do rendimento mensal do agregado familiar é entre 1000 a 1500€ por mês, muito possivelmente devido à cooperação dos progenitores e restantes familiares.

Do ponto de vista dos dados clínicos a maioria apresentou crises epiléticas do tipo focal, cujo dado vai ao encontro dos dados epidemiológicos da doença^(2, 44), embora tenham sido encontrados alguns estudos cujos dados eram essencialmente do tipo generalizada^(42, 47). Isto pode suceder-se possivelmente devido à falta de ferramentas de diagnóstico mais adequadas.

Como era expectável^(5, 45, 47), a maioria dos doentes faziam politerapia e os indivíduos refratários tomaram significativamente mais medicamentos, relativamente aos indivíduos não refratários. Apesar de não ir ao encontro da investigação de Häfele *et al.*, na qual a maior parte (65,6%) faziam monoterapia⁽⁴²⁾.

A grande maioria destes doentes também não tinham hábitos tabágicos, dados estes semelhantes aos encontrados na literatura científica^(5, 42).

Cerca de um quarto dos doentes apresentaram excesso de peso, dado este semelhante a outras investigações^(5, 42, 46). Nos indivíduos refratários o IMC foi significativamente maior, com mediana pertencente a uma classe de IMC classificada como excesso de peso ($25 \leq \text{IMC} \leq 29,9 \text{ kg/m}^2$). Este nosso resultado equipara-se bastante com a investigação de Ismail *et al.*, onde 24,2% apresentaram excesso de peso, apesar de não existirem diferenças significativas entre os doentes refratários vs. não refratários⁽⁵⁾. No entanto, na literatura tem sido descrita uma associação positiva entre o excesso de peso e refratariedade^(27, 48, 49).

Posto isto, os indivíduos refratários apresentaram igualmente uma razão PcE, em mediana, significativamente superior aos indivíduos não refratários. No entanto, não foram encontradas informações recentes acerca da razão PcE neste grupo de indivíduos noutros trabalhos.

Estes doentes, do sexo feminino, apresentaram valores, em mediana, significativamente superiores de MG em comparação com os indivíduos não refratários, o que não ocorre no sexo masculino. O valor de MG nas mulheres com ER foram superiores ao encontrado no estudo de Szatwińska *et al.*⁽⁴⁶⁾ (41,8% vs. 32,1%) e inferior nas mulheres com epilepsia não refratária (27,1% vs. 32,1%). Já

no sexo masculino verificou-se que no nosso estudo foi inferior, em ambos os grupos, ao encontrado no estudo de Szatwińska *et al*⁽⁴⁶⁾ (24,3% e 25,8% vs. 27,65%). Além do mais, há falta de investigações sobre a composição corporal destes doentes.

No presente estudo abordaram-se questões como a gravidade e frequências das crises epiléticas e, como seria expectável, os doentes com ER apresentaram significativamente maior gravidade e frequência das crises epiléticas. No nosso estudo os indivíduos com ER apresentaram menor gravidade de crises epiléticas (LSSS = 12,5) face à média encontrada noutros estudos (LSSS = 37,59)⁽⁵⁰⁾ e (LSSS = 51)⁽⁵¹⁾. Já na revisão sistemática de Lampros *et al.*, as médias encontradas foram igualmente superiores (LSSS = 13,9; 36,9; 44,5), apesar de a primeira se assemelhar com os nossos resultados (LSSS = 12,5)⁽⁵²⁾. A gravidade das crises epiléticas pode estar associada a vários fatores, nomeadamente a frequência das crises epiléticas, os tipos de crises, a ER, bem como o tipo e número de AED. Além disso, a perceção que os doentes têm sobre o controlo das crises (determinado pela previsibilidade das crises) e as características das mesmas e seus efeitos (*e.g.* perda de consciência) contribuem em grande parte para a sua gravidade⁽⁵⁰⁾. Em certas investigações a pontuação foi mais alta que no nosso estudo, possivelmente devido aos fatores anteriormente mencionados, como também no nosso estudo foram recrutados doentes que não tiveram crises epiléticas nas últimas quatro semanas antes do estudo, enquanto noutros estudos se excluíram tais indivíduos. Estudos têm demonstrado que crises epiléticas recorrentes têm um impacto significativo no bem-estar geral destes doentes, muito devido à terapia farmacológica, estados de depressão e ansiedade associados^(9, 50). Além disso, mesmo os doentes em remissão preocupam-se com o estigma associado a esta

patologia⁽⁵⁰⁾. Apesar de a relação entre a frequência de crises e QV não ser linear, alguns autores mostraram uma associação estatisticamente significativa⁽⁹⁾. Deste modo, a QV em geral dos doentes refratários é também, em mediana, significativamente menor. Vários são os fatores na epilepsia (características das crises, complicações sociais e comportamentais) que podem impactar negativamente a QV destes doentes⁽⁵³⁾. Estudos mostram que a frequência⁽⁵⁴⁾ e gravidade das crises, o número de medicamentos antiepiléticos e o nível socioeconómico predizem pior QV⁽⁵³⁾. A mediana obtida nos indivíduos refratários (QOLIE-31: 53,2) vai ao encontro da média obtida numa investigação realizada em Portugal (QOLIE-31: 54,53)⁽⁴⁵⁾, e segundo a média do estudo de Puri *et al.*, (QOLIE-31: 54,1)⁽⁴³⁾. A pontuação obtida nos doentes com ER encontrou-se abaixo da média encontrada na Europa (QOLIE-31: 52,7), como também da média global (QOLIE-31: 59,8)⁽⁵⁵⁾. A pontuação alcançada neste grupo de indivíduos situou-se também abaixo de outras investigações^(42, 47). Isto pode dever-se ao facto de no nosso estudo a maior parte dos doentes se encontrarem numa situação profissional não ativa, estando isto relacionado com baixa QV encontrada, comparativamente às investigações anteriormente mencionadas. Além do mais, segundo Honari *et al.*, existe uma correlação positiva entre a duração da doença e a pontuação total do QOLIE, devido ao facto de haver mais oportunidades no encontro do tratamento ideal, predizendo uma melhor QV⁽⁵⁴⁾. No nosso trabalho os doentes com ER foram, em mediana, diagnosticados tardiamente, o que dificultará o encontro de um tratamento eficaz, levando a uma pontuação mais baixa do QOLIE-31. Além do mais, esse diagnóstico mais tardio pode levar a que as complicações sociais e comportamentais decorrentes da patologia se potenciem a longo prazo, diminuindo assim a QV⁽⁵⁴⁾. Comparando com os indivíduos não refratários, estes tiveram uma

mediana superior (QOLIE-31: 64,1) aos trabalhos anteriormente mencionados, visto que a frequência das crises epiléticas é um dos principais determinantes das pontuações do QOLIE-31^(45, 54).

No presente estudo verificou-se que a mediana de idade de diagnóstico da epilepsia não refratária (13 anos) vai ao encontro da média obtida na investigação de Hafele *et al.*, (12 anos), apesar de na ER este diagnóstico ser, em mediana, ligeiramente mais tardio (21 anos), assemelhando-se ao estudo de Hafele *et al.*, onde o período mais frequente de diagnóstico (41,5%) ocorreu entre os 11 e 19 anos, período este onde houve também maior frequência de crises epiléticas relatadas⁽⁴²⁾. No entanto, no estudo de Puri *et al.*, a idade de diagnóstico de ER foi satisfatoriamente mais cedo (média = 9,6; DP = 6,6)⁽⁴³⁾. Uma investigação realizada em Portugal, demonstrou que indivíduos com ER foram, em média, diagnosticados aos 18 anos, o que se assemelha ao resultado obtido neste trabalho⁽⁴⁵⁾.

No que diz respeito à atividade física observou-se que indivíduos com epilepsia apresentaram essencialmente níveis baixos de atividade física, algo observado em várias investigações⁽⁴²⁾, nomeadamente na revisão sistemática de Bongard *et al.*⁽²⁴⁾, em que 11 dos 15 estudos avaliados mostraram que estes indivíduos praticaram pouca atividade física. Sabe-se que os doentes epiléticos são menos propensos a cumprir as recomendações de atividade física que a população em geral^(23, 42, 56, 57), e que esta redução está associada a uma menor QV⁽²⁴⁾. As diferenças podem dever-se ao preconceito, ao estigma, ao medo da indução de crises epiléticas e falta de conhecimentos por parte dos profissionais de saúde^(23, 56). No entanto, informações específicas sobre a frequência e intensidade da atividade física estão muitas vezes ausentes. É crucial formular recomendações

detalhadas de atividade física para adultos com epilepsia e estratégias para combater as barreiras existentes. Há escassez de informações detalhadas sobre a quantidade de tempo que as pessoas com epilepsia passam em atividades consideradas como baixas, moderadas e vigorosas. Por exemplo, também não se sabe se existem diferenças na atividade física entre diferentes subtipos de epilepsia, entre pessoas com epilepsia ativa e inativa e entre pessoas com epilepsia com e sem comorbidade mental e/ou física⁽⁵⁶⁾.

Face à caracterização dos hábitos alimentares verificou-se que no nosso estudo os doentes com ER ingeriram mais energia, em mediana, aproximadamente mais 400 kcal, em comparação com os doentes com epilepsia não refratária. Estes dados são corroborados com a investigação de Ismail *et al.*, onde os indivíduos com ER apresentaram uma média de ingestão energética de 2078 kcal/dia e os indivíduos com epilepsia não refratária de 1936 kcal/dia⁽⁵⁾. No entanto, no nosso trabalho a mediana de ingestão energética foi superior em ambos os grupos, 2450 kcal/dia no grupo refratário e 2061 kcal/dia no grupo não refratário. Noutro trabalho verificou-se que a média de ingestão energética foi inferior (1777 ± 557 kcal/dia) ao reportado nesta investigação⁽⁴⁶⁾. Quanto aos macronutrientes e fibra era expectável também que estes valores fossem superiores nos indivíduos com ER face aos com epilepsia não refratária, facto este semelhante ao encontrado no estudo de Ismail *et al*, em que os indivíduos com ER apresentaram também valores superiores relativamente aos indivíduos com epilepsia não refratária⁽⁵⁾. No nosso estudo, a quantidade, em mediana, de proteína nos indivíduos com ER foi superior à média encontrada no estudo de Ismail *et al* (107,2 g vs. 64,14 g), como também a quantidade, em mediana, de hidratos de carbono foi superior à média encontrada (289,8 g vs. 269,96 g). Um facto interessante foi que a mediana da

gordura total foi praticamente igual na ER em ambos os estudos (79,3 g vs. 79 g). No nosso estudo, a quantidade, em mediana, de açúcares foi significativamente maior no grupo refratário, tendo havido um consumo de mais 30 g, face ao restante grupo, não havendo referências noutras investigações. Esta quantidade de açúcar pode dever-se ao consumo de produtos açucarados, como os doces, pastéis e refrigerantes. De acordo com o estudo de Szałwińska *et al.*, os indivíduos com epilepsia são mais propensos a consumir refrigerantes⁽⁴⁶⁾.

Sabe-se que uma ingestão elevada de gordura e baixa em hidratos de carbono e proteína têm sido utilizadas no controlo das crises epiléticas em doentes farmacorresistentes, no âmbito de uma DC. Estas proporções desequilibradas poderiam levar a um controlo inadequado das crises, no entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre doentes refratários e não refratários em relação à mediana de macronutrientes. Estes resultados assemelham-se com o estudo de Ismail *et al.*⁽⁵⁾. Em comparação com as recomendações da DC Clássica e Modificada de Atkins os doentes com ER não atingiram o recomendado de nenhum macronutriente, isto porque nenhum dos doentes analisados se encontrava a seguir uma DC, mais uma possível razão para o controlo inadequados de crises neste grupo de indivíduos.

A quantidade, em mediana, de colesterol foi igualmente superior nos doentes com ER, o que não foi demonstrado pelo estudo de Ismail *et al.*⁽⁵⁾. Noutro estudo a média de colesterol foi superior nos doentes epiléticos em comparação com a população em geral (287,22 mg vs. 270,97 mg)⁽⁴⁶⁾, no entanto, no nosso estudo esta quantidade, em mediana, foi maior (353,5 mg e 326,6 mg).

Relativamente à ingestão alcoólica, em ambos os grupos mais de metade dos participantes não consumiram bebidas alcoólicas. Já o consumo de cafeína foi

superior nos indivíduos com ER, com uma mediana de 32,2 mg. Este baixo consumo pode dever-se às repercussões, aparentemente negativas, na saúde dos mesmos. Alguns estudos sugerem que a cafeína e o álcool podem aumentar a suscetibilidade de crises epiléticas, no entanto está dependente da dosagem e do tipo de consumo (crônico ou agudo)⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Estudos indicam que o consumo de cafeína não é prejudicial se até 200 mg de uma só vez, ou 400 mg diariamente⁽⁶¹⁾. Os dados do nosso estudo assemelham-se com outra investigação, onde estes doentes apresentaram um consumo significativamente baixo de bebidas alcoólicas e cafeína⁽⁴⁶⁾. Contudo, há evidências limitadas neste campo, e torna-se necessário perceber se existe relação causal entre o consumo de cafeína e álcool com a epilepsia, e identificar o limite máximo recomendável, de modo a não ter efeitos indesejados. Apesar do consumo de cafeína ser baixo no presente trabalho, foi, em mediana, maior nos doentes com ER, podendo levar a uma maior frequência de crises epiléticas (doentes com ER apresentaram maior frequência de crises). Quanto às proporções dos grupos alimentares, os doentes com ER tiveram um consumo maior de todos os grupos analisados. De notar que os indivíduos com epilepsia apresentaram baixa ingestão de produtos lácteos, fonte natural de cálcio, sendo este um mineral essencial à manutenção óssea. Além do mais, os doentes com epilepsia consumiram baixas quantidades de hortofrutícolas, dados estes coincidentes com a outras investigações^(5, 46). Além do mais, o estudo Ismail *et al.*, indicou que aqueles que tinham baixa ingestão de vegetais (de 0 a 2x/semana), apresentaram 2,3 vezes mais probabilidade de ocorrência de crises epiléticas em comparação com aqueles com alta ingestão de vegetais (>5x/semana)⁽⁵⁾. O mecanismo proposto para este efeito é que as hortofrutícolas são ricos em antioxidantes, inibindo o stresse oxidativo. No entanto, no nosso

estudo não foi possível deduzir isso, uma vez que não houve diferenças significativas no consumo de hortofrutícolas entre os grupos.

Relativamente aos micronutrientes no presente trabalho, verificou-se que relativamente às recomendações (RDA), em ambos os grupos, a mediana de iodo, de biotina, de vitamina D e de vitamina K estiveram mais de 50% abaixo das mesmas. Além do mais, os doentes com ER consumiram significativamente, em mediana, mais ferro e mais vitamina B₁₂, isto possivelmente devido ao consumo de proteína (carne e peixe) ser maior neste grupo de indivíduos.

De acordo com alguns estudos, os doentes epiléticos apresentam frequentemente défice de cálcio, vitamina C⁽⁵⁾ e ácido fólico^(5, 46). Em parte, assemelha-se com o nosso estudo, onde a ingestão de cálcio esteve, em mediana, abaixo das recomendações em ambos os grupos, e o ácido fólico no caso dos doentes com epilepsia não refratária.

Já no estudo de Ismail *et al.*, para além da vitamina C e folato, houve igualmente ingestão insuficiente de magnésio, vitamina E e B₁₂⁽⁵⁾. Isto equipara-se com dados do nosso estudo, onde houve, em mediana, ingestão insuficiente de magnésio nos indivíduos não refratários e de vitamina E em ambos os grupos. Contudo, em relação à vitamina B₁₂, a sua ingestão foi, em mediana, significativamente acima do recomendado.

Na presente investigação verificou-se, em mediana, uma ingestão excessiva de fósforo, ferro e de sódio, à semelhança do encontrado noutros estudos^(5, 46).

Investigações anteriores sugerem que níveis desequilibrados de minerais desempenham um papel crucial na fisiopatologia das crises epiléticas⁽⁵⁾. Efetivamente, desequilíbrios no sistema pró-oxidante e antioxidante estão envolvidos em diversos processos patológicos. Tem-se demonstrado que as células

cerebrais são extremamente sensíveis as espécies reativas de oxigénio (*Reactive Oxygen Species* - ROS) e que o stresse oxidativo pode estar implícito como causa e/ou consequência da epileptogénese^(5, 62, 63). A maioria dos estudos mostrou níveis aumentados de stresse oxidativo e níveis reduzidos de antioxidantes (vitamina A, C, E, zinco, selénio)⁽⁵⁾. Por exemplo, o zinco desempenha um papel importante na regulação mediada por piridoxal fosfato (forma ativa da vitamina B₆) e a enzima glutamato descarboxilase, cofatores essenciais na síntese do neurotransmissor ácido gama aminobutírico (GABA). Baixos níveis séricos de zinco podem também induzir crises epiléticas, mediante ativação dos recetores NMDA. Além do mais, a diminuição dos níveis séricos de cálcio pode também estar associado à indução de crises epiléticas, pelo facto de produzir um estado de hiperexcitabilidades da membrana dos neurónios⁽⁵⁾. Contudo, no nosso estudo não foi possível verificar tais associações e diferenças significativas entre os doentes com ER e não refratária.

Face às associações entre dados clínicos, QV, gravidade e frequência das crises epiléticas verificou-se diferenças estatisticamente significativas apenas no IMC dos indivíduos não refratários e na gravidade das crises epiléticas. Estes dados sugerem que estes indivíduos que apresentaram valores mais altos de IMC têm também crises epiléticas mais graves. Existe evidência sobre associação positiva entre IMC e frequência das crises epiléticas^(27, 48, 49), mas não com a gravidade das mesmas, mas tal correlação não pôde ser verificada no presente estudo.

Quanto à correlação entre a ingestão alimentar, QV, gravidade e frequência das crises epiléticas verificou-se, nos doentes com ER, uma correlação negativa entre a ingestão energética e a quantidade total de gordura com a função cognitiva. Ou seja, um consumo excessivo de energia e de gordura parece piorar a função

cognitiva. Dados estes que, em parte, assemelham-se com outros estudos^(10, 64). A DC (baixa ingestão de hidratos de carbono e alta ingestão de gordura) melhora a função cognitiva⁽¹⁰⁾. Embora este último dado não seja comprovado também pelo nosso estudo. Além do mais, dietas que envolvem restrição energética têm vindo a mostrar efeitos positivos na cognição⁽⁶⁴⁾. Os estados cetónicos dão origem a alterações estruturais e plasticidade sináptica funcional, à ativação de canais de sinalização que reforçam a bioenergia neural e à resistência ao stresse oxidativo. E portanto, estes estão relacionados com várias funções, nomeadamente a função cognitiva⁽¹⁰⁾.

Constatou-se também que este grupo de indivíduos que consumiram mais cafeína possuíram crises epiléticas mais graves, como também pior bem-estar emocional. Os dados encontrados na literatura científica apenas relacionam com a predisposição para desenvolver crises^(59, 60) e não com a gravidade das mesmas. O que vai de acordo com o grupo não refratário, em que existiu uma correlação entre o consumo de cafeína e a frequência das crises epiléticas.

Já nos indivíduos não refratários verificou-se uma correlação positiva entre os açúcares e o bem-estar emocional. Segundo a revisão de Gillespie *et al.*, o consumo de açúcares simples pode ter impacto positivo no humor, no stresse e na ansiedade, no entanto as implicações no bem-estar ainda são um pouco inconsistentes⁽⁶⁵⁾.

Verificou-se também que o consumo de álcool afetou negativamente a função cognitiva neste grupo de doentes. Como se sabe o álcool é um tóxico para o sistema nervoso (central e periférico) e o seu consumo tem inúmeros efeitos adversos. O etanol ao passar barreira hematoencefálica, afeta muitos

transmissores essenciais, nomeadamente o GABA e o glutamato, podendo levar a uma deterioração cognitiva⁽⁶⁶⁾.

Quanto às correlações dos micronutrientes, os resultados foram um pouco contraditórios. Existem relatos na literatura científica que alguns micronutrientes, nomeadamente, os ácidos gordos ómega-3, podem diminuir a frequência das crises epiléticas⁽⁶⁷⁾, possivelmente devido à mobilização destes do fígado ou do tecido adiposo, com posterior incorporação no cérebro⁽⁶⁸⁾. De acordo com a revisão sistemática de Sohoulil *et al.*, a suplementação de ómega-3 poderá ser benéfica no controlo das crises epiléticas⁽⁶⁸⁾. No entanto, no nosso estudo não se verificou nenhuma relação entre o consumo de ácidos gordos ómega-3 e a frequências das crises epiléticas, apenas no efeito na QV, função cognitiva, efeito na medicação e na vida social do doente. Contudo, não existe evidência que suporte tal facto. Ainda que a evidência científica seja escassa, alguns estudos sugerem que a vitamina D e E podem diminuir a frequência das crises epiléticas, bem como a deficiência de vitamina B₁ e vitamina B₁₂ foram associadas ao desenvolvimento de crises epiléticas⁽⁶⁷⁾. Porém, não foram encontradas nenhuma correlação nesse sentido no nosso estudo.

O presente estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente na recolha dos tipos de fármacos AED utilizados pelos doentes, não se avaliou a depressão e outras comorbilidades psiquiátricas como co-determinantes dos domínios de QV, como também não foi possível analisar os valores séricos dos micronutrientes destes doentes. Além do mais, este estudo apresentou um tamanho amostral reduzido (sobretudo para a epilepsia refratária), uma amostra de conveniência (de um único hospital), como também apresentou limitações do método de

avaliação da ingestão alimentar (e.g, dependência da memória dos entrevistados sobre hábitos retroativos e menor acurácia na quantificação alimentar através de medidas padronizadas).

Em contrapartida, como pontos fortes foi possível fazer uma caracterização clínica e antropométrica deste grupo de doentes. Foi igualmente possível perceber os hábitos alimentares e estilo de vida dos mesmos. Não havendo muitas investigações e informações na literatura científica, o presente trabalho veio caracterizar mais detalhadamente este grupo populacional e reforçar a importância de uma intervenção nutricional precoce, de modo a melhorar os seus os desfechos de saúde.

V. Conclusão e considerações finais

O presente estudo mostrou que os doentes com ER, em comparação com o restante grupo, apresentaram valores mais elevados de IMC, de relação Pc/E e, nas mulheres, de %MG. Verificou-se também que a satisfação das necessidades de micronutrientes estava comprometida nos doentes com epilepsia, nomeadamente apresentaram défice de iodo, biotina, vitamina D e vitamina K. Nos doentes com ER constatou-se valores superiores no ferro e na vitamina B₁₂, sendo que em relação ao ferro isso correspondeu a menor proporção de inadequação.

Esta investigação também permitiu perceber que estes doentes tinham hábitos alimentares desequilibrados, salientando-se como diferenças entre os dois grupos um consumo mais elevado de açúcares no grupo refratário e maior contribuição das gorduras para o aporte energético no grupo não refratário.

O presente trabalho veio demonstrar também que a QV destes doentes estava igualmente comprometida, sobretudo nos doentes com ER, devido às complicações da patologia em si (os doentes com ER apresentaram também maior frequência e gravidade das crises), das complicações sociais e laborais, como também à baixa atividade física.

Este trabalho veio reforçar que uma terapêutica nutricional é essencial para a otimização do estado nutricional, tornando-se fundamental a atuação de uma equipa multidisciplinar, onde participe um Nutricionista, de maneira a possibilitar uma intervenção precoce. Salienta-se que a promoção de uma dieta equilibrada e apropriada ao doente é indispensável, no sentido em que ajuda a prevenir as crises como também melhora outros aspetos relacionados com a saúde dos doentes com esta patologia, sobretudo auxiliando a colmatar o défice de nutrientes, a preservar um peso corporal adequado e a contribuir para a manutenção do perfil lipídico.

Consideramos, por fim, que investigações futuras serão necessárias de modo a perceber de que forma os hábitos alimentares correlacionam-se com esta doença. Em suma, o presente estudo veio demonstrar que uma intervenção nutricional precoce nestes doentes deve existir, de modo a melhorar a saúde e QV dos mesmos.

Referências

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4):475-82.
2. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020; 54(2):185-91.
3. Lawal M, Omobayo H, Lawal K. Epilepsy: pathophysiology, clinical manifestations and treatment options. *British Journal of Neuroscience Nursing*. 2018; 14(2):58-72.
4. Xu Y, Zhang N, Xu S, Xu H, Chen S, Xia Z. Effects of phenytoin on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folate in patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis (PRISMA-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(12):e14844.
5. Ismail RS, Kishk NA, Rizk HI, El-Kholy T, Abd El-Maoula LM, Ibrahim El-Desoky O, et al. Nutritional intake and its impact on patients with epilepsy: an analytical cross-sectional study. *Nutr Neurosci*. 2022; 25(9):1813-22.
6. Liga Portuguesa Contra a Epilepsia (LPCE): Epilepsia e Generalidades. 2006. Disponível em: <https://epilepsia.pt/epilepsia-e-generalidades/>.
7. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019; 393(10172):689-701.
8. World Health Organization, 2023 Epilepsy. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
9. Guery D, Rheims S. Clinical Management of Drug Resistant Epilepsy: A Review on Current Strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021; 17:2229-42.
10. Lima MC, Gabiatti MP, Moreira JD, Ribeiro LC, Lunardi MDS, Lin K, et al. Ketogenic diet, epilepsy and cognition: what do we know so far? A systematic review. *Nutr Rev*. 2022; 80(10):2064-75.
11. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51(6):1069-77.
12. Cicek E, Sanlier N. The place of a ketogenic diet in the treatment of resistant epilepsy: a comprehensive review. *Nutritional Neuroscience*. 2022;1-14.
13. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspary KE, Soffer DE, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol*. 2019; 13(5):689-711.e1.
14. Zilberter T, Zilberter Y. Ketogenic Ratio Determines Metabolic Effects of Macronutrients and Prevents Interpretive Bias. *Front Nutr*. 2018; 5:75.
15. Park KM, Kim SE, Lee BI. Antiepileptic Drug Therapy in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *J Epilepsy Res*. 2019; 9(1):14-26.
16. Shlobin NA, Sander JW. Drivers for the comorbidity of type 2 diabetes mellitus and epilepsy: A scoping review. *Epilepsy Behav*. 2020; 106:107043.
17. Boullata JI. Drug-Nutrition Interactions and the Brain: It's Not All in Your Head. *Curr Nutr Rep*. 2019; 8(2):92-98.
18. Welton JM, Walker C, Riney K, Ng A, Todd L, D'Souza WJ. Quality of life and its association with comorbidities and adverse events from antiepileptic

- medications: Online survey of patients with epilepsy in Australia. *Epilepsy Behav.* 2020; 104(Pt A):106856.
19. Fernandez H, Cooke M, Patel T. Epilepsy and lifestyle behaviors related to bone health. *Epilepsia.* 2019; 60(11):2306-13.
 20. Menninga N, Koukounas Y, Margolis A, Breslow R, Gidal B. Effects of enzyme-inducing antiseizure medication on vitamin D dosing in adult veterans with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2020; 161:106287.
 21. Miziak B, Chrościńska-Krawczyk M, Czuczwar SJ. An update on the problem of osteoporosis in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2019; 18(8):679-89.
 22. Safahani M, Aligholi H, Asadi-Pooya AA. Management of antiepileptic drug-induced nutrition-related adverse effects. *Neurological Sciences.* 2020; 41(12):3491-502.
 23. Carrizosa-Moog J, Ladino LD, Benjumea-Cuartas V, Orozco-Hernández JP, Castrillón-Velilla DM, Rizvi S, et al. Epilepsy, Physical Activity and Sports: A Narrative Review. *Canadian Journal of Neurological Sciences.* 2018; 45(6):624-32.
 24. van den Bogard F, Hamer HM, Sassen R, Reinsberger C. Sport and Physical Activity in Epilepsy. *Dtsch Arztebl Int.* 2020; 117(1-2):1-6.
 25. Das A, Sarwar MS, Hossain MS, Karmakar P, Islam MS, Hussain ME, et al. Elevated Serum Lipid Peroxidation and Reduced Vitamin C and Trace Element Concentrations Are Correlated With Epilepsy. *Clin EEG Neurosci.* 2019; 50(1):63-72.
 26. Shaikh AS, Guo X, Li Y, Cao L, Liu X, Li P, et al. The Impact of Antiepileptic Drugs on Vitamin Levels in Epileptic Patients. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018; 19(8):674-81.
 27. Chen M, Wu X, Zhang B, Shen S, He L, Zhou D. Associations of overweight and obesity with drug-resistant epilepsy. *Seizure.* 2021; 92:94-99.
 28. Stewart A, Marfell-Jones M, Olds T, De Ridder J. International Standards for Anthropometric Assessment. 2011.
 29. Garrow JS. QUETELET INDEX AS INDICATOR OF OBESITY. *The Lancet.* 1986; 327(8491):1219.
 30. Use WHOECOPSt, Interpretation of A, World Health O. Physical status : the use of and interpretation of anthropometry , report of a WHO expert committee. Geneva: World Health Organization; 1995. [atualizado em: 1995]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37003>. (1993 : Geneva, Switzerland) WHO technical report series ; 854.
 31. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev.* 2010; 23(2):247-69.
 32. Lopes C. Reprodutibilidade e Validação de um questionário semi-quantitativo de frequência alimentar. In: Alimentação e enfarte agudo do miocárdio: um estudo caso-controlo de base populacional. Tese de Doutorado. Universidade do Porto 2000. p.79-115.
 33. Lopes C, Aro A, Azevedo A, Ramos E, Barros H. Intake and adipose tissue composition of fatty acids and risk of myocardial infarction in a male Portuguese community sample. *J Am Diet Assoc.* 2007; 107(2):276-86.
 34. Authority EFS. Dietary Reference Values for nutrients Summary report. EFSA Supporting Publications. 2017; 14(12):e15121E.

35. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(8):1381-95.
36. International Physical Activity Questionnaire. Secondary Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)- Short Form. 2004.
37. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia.* 1998; 39(1):81-8.
38. Santos, Cláudia Andreia Almeida dos (2019) - Tradução, adaptação cultural e validação do questionário quality of life in epilepsy (QOLIE-31) para a população portuguesa. Castelo Branco: IPCB. ESALD. III, 33 p.
39. Scott-Lennox J, Bryant-Comstock L, Lennox R, Baker GA. Reliability, validity and responsiveness of a revised scoring system for the Liverpool Seizure Severity Scale. *Epilepsy Res.* 2001; 44(1):53-63.
40. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama.* 2013; 310(20):2191-4.
41. REGULAMENTO (UE) 2016/679 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO: relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados e que revoga a Diretiva 95/46/CE (Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados). *Jornal Oficial da União Europeia.* 2016
42. Häfele CA, Freitas MP, Gervini BL, de Carvalho RM, Rombaldi AJ. Who are the individuals diagnosed with epilepsy using the Public Health System in the city of Pelotas, southern Brazil? *Epilepsy Behav.* 2018; 78:84-90.
43. Puri I, Dash D, Padma MV, Tripathi M. Quality of Life and Its Determinants in Adult Drug Refractory Epilepsy Patients Who Were Not Candidates for Epilepsy Surgery: A Correlational Study. *J Epilepsy Res.* 2018; 8(2):81-86.
44. World Health Organization, 2019. Epilepsy: a public health imperative. Disponível em: https://www.ilae.org/files/dmfile/19053_Epilepsy_A-public-health-imperative-For-Web.pdf.
45. Silva B, Canas-Simião H, Cordeiro S, Velosa A, Oliveira-Maia AJ, Barahona-Corrêa JB. Determinants of quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2019; 100
46. Szałwińska K, Cyuńczyk M, Kochanowicz J, Witkowska AM. Dietary and lifestyle behavior in adults with epilepsy needs improvement: a case-control study from northeastern Poland. *Nutr J.* 2021; 20(1):62-62.
47. Bujan Kovač A, Petelin Gadže Ž, Tudor KI, Nanković S, Šulentić V, Poljaković Z, et al. QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH EPILEPSY - SINGLE CENTRE EXPERIENCE. *Acta Clin Croat.* 2021; 60(Suppl 3):16-24.
48. Tedrus G, Srebernich SM, Santos TBN. Correlation between clinical and cognitive aspects and nutritional indicators of elderly patients with new-onset epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018; 85:105-09.
49. Nazish S. Obesity and metabolic syndrome in patients with epilepsy, their relation with epilepsy control. *Ann Afr Med.* 2023; 22(2):136-44.
50. Gao L, Xia L, Pan S-Q, Xiong T, Li S-C. Psychometric properties of Chinese language Liverpool Seizure Severity Scale 2.0 (LSSS 2.0) and status and determinants of seizure severity for patients with epilepsy in China. *Epilepsy & Behavior.* 2014; 31:187-93.

51. Bautista RED, Tannahill Glen E. Seizure severity is associated with quality of life independent of seizure frequency. *Epilepsy & Behavior*. 2009; 16(2):325-29.
52. Lampros M, Vlachos N, Zigouris A, Voulgaris S, Alexiou GA. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (t-VNS) and epilepsy: A systematic review of the literature. *Seizure*. 2021; 91:40-48.
53. Ayanda KA, Sulyman D. Determinants of quality of life in adults living with epilepsy. *Ann Afr Med*. 2020; 19(3):164-69.
54. Honari B, Homam SM, Nabipour M, Mostafavian Z, Farajpour A, Sahbaie N. Epilepsy and quality of life in Iranian epileptic patients. *J Patient Rep Outcomes*. 2021; 5(1):16.
55. Saadi A, Patenaude B, Mateen FJ. Quality of life in epilepsy-31 inventory (QOLIE-31) scores: A global comparison. *Epilepsy Behav*. 2016; 65:13-17.
56. Vancampfort D, Ward PB, Stubbs B. Physical activity and sedentary levels among people living with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2019; 99:106390.
57. Johnson EC, Helen Cross J, Reilly C. Physical activity in people with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 2020; 61(6):1062-81.
58. Woo KN, Kim K, Ko DS, Kim HW, Kim YH. Alcohol consumption on unprovoked seizure and epilepsy: An updated meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2022; 232:109305.
59. van Koert RR, Bauer PR, Schuitema I, Sander JW, Visser GH. Caffeine and seizures: A systematic review and quantitative analysis. *Epilepsy & Behavior*. 2018; 80:37-47.
60. Bourgeois-Vionnet J, Ryvlin P, Elsensohn MH, Michel V, Valton L, Derambure P, et al. Coffee consumption and seizure frequency in patients with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2022; 126:108486.
61. Asadi-Pooya AA, Zeraatpisheh Z, Rostaminejad M, Damabi NM. Caffeinated drinks, fruit juices, and epilepsy: A systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2022; 145(2):127-38.
62. Mehvari J, Motlagh FG, Najafi M, Ghazvini MR, Naeini AA, Zare M. Effects of Vitamin E on seizure frequency, electroencephalogram findings, and oxidative stress status of refractory epileptic patients. *Adv Biomed Res*. 2016; 5:36.
63. Menon B, Ramalingam K, Kumar RV. Low plasma antioxidant status in patients with epilepsy and the role of antiepileptic drugs on oxidative stress. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014; 17(4):398-404.
64. Gudden J, Arias Vasquez A, Bloemendaal M. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function. *Nutrients*. 2021; 13(9)
65. Gillespie KM, Kemps E, White MJ, Bartlett SE. The Impact of Free Sugar on Human Health—A Narrative Review. *Nutrients*. 2023; 15(4).
66. Fouarge E, Maquet P. [Neurological consequences of alcoholism]. *Rev Med Liege*. 2019; 74(5-6):310-13.
67. Asadi-Pooya AA, Simani L. Clinical trials of vitamin-mineral supplementations in people with epilepsy: A systematic review. *Clin Nutr*. 2021; 40(5):3045-51.
68. Sohoulı MH, Razmpoosh E, Zarrati M, Jaberzadeh S. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on seizure frequency in individuals with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci*. 2022; 25(11):2421-30.

Anexos

Anexo A - Autorização da comissão de ética para o desenvolvimento do trabalho de investigação

02/08/22, 11:58 Correio - Comissão de Ética - Outlook

Re: Parecer e aprovação CE 94-20 e autorização RAI e CA
cristiana.azevedo <cristiana.azevedo@hotmail.com>
ter, 02/08/2022 10:49
Para: Comissão de Ética <comissao.etica@chsj.min-saude.pt>
Cc: fabio.sousa.cardoso@gmail.com <fabio.sousa.cardoso@gmail.com>

2 anexos (2 MB)
94-20.pdf, Projeto_CHUSI_Cristiana.pdf

[EXTERNO] Aviso de Cibersegurança: NÃO ABRA nenhum link ou anexos a não ser que esteja à espera desta mensagem e VALIDAR o endereço de origem do mail. NUNCA forneça o seu utilizador ou palavra-passe.

Boa tarde Exmo. Sr. Pedro,

Venho por este meio fazer uma adenda ao projeto de investigação já aprovado pela Comissão de Ética do CHUSI, cujo título passará para "Caracterização do Estado nutricional em Doentes com Epilepsia Refratária" em vez de "Caracterização do Estado nutricional em Doentes com Epilepsia".

Era um projeto que iria ser realizado no ano de 2020, no entanto, devido à COVID-19 não me foi possível executá-lo. Neste sentido e no âmbito da minha tese de Mestrado em Nutrição Clínica decidi dar continuidade ao projeto inicialmente programado, mas com algumas alterações que passo a citar: inclusão do Questionário de Qualidade de Vida (QOLIE-31) e Questionário Internacional Atividade Física (IPAQ-SF). Além do mais, o projeto terá como população de estudo doentes epiléticos refratários, em vez de somente doentes epiléticos.

Anexarei o projeto de investigação reformulado, bem como a aprovação do projeto inicial aprovado pela Comissão de Ética do CHUSI.

Caso seja necessário mais alguma informação estarei disponível.

Anseio uma resposta o mais cedo possível.

Atenciosamente,
Cristiana Azevedo

No dia 22/05/2020, às 15:09, Comissão de Ética <comissao.etica@chsj.min-saude.pt> escreveu:

Exma. Sra.

Em anexo envio parecer e aprovação da CE e autorização do CA e RAI relativos ao estudo 94-20 'Caracterização do estado nutricional em doentes com epilepsia'.

Com os melhores cumprimentos,

Pedro Brito

Comissão de Ética
Centro Hospitalar Universitário de São João / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Avenida Prof. Hernâni Monteiro 4200-319 Porto
Tlf 225512126 / fllm.95396666
<94-20.pdf>

CE:
poder a ops e impl-
mentar dest Alentejo
ao RAI, por qual levante
neste projeto ético
2022.05.16
Cumprido

Prof. Doutor Filipe Almeida
Presidente da Comissão de Ética

<https://outlook.office.com/mail/comissao.etica@chsj.min-saude.pt/inbox/id/AAQKAGMxZWEyYzk1LTlmNWEtNGM3ZC1YTYk2LTJmN2UzYWE4O...> 1/1

Caracterização do Estado Nutricional em Doentes com Epilepsia

Cristiana Filipa Ferreira Azevedo

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO



