



Efeitos da dieta cetogênica no tratamento de pacientes com epilepsia refratária: revisão sistemática

Gabriela Leite Marques Nóia¹, Mayra Vieira Pereira Targino², Débora Gomes de Sousa Araújo³, Walnara Arnaud Moura Formiga³, Maria Yasmin Paz Teixeira Martins³, Nataly César de Lima Fernandes³, Sarah Queiroga de Sousa³, Maríllia Raquel de Lima⁴, Larruama Priscylla Fernandes de Vasconcelos Lino⁵, Kilmara Janice Vieira de Sá Cândido¹, Maria Kaliane de Oliveira Pereira⁶, Sabrina Bezerra da Silva⁷

Artigo de revisão

RESUMO

Cerca de milhares de pessoas em todo o mundo são afetadas pela epilepsia. A crise epilética pode surgir nos pacientes de forma focal ou generalizada, dependendo do nível de atividade da patologia. Existem diversos fármacos antiepiléticos disponíveis, contudo em alguns indivíduos, esses fármacos não conseguem controlar as crises, denominando epilepsia refratária. Com isso, vários estudos foram conduzidos buscando o melhor tratamento alternativo para essas pessoas. Nesse contexto, ressalta-se a dieta cetogênica (DC), que se baseia na ingestão alta de lipídios e na baixa ingestão de carboidratos e moderada ingestão de proteínas e que tem melhorado significativamente a vida de pacientes com epilepsia refratária. Este estudo objetivou realizar uma revisão sistemática sobre os efeitos benéficos provenientes da utilização da DC, como terapêutica e/ou alternativa, no tratamento de pacientes com epilepsia refratária. Tratou de uma revisão sistemática, que compreende o método científico para busca e análise de artigos de uma determinada área da ciência. A abordagem metodológica deste estudo foi um levantamento fundamentado na Prática Baseada em Evidências (PBE). Foi realizada nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Foram selecionados os artigos no idioma português e inglês. A amostra compreendeu a análise de 40 artigos com critérios de seleção e análise de conteúdo, sendo selecionados 10 artigos que abordaram o tema em questão. As variáveis foram apresentadas em forma de fichamento considerando as seguintes informações: identificação dos autores, objetivos do estudo e principais considerações. Inúmeros estudos demonstram os efeitos positivos da DC e suplementos dietéticos como tratamento adjunto nos diversos distúrbios neurológicos, especialmente na epilepsia refratária. Diante desse contexto, o presente trabalho relata a eficácia da DC, como tratamento para epilepsia refratária, tendo visto que os benefícios dessa dietoterapia são maiores que as complicações apresentadas por ela, podendo ser considerada uma alternativa terapêutica. Porém mais estudos precisam ser feitos.

Palavras-chave: Dieta cetogênica, Epilepsia, Epilepsia Refratária.

Effects of the ketogenic diet in the treatment of patients with refractory epilepsy: systematic review

ABSTRACT

Around thousands of people around the world are affected by epilepsy. Epileptic seizures can appear in patients in a focal or generalized way, depending on the level of activity of the pathology. There are several antiepileptic drugs available, however, in some individuals, these drugs cannot control seizures, called refractory epilepsy. As a result, several studies were conducted seeking the best alternative treatment for these people. In this context, the ketogenic diet (KD) stands out, which is based on a high intake of lipids and a low intake of carbohydrates and a moderate intake of proteins and which has significantly improved the lives of patients with refractory epilepsy. This study aimed to carry out a systematic review on the beneficial effects resulting from the use of DC, as a therapy and/or alternative, in the treatment of patients with refractory epilepsy. It was a systematic review, which comprises the scientific method for searching and analyzing articles from a certain area of science. The methodological approach of this study was a survey based on Evidence-Based Practice (EBP). It was carried out in the Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) databases. Articles in Portuguese and English were selected. The sample comprised the analysis of 40 articles with selection criteria and content analysis, with 10 articles being selected that addressed the topic in question. The variables were presented in the form of a form considering the following information: identification of the authors, objectives of the study and main considerations. Numerous studies demonstrate the positive effects of DC and dietary supplements as adjunctive treatment in various neurological disorders, especially refractory epilepsy. In this context, the present work reports the effectiveness of CD as a treatment for refractory epilepsy, having seen that the benefits of this diet therapy are greater than the complications it presents, and can be considered a therapeutic alternative. However, more studies need to be done.

Keywords: Ketogenic diet, Epilepsy, Refractory Epilepsy.

Instituição afiliada – 1- Bacharel em Nutrição pela Faculdade Integradas de Patos, 2- Mestre em Ciências e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal da Paraíba, 3 - Nutricionista do Hospital Universitário Júlio Bandeira – HUJB/UFPE/EBSERH, 4- Nutricionista do Hospital das Clínicas – HC/UFPE/ EBSERH, 5- Docente do curso de Nutrição na Faculdade Integradas de Patos, 6- Bacharel em Nutrição pela Universidade Federal de Campina Grande, 7- Doutora em Ciência e Saúde Animal pela Universidade Federal de Campina Grande.

Dados da publicação: Artigo recebido em 12 de Maio e publicado em 02 de Julho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p262-283>

Autor correspondente: Maria Kaliane de Oliveira Pereira kalianetn@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença neurológica que leva o indivíduo a apresentar alterações na atividade elétrica do sistema nervoso, podendo atingir uma grande ou pequena região do córtex cerebral, sua etiologia se dá por várias disfunções neuroquímicas ou estruturais, como anormalidade genéticas, traumas, malformações congênitas, patologias infecciosas. Independente dos sintomas apresentados pelo paciente e a causa que o levou a adquirir determinada patologia, enfrentarão consequências sociais, neurobiológicas, psicológicas e cognitivas (Fisher *et al.*, 2014).

Afirma-se que um paciente tem epilepsia se este possuir uma das três seguintes condições: no mínimo duas crises epiléticas espontâneas ocorrendo com mais de um dia de intervalo; uma crise não provocada e uma probabilidade de novas crises semelhante ao risco geral de recorrência (pelo menos 60%) depois duas convulsões não provocadas, ocorrendo nos 10 anos seguintes; diagnóstico de uma síndrome de epilepsia (Fisher *et al.*, 2017).

Cerca de 0,54% da população mundial são acometidos pela epilepsia, sendo a taxa de ocorrência de 65,61 para cada 100.000 habitantes. Considera-se que 20 a 40% desses pacientes apresentam a forma refratária da doença, ou seja, quando dois ou mais fármacos antiepiléticos não conseguem controlar as crises (Fiest *et al.*, 2017). Estima-se que 1 a cada 26 pessoas desenvolverá epilepsia em algum instante da vida. Na população mundial, cerca de 50% dos casos começam na infância e adolescência. Aproximadamente 3 milhões de casos novos manifestam-se no mundo. Na América Latina e na África a incidência é de 6,6 a 17 por 1000 crianças. No Canadá, União Europeia e Estados Unidos, a incidência é de 3,6 a 6,5 por cada 1000 crianças (Silva; Cardoso; Machado, 2014).

Existem vários métodos para tratar a epilepsia, sendo eles: fármacos antiepiléticos (FAEs); realização de ressecção cirúrgica; estimulação do nervo vago e no caso de resistência aos FAEs ou refratariedade o tratamento dietético junto com a dieta cetogênica (DC) podem ser aplicados (Winesett; Bessone; Kossoff, 2015).

Na DC a fonte principal de energia metabólica para o organismo são os lipídeos, como é uma dieta pobre em carboidratos e rica em lipídeos, ela obriga o corpo a usar lipídeo como fonte energética. Os ácidos graxos são oxidados resultando na formação

de corpos cetônicos (acetoacetato, 3-hidroxiacetato e acetona) acredita-se que estes estão relacionados com o controle das crises epiléticas. Glutamato e o ácido alfa-aminobutírico (GABA), ambos neurotransmissores excitatórios e inibitórios, sofrem modificações nos seus níveis por causa da formação dos corpos cetônicos, pois vão estimular a síntese do GABA e inibir a descarboxilase glutamato, exercendo assim o mecanismo antiepilético da DC (Lima; Sampaio; Damasceno, 2014).

Segundo Prezioso *et al.* (2018) como qualquer outro tratamento, as dietas cetogênicas não estão livres de riscos, necessitando de um monitoramento detalhado para evitar os efeitos colaterais com o decorrer do tempo. Mas os efeitos adversos são geralmente bem comuns e transitórios, considerados pequenos diante dos benefícios para o portador de epilepsia.

Com o uso da DC as internações e emergências hospitalares decorrentes de crises epiléticas refratárias estão reduzindo, e a mesma não está reduzindo apenas as crises epiléticas, como consequência está resultando também em um menor custo com serviços e atendimentos hospitalares (Kayyali; Luniova; Abdelmoity, 2016). Visto isso, questiona-se: Quais os benefícios apontados pela literatura acerca do uso da DC em pacientes com epilepsia refratária?

O presente trabalho teve como contribuição clínica para nutrição o melhor entendimento sobre a ação da DC no organismo. Contribuindo também para a ciência clínica, com novas abordagens dietoterápicas que podem ser implementadas junto ao tratamento dos pacientes com epilepsia de modo a favorecer uma melhor qualidade de vida destes. Diante disso, este estudo objetivou realizar uma revisão sistemática sobre os efeitos benéficos provenientes da utilização da DC, como terapêutica e/ou alternativa, no tratamento de pacientes com epilepsia refratária.

METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado na forma de revisão sistemática, um método utilizado para responder a uma pergunta específica de um determinado problema da área da saúde. É uma síntese detalhada de todos os estudos relacionados a uma questão específica sobre causa, diagnóstico e prognóstico de uma enfermidade, mas na maioria das vezes envolve a eficácia de uma intervenção para resolver o problema. Normalmente as pesquisas incluídas nessas revisões têm o delineamento de pesquisa

experimental e são classificados como trabalhos originais, por possuírem rigor metodológico (Ercole *et al.*, 2014).

A Prática Baseada em Evidências (PBE), começou no Canadá, por volta dos anos 80, com o intuito de aprimorar a prática clínica e a qualidade do ensino, inicialmente sendo conhecida por Medicina Baseada em Evidencia, e logo após incorporada por outros campos (De-La-Torre-Ugarte-Guanilo; Takahashi; Bertolozzi, 2011). De forma que a PBE incentiva o profissional de saúde a buscar conhecimento científico por meio de desenvolvimento de pesquisas e publicação na sua prática dos resultados encontrados na literatura (Sousa *et al.*, 2018).

A coleta de dados se deu entre os meses de março e abril de 2020, diante de toda literatura de artigos científicos originais que se ajustem ao tema do estudo, havendo sido realizada uma busca Integrada na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) que permite a localização simultânea nas bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE).

A amostra compreendeu a análise de 40 artigos com critérios de seleção e análise de conteúdo, sendo selecionados 10 artigos que abordaram o tema em questão, sendo estes no idioma português e inglês, com espaço temporal entre 2010 a 2019. Após a identificação e análise das fontes utilizadas, foram definidas as seguintes palavras chaves: Dieta Cetogênica. Epilepsia. Epilepsia Refratária. Foram incluídos na análise, artigos científicos publicados relacionados ao tema onde toda a produção científica foi direcionada a atender aos critérios de inclusão definidos nesse estudo. Foram excluídos os estudos que não relacionam as palavras chaves entre si, artigos que não estavam disponíveis nas bases de dados selecionadas pelo pesquisador bem como aqueles que não dispunham de seu texto completo, além daqueles que não apresentam relevância para o estudo presente.

As variáveis do estudo foram selecionadas com os artigos que abordavam o tema em questão e apresentadas em forma de fichamento considerando as seguintes informações: identificação dos autores, anos, título do artigo, objetivos, resultados e suas respectivas conclusões.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As discussões referentes ao objeto em estudo foram voltadas às evidências que justifiquem o uso da dieta cetogênica em pacientes com epilepsia refratária, bem como, os mecanismos bioquímicos envolvidos neste contexto e os possíveis riscos associadas à dietoterapia em pauta. No que condiz a amostra utilizada, o Quadro 1 apresenta dados quantitativos referentes a análise dos artigos científicos quanto aos aspectos etiológicos e características epidemiológicas da epilepsia, aos aspectos dietéticos e aos tipos de dieta cetogênica.

Quadro 1 – Análise dos artigos publicados nos últimos dez anos sobre os efeitos da dieta cetogênica no tratamento de pacientes com epilepsia refratária.

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Cervenka, Kossoff, 2013.	Tratamento Dietético da Epilepsia Intratável.	Discutir a administração da DC, comparações entre tipos de dieta, eficácia baseada em evidências de terapias dietéticas no tratamento da epilepsia e gerenciamento de efeitos colaterais.	Os tratamentos dietéticos são um importante e às vezes esquecido opção de manejo de pacientes com crises clinicamente resistentes e são particularmente eficaz em certa infância síndromes de epilepsia. Mais pacientes estão sendo iniciados na dieta que esta tendo efeito positivo para tratar uma variedade de tipos de convulsões.
Clanton <i>et al.</i> , 2016.	Controle de Convulsões por modulação de dieta de vias metabólicas.	Entender os mecanismos celulares subjacentes que governam a modulação da DC de várias formas de epilepsia e como uma variedade diversificada de metabólitos, incluindo fibras solúveis, ácidos graxos específicos e aminoácidos funcionais podem potencialmente aumentar a capacidade da DC de tratar e reverter, e não mascarar, esses distúrbios neurológicos que levam à epilepsia.	Nesta revisão, mostramos como é manter a homeostase na presença de uma dieta rica em gordura. No entanto, nessas situações, o ato de tentar manter a homeostase energética melhora muitos processos no cérebro, onde falhas no funcionamento podem resultar em convulsões.
Heo, Kim e Chang, 2017.	Efeito da Dieta Cetogênica e de outras Terapias Dietéticas nas concentrações de medicamentos antiepilépticos em pacientes com epilepsia.	Investigar os efeitos potenciais da DC e de outras terapias dietéticas nas concentrações de anticonvulsivantes em pacientes com epilepsia.	A maioria das concentrações séricas de medicamentos antiepilépticos permaneceu estável durante a DC e outras terapias dietéticas relacionadas, exceto as do ácido valpróico. Portanto devem monitorar as concentrações desse ácido quando administradas a DC concomitante com outras terapias dietéticas.
Kose, Guzel e Arsan, 2018.	Análise de Parâmetros hematológicos em pacientes tratados com Dieta Cetogênica devido a epilepsia resistente a medicamentos.	Avaliar os parâmetros hematológicos de pacientes que têm epilepsia resistente a medicamentos e são tratados com DC.	A DC aumenta os níveis de hemoglobina, hematócrito, MCV e vitamina B12 sérica em pacientes com epilepsia intratável. Prospectivo, multicêntrico, longitudinal são necessários estudos para



Efeitos da dieta cetogênica no tratamento de pacientes com epilepsia refratária: revisão sistemática

Nóia et. al.

			confirmar nossos resultados.
Lin <i>et al.</i> , 2017.	Complicações durante o início da Dieta Cetogênica: Prevalência, tratamento e Influência nos Resultados das crises.	Entender a incidência exata de efeitos adversos durante a internação, bem como seus potenciais impactos posteriores na redução das crises.	Efeitos adversos leves e fáceis de tratar foram observados na maioria das crianças admitido para a dieta cetogênica. As crianças mais jovens corriam maior risco de dificuldades e deve ser monitorado de perto. Como o jejum levou a mais letargia e hipoglicemia, pode ser prudente.
Luat, Coyle e Kamat, 2016.	A Dieta Cetogênica: Um guia prático para pediatras.	Discutir os mecanismos propostos para a ação antisséptica de uma DC, suas indicações clínicas e suas contraindicações.	A DC é um tratamento comprovado e eficaz para convulsões em crianças. Contudo, requer monitoramento adequado e próximo de crescimento e parâmetros laboratoriais. Pode ser necessário ajuste da dieta para auxiliar o crescimento e o estado nutricional enquanto mantém o controle das crises. Os esforços combinados de neurologistas pediátricos, pediatras e nutricionistas em monitorar crianças em CD é essencial para o sucesso da terapia e para a prevenção, reconhecimento e tratamento de seus efeitos colaterais.
Paleologou, Ismaylova, Knali, 2017.	Uso da Dieta Cetogênica no tratamento de Epilepsia Intratável em distúrbios mitocondriais.	Relatar os efeitos da DC na Epilepsia.	Embora exista um conjunto significativo de evidências que apóie o uso da DC em tratamentos intratáveis para epilepsia, mais estudos precisam ser feitos, analisando especificamente.
Rezaei <i>et al.</i> , 2017.	Eficácia a curto e longo prazo da dieta cetogênica clássica e da dieta Atkins modificada em crianças e adolescentes com epilepsia: revisão sistemática e metanálise	Comparar a eficácia a curto e longo prazo da DC e MAD clássica em crianças e adolescentes com epilepsia e determinar a eficácia da DC e MAD clássica em vários momentos e em uma tendência temporal.	O presente estudo não mostrou diferença significativa entre a eficácia da DC clássica e MAD. Portanto, não há preferência entre a DC clássica e MAD em contextos clínicos. Além disso, a análise da tendência temporal indicou que o número de pacientes que atingiram convulsões ≥ 50 e $\geq 90\%$ redução diminuiu, enquanto o número de pacientes sem crises aumenta ao longo do tempo.
Sampaio, 2016.	Dieta Cetogênica para Tratamento de Epilepsia.	Abordar sobre a história, princípios e eficácia da DCC, DC-MCT, DMA e DBIG.	Todas as terapias com DC oferecem um tratamento para epilepsia intratável com eficácia confirmada.
Van <i>et al.</i> , 2016.	Diretrizes da Dieta Cetogênica para Bebês com Epilepsia Refratária.	Alcançar o consenso em relação às orientações sobre como a dieta deve ser administrada e em quem.	Este artigo destaca recomendações baseadas nas melhores evidências, combinadas com opiniões de especialistas e orientações para futuras pesquisas.

Fonte: Os autores (2020).

Para Fischer *et al.* (2014) a epilepsia é caracterizada por crises epiléticas recorrentes sendo uma patologia crônica não transmissível que acomete pessoas em todo o mundo. Uma parte ou todo o organismo pode ser prejudicado devido a estas convulsões, que se dão por movimentos involuntários por breves períodos de tempo, podendo ocorrer durante algumas crises perda do controle dos esfíncteres e da consciência. As descargas elétricas excessivas de grupos de células cerebrais são responsáveis pelas crises epiléticas. Diferentes áreas do cérebro podem produzir essas descargas elétricas e as crises epiléticas variam de episódios muito curtos de contrações musculares ou ausência até convulsões mais longas e graves. A sua frequência também pode acontecer apenas uma vez por ano ou até várias vezes por dia.

Segundo Prado (2016), os dados mais novos da Organização Mundial de Saúde (OMS), relata que cerca de 50 milhões de indivíduos são acometidos por epilepsia, desta forma é um dos transtornos neurológicos mais comuns no mundo.

Os autores Armenk, Caraballo e Vacarenzza (2014) afirmam que de acordo com o tipo de crise sabe-se qual é o tipo de epilepsia (focal, generalizada, desconhecida ou focal e generalizada) que o paciente apresenta, podendo, assim, estabelecer o melhor tratamento a ser seguido. Conforme Scheffer *et al.* (2017) as crises generalizadas são referentes à alterações elétricas que surgem em um ponto do cérebro e que rapidamente se difundem para todo o córtex, em contrapartida, as crises epiléticas focais se restringem à apenas uma região do córtex cerebral. Cada um desses grupos apresenta ainda subdivisões, caracterizando diferentes tipos de crises epiléticas. As crises epiléticas na epilepsia generalizada podem ser do tipo tônico-clônica, de ausência, mioclônica, atônica, tônica ou clônica, equanto, as crises epiléticas na epilepsia focal são caracteristicamente do tipo focal sem alteração de consciência, focal com alteração da consciência ou focal com generalização secundária. No grupo de crises epiléticas desconhecidas temos as chamadas síndromes epiléticas e são assim designados pois apresentam como componentes etiológicos fatores externos, tais como: febre, uso de medicamentos ou drogas

Para o diagnóstico de uma síndrome epilética são necessárias buscas clínicas, eletroencefalográficas, imagenológicas e etiológicas, e, se viável, definir a causa da epilepsia. Sendo de extrema importância um diagnóstico correto para o

tratamento, escolhendo o melhor fármaco, quando possível recomendação cirúrgica e a indicação da DC (Armenk; Caraballo; Vacarenzza, 2014).

Para Vacarrezza *et al.* (2016) a epilepsia pode ocorrer por diversas etiologias, sendo elas, genéticas, infecciosas, estruturais, imunes, metabólicas ou desconhecidas. Sabe-se que a doença está ligada a uma série de comorbidades, deficiência de aprendizagem, dificuldade intelectual e perturbação do espectro do autismo, ocorrendo ainda um risco mais elevado de mortalidade. Embora a primeira forma de tratamento sejam os Fármacos Antiepiléticos (FAE's), uma faixa de 30% da população não alcança uma resposta positiva, possuindo assim uma epilepsia refrataria. As formas de tratamento nestes casos são cirúrgicas, estimulação do nervo vago ou a dietoterápica.

Segundo Sessa e Ferraz (2019) inúmeros estudos demonstram os efeitos da dieta e suplementos dietéticos como tratamento adjunto nos diversos distúrbios neurológicos, especialmente na epilepsia. No tratamento dietoterápico a dieta mais estudada é a DC, que de acordo com Lima (2014) é composta por um elevado teor de gordura, baixo teor de carboidratos e quantidade proteica moderada, tendo o catabolismo das gorduras como a primeira fonte de energia e, assim sendo, responsável pela produção de corpos cetônicos, que indicam que estão comprometidos no mecanismo terapêutico do controle das crises.

A DC e outras terapias dietéticas apresentam resultados benéficos em indivíduos que não reagiram aos medicamentos, diante do uso de dois até três FAE's, ou seja, aqueles diagnosticados com epilepsia refratária. Havendo indicações corretas, respeitando o máximo tolerado pelo paciente e em doses certas em politerapia ou monoterapia, a DC se comporta como mais efetiva do que a tentativa de novos fármacos, havendo sido eficaz em 90% dos pacientes como último recurso terapêutico, em um período de três dias após a cetose ser determinada (Thammongkol *et al.*, 2012; Guzel *et al.*, 2016). Para Cervenka e Kossoff (2013) e Rezael *et al.* (2017) a DC se apresenta de forma ativa por dois a três anos, podendo sofrer variação de acordo com a resposta do organismo. Além disso, os autores evidenciam que a cada trimestre é necessário realização de exames metabólicos para controle (perfil lipídico, hemograma, ácido úrico, dosagem de eletrólitos, gasometria e outros).

A DC tem também sido associada a uma redução nas visitas às salas de emergências hospitalares e a hospitalização de pacientes com crises epiléticas refratárias, pois a mesma mantém o controle das crises e conseqüentemente reduz os custos no serviço de atendimento e internação (Kayyali; Luniova; Abdelmoity, 2016).

Diante da necessidade de aumentar a aceitação à dieta e diminuir os efeitos secundários associados a médio e longo prazo, a dieta cetogênica possui algumas variantes. A Dieta Cetogênica Clássica (DCC) atinge cerca de 90% do valor energético de lipídeos, em maior volume os ácidos graxos (AG) de cadeia longa, e os 10% de carboidratos (HC) e proteínas. Por causa da pequena variabilidade em relação aos tipos de alimentos fornecidos, a DCC tem pouca aceitação, configura a forma mais restritiva, requerendo a pesagem minuciosa de todos os alimentos e e associam-se a deficiência de vitaminas e minerais (Van *et al.*, 2016).

Na tentativa de aumentar a palatibilidade da dieta e, com isso, melhorar a aceitação, a primeira variante da DC a surgir utilizou Triglicerídeos de Cadeia Média (DC- MCT). A DC-MCT usou como base a porcentagem energética dos MCT, pois são rapidamente absorvidos no intestino, elevam a cetose no organismo sem tanta necessidade de quantidades altas de gordura. No início a DC-MCT fazia uso de MCT em cerca de 60%, mas por causa dos efeitos secundários, principalmente, a nível gastrointestinal, foi reduzida até aos 30%. Podendo utilizar 19% de HC, 10% de proteína e 41% de gordura, sendo assim está variante permitia utilizar uma quantidade maior de HC deixando a dieta um pouco mais liberal, tendo uma vantagem sobre a DCC (Luat *et al.*, 2016; Clanton, Akabani; Aramayo, 2016).

Para Cervenka e Kossoff, (2013) a modalidade mais aceita hoje pela população adulta é a Dieta de Atkins Modificada (DAM). Esta, tem a menor restrição alimentar, assim como, a dieta de baixo índice glicêmico. Na DAM, a relação de ingesta entre lipídeos, proteínas e carboidratos é de 1:1, não sendo preciso internação hospitalar ou jejum prévio, não necessita pesagem dos alimentos, não há restrição calórica e nem líquida, sua administração é simples e é a que mais se adequa a rotina dos adultos. A DAM libera uma ingesta de 10-20g de carboidrato/dia, o que a deixa mais palatável e nutritiva.

Entretanto, segundo Paleologou, Ismayilova e Kinali (2017) está

contraindicado o uso da DC em algumas patologias. Estas incluem os distúrbios do metabolismo lipídico, nomeadamente a nível do transporte dos AG e na beta-oxidação dos lipídeos, porfiria, deficiência de carboxilase do piruvato e insuficiência hepática, pancreática ou renal. Esta também não pode ser administrada em casos de mal nutrição moderada ou severa. Em crianças que fazem o uso de ácido valpróico a DC-MCT não é indicada se o paciente estiver relatos de falência hepática quando houver a combinação do fármaco com esta variante da DC. Sendo importante observar se a família é estável ou instável pois o uso dessa dieta é recomendado para famílias estáveis, para que assim seja administrada da forma correta. A Tabela 1, expressa as informações quanto aos tipos de dieta cetogênica e sua composição nutricional.

Tabela 1 - Tipos de Dieta Cetogênica.

TIPO DE DIETA	GORDURA%	TCM%	PROTEÍNA%	CARBOIDRATO%	RELAÇÃO CETOGÊNICA
CLÁSSICA 4:1	90	-	10	10	4:1
CLÁSSICA 3:1	87	-	13	13	3:1
DTCM CLÁSSICA	11	60	10	19	1:2:1
DDTCM MODIFICADA	41	30	10	19	1:2:1
DAM	60-70	-	20-30	6	1:1

Fonte: ABC da DC para pacientes com epilepsia refratária (2019).

Conforme Martin, Jackson e Levy (2014) embora há quase 100 anos já se utilizava a DC em epiléticos, os mecanismos de ação desta dieta ainda não estão plenamente esclarecidos. Diversos estudos feitos em animais vivos ou *in vitro* relatam os mecanismos complexos da DC, que inibem as crises epiléticas, causam efeitos neuroprotetor e exercem inúmeras modificações metabólicas. A grande complexidade desses mecanismos neurobioquímicos atingem o cérebro, envolvido por facetas ainda não descobertas. O cérebro demonstra-se ainda mais enigmático quando se estuda a epilepsia e o resultado de uma dieta totalmente modificada, quando comparados com os padrões dietéticos habituais.

Para Kossoff *et al.* (2016) a DC induz o organismo a usar a gordura como principal fonte de energia. Assim, os lipídios são metabolizados no fígado em ácidos graxos e, em seguida, oxidados na mitocôndria do hepatócito, produzindo uma quantidade elevada de acetil-CoA. Em uma dieta habitual, o normal a acontecer é a acetil-CoA seguir para a via do ciclo de Krebs e produzir energia, na forma de ATP. Na DC, por causa da baixa

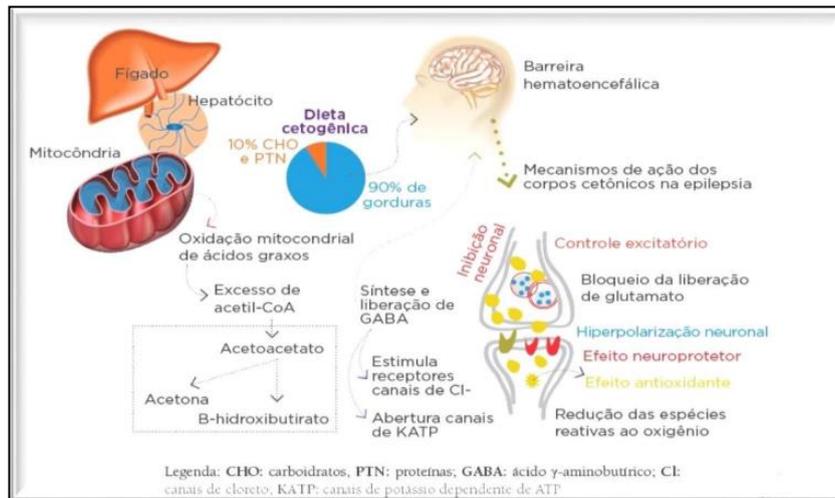


concentração de oxaloacetato, ocorre uma diminuição da velocidade de oxidação dessa via, favorecendo a cetogênese, ou seja, a geração dos corpos cetônicos conhecida como acetoacetato, acetona e β -hidroxibutirato.

Os corpos cetônicos ultrapassam a barreira hematoencefálica, com auxílio dos transportadores de ácido monocarboxílico, e entram no ciclo de Krebs, sendo o substrato energético para o cérebro. Sendo assim, a gordura ofertada em grande quantidade é capaz de manter o estado metabólico de jejum, condição em que os lipídios são utilizados como fonte energética, permanecendo um estado de cetose. O efeito direto dos corpos cetônicos, como antiepiléticos, foi aparente em inúmeros modelos animais. Mesmo que ainda não tenham descoberto o alvo molecular pelo qual os corpos cetônicos interrompem as crises epiléticas, os resultados indicam que tenha participação da mitocôndria (Wheless, 2008).

De acordo com Lima; Sampaio; Damasceno (2014), a forma utilizada para avaliar a concentração de corpos cetônicos totais pode ser através da urina pela medida da cetonúria – e/ou no sangue – medida da cetose capilar. Os níveis séricos do corpo cetônico específico, por exemplo a concentração sérica de β -hidroxibutirato pode também ser avaliada através do sangue. Para a cetose urinária, o objetivo são três cruces com indicação de cor roxa ($> 150\text{mg/dl}$) e a cetose capilar de 3mmol/l a 6mmol/l . Os corpos cetônicos medidos pelo sangue e urina nem sempre estão interligados. Também aparenta não haver uma correlação consistente entre os níveis plasmáticos dos corpos cetônicos e o controle das crises epiléticas, sendo importante a função de outros mecanismos antiepiléticos, e não só a cetose. Ademais, a glicose em níveis estáveis parece contribuir para controlar as crises epiléticas (Figura 1).

Figura 1 - Mecanismos de ação dos corpos cetônicos na epilepsia.



Fonte: ABC da DC em pacientes com epilepsia refratária (2019).

Conforme Chen e Kossoff (2012) a via principal de estudo sobre os efeitos da DC é a concentração de neurotransmissores. Diversos estudos relatam que os corpos cetônicos modulam os neurotransmissores e suas concentrações acabam sendo influenciadas, tendo como destaque os neurotransmissores inibitórios e excitatórios (GABA - Glutamato e Ácido γ Aminobutírico).

Para Wheless *et al.* (2018) a hipótese GABAérgica acontece quando os corpos cetônicos influenciam o metabolismo do glutamato, fazendo com que aumente a concentração do GABA, um intermediário do α -cetoglutarato sintetizado no ciclo de Krebs via glutamato que é convertido pela glutamato descarboxilase. Nessa via, a enzima glutamato descarboxilase parece ser estimulada por corpos cetônicos, sendo uma das hipóteses ligadas ao efeito dos corpos cetônicos na diminuição da concentração de aspartato, estimulando a enzima e elevando, conseqüentemente, a síntese de GABA, a qual tem função inibitória, ocasionando controle das crises epilépticas.

Estudos como o de Sampaio (2018) demonstram que as crianças apresentam resultados mais promissores do que os adultos em relação aos efeitos antiepilépticos através DC, evidenciando um faotr relacionado a idade, pois o cérebro ainda está em desenvolvimento neuropsicomotor e cognitivo. Visto isso, quanto mais precoce for o controle dessas crises, o paciente terá um melhor desenvolvimento não só na infância como também na vida adulta. De acordo com Rho (2015) alguns autores informam que essa resposta pode ter ligação com os transportadores monocarboxílicos, que realizam



o transporte dos corpos cetônicos pela barreira hematoencefálica para o cérebro. Estes seriam responsáveis por crianças pequenas demonstrarem resposta clínica maior à DC, visto que a idade acredita que esteja inversamente proporcional à concentração ou a eficácia desses transportadores, sendo que esta diminui com o desenvolvimento cerebral e a quantidade deles é menor na vida adulta.

Na perspectiva de Kose; Guzel e Arslan (2018) e Alberti *et al.* (2016) a DC pode causar efeitos adversos, como crescimento de estatura prejudicada mesmo após a restrição da dieta, deficiência de selênio que pode ocasionar cardiomiopatia, constipação, hiperlipidemia, pedras nos rins e cardiomiopatia. Porém, ainda é a forma terapêutica mais utilizada em adultos e crianças com epilepsia refratária. Lambrechts *et al.* (2015) ainda evidencia que a DC mostra alguns efeitos adversos que precisam ser conhecidos, monitorizados e prevenidos quando possível. Em um tempo mais curto, os efeitos que mais ocorrem são complicações digestivas, como náuseas, cólicas, vômitos, constipação ou diarreia, mas normalmente esses efeitos são passageiros e não exigem à interrupção da dieta. Com tudo, os estudos existentes são um pouco controversos, uma vez que alguns deles, principalmente os de pouco tempo, indicam que não há alterações relevantes em relação à altura.

Ainda se falando em efeitos adversos, segundo Lin e colaboradores (2017) pacientes que iniciam a DC como protocolo em jejum tem maior probabilidade de terem desidratação e hipoglicemia, nas pessoas com história de refluxo gastroesofágico este pode ser agravado. Podendo também apresentar distúrbios alimentares, como perda de apetite e rejeição alimentar com vômito induzido. Dressler *et al.* (2015) acrescenta que distúrbios gastrointestinais podem ocorrer por um longo período, como nefrolitíase, anemia, osteopenia ou osteoporose, alteração do perfil lipídico, pancreatite, deficiência de vitaminas associadas principalmente por o uso prolongados de (FAE) e que podem agravar devido à baixa de cálcio e vitamina D.

O Quadro 2 apresenta a análise dos dados dos resultados dos autores, referentes aos artigos científicos quanto ao tema do presente estudo.

Quadro 2 – Análise dos artigos científicos quanto aos resultados dos autores.

AUTOR/ANO	TÍTULO	CONCLUSÃO
-----------	--------	-----------

Cervenka, Kossoff, 2013.	Tratamento Dietético da Epilepsia Intratável.	Em adultos e crianças com epilepsia clinicamente resistente, estudos mostraram consistentemente uma redução superior a 50% na frequência de crises em aproximadamente metade dos pacientes dias ou meses após o início da terapia dietética.
Clanton <i>et al.</i> , 2016.	Controle de Convulsões por modulação cetogênica induzida por dieta de vias metabólicas.	Finalmente, uma combinação de três intervenções dietéticas, apesar de mais difíceis de sustentar, pode ser o tratamento mais eficaz para pacientes com convulsões crônicas.
Heo, Kim e Chang, 2017.	Efeito da Dieta Cetogênica e de outras Terapias Dietéticas nas concentrações de medicamentos antiepiléticos em pacientes com epilepsia.	139 pacientes. A idade (15,46) anos. A duração das terapias dietéticas foi de 153 dias. Após as terapias alimentares, as concentrações séricas de carbamazepina, lamotrigina, o topiramato e o ácido valpróico diminuíram, o fenobarbital aumentou levemente. A significância estatística foi encontrada apenas com o ácido valpróico. As concentrações séricas por peso por dose diária por medicamento para o ácido valpróico e fenobarbital. A taxa de ocorrência de eventos fora dos limites de referência aumentou significativamente com o ácido valpróico.
Kose, Guzel e Arsan, 2018.	Análise de Parâmetros hematológicos em pacientes tratados com Dieta Cetogênica devido a epilepsia resistente a medicamentos.	Não houve efeito significativo da DC em outras doenças hematológicas.
Lin <i>et al.</i> , 2017.	Complicações durante o início da Dieta Cetogênica: Prevalência, tratamento e Influência nos Resultados das crises.	O jejum tinha maior probabilidade de resultar em letargia e um único sangue glicose na faixa de 30-40 mg / dL, mas não se correlacionou com a êmese, repetida hipoglicemia ou escores mais altos de efeitos adversos. Não houve significância estatística e a correlação entre a gravidade dos efeitos adversos e a redução de crises em três meses.
Luat, Coyle e Kamat, 2016.	A Dieta Cetogênica: Um guia prático para pediatras.	Esta revisão fornece aos pediatras em geral as habilidades necessárias para fornecer cuidados abrangentes com crianças que usam a dieta cetogênica e aconselham suas famílias e cuidadores.
Paleologou, Ismaylova, Knali, 2017.	Uso da Dieta Cetogênica no tratamento de Epilepsia Intratável em distúrbios mitocondriais.	O uso da DC e seus formulações mais palatáveis mostraram resultados promissores. É especialmente indicado e eficaz no tratamento de distúrbios mitocondriais devido à deficiência do complexo I.
Rezaei <i>et al.</i> , 2017.	Eficácia a curto e longo prazo da dieta cetogênica clássica e da dieta Atkins modificada em crianças e adolescentes com epilepsia: revisão sistemática e metanálise.	No geral, 70 estudos foram elegíveis para inclusão. Meta-análise revelou uma tendência não significativa para uma maior eficácia da MAD (Dieta Atkins Modificada) no mês 3 e no mês 6 ($P > 0,05$). No grupo DC clássica, a porcentagem de pacientes respondedores que atingiram uma redução de convulsões $\geq 50\%$ foi de 62, 60, 52, 42 e 46% no mês 1, 3, 6, 12 e 24 e no grupo MAD foi de 55, 47, 42 e 29% nos meses 1, 3, 6 e 12, respectivamente.
Sampaio, 2016.	Dieta Cetogênica para Tratamento de Epilepsia.	Os efeitos colaterais de curto prazo das dietas cetogênicas incluíram diarreia, constipação e vômito. A longo prazo, a saúde do coração pode ser afetado. Todos os estudos relataram o abandono dos participantes devido à falta de melhora nas convulsões e à baixa tolerância à dieta. Não foram relatados estudos sobre o efeito das dietas cetogênicas na cognição e no comportamento. Recentemente a dieta modificada de Atkins, tem efeitos semelhantes no controle das crises como aquelas DC mais restritas, porém mais estudos necessitam serem feitos.
Van <i>et al.</i> , 2016.	Diretrizes da Dieta Cetogênica para Bebês com Epilepsia Refratária.	As recomendações resultantes incluem seleção de pacientes, aconselhamento pré-DC e avaliação, exigências nutricionais específicas, iniciação preferida, monitoramento de efeitos no início e acompanhamento, avaliação e descontinuação da DC.

Fonte: Os autores (2020).

É de extrema importância, segundo Vasconcelos e Rola (2014), que o paciente com epilepsia refratária realize acompanhamento no nutricionista. A cada 3 meses o paciente deve ser avaliado, quando realizar a dieta por um ano, o seguimento deverá ser realizado a cada 6 meses. Em cada consulta deverá ser realizada a avaliação do crescimento se for criança, da frequência das crises epiléticas, de exames laboratoriais e de alterações do trânsito intestinal. No intervalo das consultas, os pais e/ou responsáveis deverão vigiar os corpos cetônicos urinários várias vezes por semana, verificados através da imersão de tiras teste na urina, para atingir um controle das crises, os resultados terão que estar entre 3+ a 4+ (80-160mmol/L), deverão anotar sempre o número de crises epiléticas, e levar as informações no retorno ao nutricionista.

Para Cervenka e Kossoff (2015), em quase todos pacientes inscritos em estudos de terapias dietéticas, gestão médica padrão já falhou com vários anticonvulsivantes, resultando na prevista taxa de sucesso de adicionar mais anticonvulsivantes inferior a 15%. Isso faz com que a dieta cetogênica seja um tratamento altamente considerado para epilepsia intratável.

No estudo de Clanton; Akabani; Aramayo (2017), observaram que no tratamento de 10 pacientes com epilepsia refratária do estado focal, dois pacientes pararam as crises, cinco tiveram redução de 50 a 75%, três tiveram redução de menos de 50%. A junção de uma dieta rica em triglicerídeos de cadeia média, com o jejum e a DC, vem sendo uma opção para pacientes com epilepsia intratável. Porém mais estudos devem ser realizados e com amostras maiores.

As pesquisas realizadas por Heo; Kim e Chang (2017) com o uso da DC e outras terapias dietéticas, as concentrações séricas médias por peso e dose diária de alguns antiepiléticos tendeu a diminuir para o fenobarbital, topiramato e ácido valpróico, enquanto aqueles que faziam uso de carbamazepina e lamotrigina aumentaram ligeiramente. Além disso, o declínio no fenobarbital e concentrações séricas de ácido valpróico foi estatisticamente significativa. Mostrando um efeito positivo em alguns indivíduos para controle das crises epiléticas.

Segundo Kose; Gurzel e Arslan (2018) que avaliaram os resultados da DC em 53 pacientes, os quais 22 (41,5%) ficaram livres de crises, 17 (32,1%) tiveram $\geq 50\%$ de redução nas convulsões e 14 (26,4%) tiveram redução de $<50\%$ nas convulsões durante



o tratamento com DC. Uma média de 3 drogas antiepilépticas foi prescrita no início da DC. Drogas antiepilépticas estavam diminuídas ou interrompidas após 3 meses de terapia para atingir a mínima quantidade de uso de antiepilépticos como controle de crises melhoradas.

Lin e colaboradores (2017) realizaram um estudo com 158 crianças, com idade média de 4,6 anos. Ocorreram efeitos adversos potencialmente atribuíveis em 126 (80%), mais comumente, recusa de alimentos e hipoglicemia. Enquanto 73 (46%) receberam alguma forma de intervenção pela equipe médica, a maioria comumente suco (24%). A idade menor foi correlacionada com uma maior probabilidade de efeitos adversos moderados a graves durante a internação, frequentemente hipoglicemia repetida.

Luat; Coyle e kamat (2016) relatam que existe risco associado a DC de pedras nos rins que variam de 2% a 6%. Efeitos colaterais gastrointestinais como dor abdominal e vômito geralmente são transitórios e raramente requerem descontinuação da dieta, mas pode exigir redução a razão da DC. A cardiomiopatia foi observada com prolongamento da DC, a causa pode estar relacionada com a deficiência de selênio. Sendo assim recomenda-se administrar níveis de selênio antes e durante a DC.

Segundo Paleologou; Ismayilova e Kinali (2017) há evidência dos benefícios da DC e no manejo de doenças mitocondriais e, especificamente, no tratamento de distúrbios convulsivos devido a defeitos nucleares ou mitocondriais no DNA. A DC confere proteção ao genoma mitocondrial contra insultos oxidativos, aumentando os níveis e estimulando a biossíntese de novo das mitocôndrias glutatona e melhorando o status redox mitocondrial. Isso resulta em melhor metabolismo celular e pode explicar a eficácia do DC em doenças mitocondriais.

Para Rezaei e colaboradores (2019) os resultados dos testes de Egger realizados através de 105 estudos mostraram que havia evidências de publicação para a taxa de eficácia da DC clássica para $\geq 50\%$ no mês 1, $\geq 90\%$ e FS no mês 3, $\geq 50\%$ e FS no mês-6, $\geq 50\%$ e FS no mês- 12. Não obtendo mesmos resultados de controle das crises quando utilizado a MAD de 1 a 6 meses nos pacientes, apresentaram apenas 29% de redução das convulsões.

Conforme Sampaio (2016) em uma metanálise publicada em 2011, avaliando 270 pacientes, dos quais 168 receberam a DC clássica, 87 estavam em MAD e 15

pacientes usaram as dietas MCT e DC clássica. As taxas de eficácia da DC na epilepsia intratável de adultos variaram de 13 a 70%. A metanálise produziu uma taxa combinada de eficácia da DC de 42%, com significativa heterogeneidade entre os estudos. Depois de excluir um estudo de 80 anos, essa metanálise revelou uma taxa combinada de adesão do paciente a DC de 45%, causada principalmente por ineficácia ou falta de conformidade. Os resultados indicaram que a DC pode ser uma terapia complementar promissora na epilepsia intratável do adulto e deve ser iniciado com o MAD, com uma mudança para a DC clássica sendo considerada se for necessário um maior controle das crises. Por fim, conforme Van *et al.* (2016) que avaliou o tempo para redução de crises em 118 pacientes com epilepsia que iniciaram a DC, dos quais 84% tinham redução de convulsões. O primeiro sinal de melhora foi observado após um tempo médio de 5 dias. Ressaltando que 75% tiveram melhora nos primeiros 14 dias da dieta e 90% dentro de 23 dias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante desse contexto foi possível concluir que os tratamentos dietéticos são uma opção importante e às vezes esquecidos para o manejo de pacientes com crises clinicamente resistentes e sendo particularmente eficazes em adultos e crianças com síndromes de epilepsia refratária, mas apresentando uma eficácia maior quando administrada em crianças.

Os estudos analisados, em sua grande maioria, mostram que mais pacientes estão sendo iniciados nos tipos de DC obtendo respostas positivas como tratamentos para uma variedade de tipos de convulsões, devendo ter participação no tratamento Nutricionistas e Neurologistas pediátricos e adultos em conjunto, os quais tem a capacidade de identificar, acompanhar e gerenciar possíveis efeitos colaterais no paciente, assim caso necessário estando estes interrompendo o tratamento do mesmo.

Este estudo mostra uma eficácia da DC, como tratamento para epilepsia refratária, tendo visto que os benefícios dessa dietoterapia são maiores que as complicações apresentadas por ela, podendo ser considerada uma alternativa terapêutica. Porém, mais estudos precisam ser realizados, há poucas pesquisas atuais sobre o presente assunto no Brasil, a maior parte deste estudo foi realizado por artigos internacionais, sendo importante para auxiliar em pesquisas futuras.



REFERÊNCIAS

- ALBERTI, M. J.; AGUSTINHO, A.; ARGUMEDO, L.; ARMENO, M.; BLANCO, V.; BOUQUET, C.; et al. Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. **Archivos argentinos de pediatría**, Buenos Aires, v. 114, n. 1, p. 56-63, fev. 2016.
- ARMENK, M.; CARABALLO, R.; VACARENZZA, M.; et al. Consenso nacional sobre dieta cetogênica. **Revista de Neurología**, Buenos Aires, v. 59, n. 5, p. 213-223, set. 2014.
- CERVENKA, M. C.; KOSSOFF, E. H.; Dietary Treatment of Intractable Epilepsy. **Continuum**, Baltimore, v. 19, n. 3, p. 756-66, jun. 2013.
- CLANTON, R. M.; WU, G.; AKABANI, G.; ARAMAYO, R. Control of seizures by ketogenic diet-induced modulation of metabolic pathways. **Revista amino acids. Vienna**, v. 49, n. 1, p. 1-20, set. 2016.
- CHEN W.; Kossoff, E. H. Long-term follow-up of children treated with the modified Atkins diet. **Journal of Child Neurology**, Baltimore, v. 27, n. 6, p. 754-758, abr. 2012.
- ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, Belo Horizonte, v. 18, n. 1, pág. 1-260, mar. 2014.
- DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO, M. C.; TAKAHASHI, R. F.; BERTOLOZZI, M. R. Revisão sistemática: noções gerais. **Revista da escola de enfermagem**. São Paulo, vol.45, n.5, pp.1260-1266, jan. 2011.
- FISHER, R. S.; ACEVEDO, C.; ARZIMANOGLU, A.; BOGACZ, A.; CROSS, J. H.; ELGER C. E.; ENGEL J. JR.; FORSGREN L.; FRENCH J. A.; GLYNNM.; HESDORFFER D. C.; LEE B. I.; MATHERN G. W.; MOSHÉ S. L.; PERUCCA E.; SCHEFFER I. E.; TOMSON T.; WATANABE M.; WIEBE S. ILAE official report: apractical clinical definitionof epilepsy. **Epilepsia**. Stanford, v. 55, n. 4, p. 475-82, abr. 2014.
- FISHER, R. S.; CROSS, J. H.; FRENCH, J. A.; HIGURASHI, N.; HIRSCH, E.; JANSEN, F. E., et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Position paper of the ILAE**. Stanford, v. 58, n. 4, p. 522-530, abr. 2017.
- GÜZEL, O.; YILMAZ, U.; UYSAL, U.; ARSLAN, N. The effect of olive oil-based ketogenic diet on serum lipid levels in epileptic children. **Neurological Sciences**. Milão, v. 37, n. 3, p. 465–470, mar. 2016.
- HEO, G.; KIM, S.H.; CHANG, M.J. Effect of ketogenic diet and other dietary therapies on antiepileptic drug concentrations in patients with epilepsy. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, Seoul, v. 42, n. 6, p. 758– 764, dez. 2017.
- KAYYALI, H. R.; LUNIOVA, A.; ABDELMOITY, A. Ketogenic Diet Decreases Emergency Room Visits and Hospitalizations Related to Epilepsy. **Epilepsy Research and Treatment**, Cidade do Kansas, v. 19, n. 7, p. 1-4, set. 2016.



KOSE, E.; GUZEL, O.; ARSLAN, N. Analysis of hematological parameters in patients treated with ketogenic diet due to drug-resistant epilepsy. **Neurological Sciences**. Springer-verlag, v. 39, n. 1, p. 85–89, jan. 2018.

LAMBRECHTS D. A. J. E.; KINDEREN R. J. A.; VLES H. S. H.; LOUW A. J.; ALDENKAMP A. P.; MAJOIE, M. J. The MCT-ketogenic diet as a treatment option in refractory childhood epilepsy: A prospective study with 2-year follow-up. **Epilepsy Behav**, Maastricht, v. 51, p. 261–266, out. 2015.

LIMA P. A.; SAMPAIO L. P. B.; DAMASCENO N. R. T. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. **Clinics**. São Paulo, v. 69, n. 10, p. 699–705, out. 2014.

LIN, A.; TURNER, Z.; DOERRER, S. C.; STANFIELD, A.; KOSSOFF, E. H.; Complications During Ketogenic Diet Initiation: Prevalence, Treatment, and Influence on Seizure Outcomes. **Pediatric Neurology**. Baltimore, v. 68, p. 35-39, mar. 2017

LUAT, A. F.; COYLE, L.; KAMAT, D. The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. **Pediatric Annals**. Michigan, v. 45, n. 12, p. 446-450, dez. 2016.

MARTIN, K.; JACKSON, C. F.; LEVY, R. G. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. **Cochrane Database Systematic Reviews**, Liverpool, v. 2, n.3, mar. 2014.

PALEOLOGOU, E.; ISMAYILOVA, N.; KINALI, M. Use of the Ketogenic Diet to Treat Intractable Epilepsy in Mitochondrial Disorders. **Journal of Clinical Medicine**. Londres, v. 6, n. 6, p. 1-14, mai. 2017.

PRADO, M. R. Qualidade de vida em adultos com epilepsia tratados em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro - RJ. 2016. 73 f. **Dissertação (Mestrado em neurologia)** - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, 2016.

PREZIOSO, G.; CARLONE, G.; ZACCARA, G.; VERROTTI, A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. **Acta Neurologica Scandinavica**, Chieti, v. 137, n. 1, p. 4–11, jan. 2018.

REZAEI, S.; ABDURAHMAN, A.A.; SAGHAZADEH, A.; BADV, R.S.; MAHMOUDI, M. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. **Nutritional Neuroscience**, Teerã, v. 22, n. 5, p. 317-334, out. 2017.

RHO, J. M. How does the ketogenic diet induce antiseizure effects?. **Neuroscience Letters**, Alberta, v. 637, s/n, p. 4-10, jul. 2015.

SAMPAIO L. P. Ketogenic diet for epilepsy treatment. **Arquivos de Neuro- Psiquiatria**. São Paulo, v. 74, n. 10, p. 842-848, out. 2016.

SAMPAIO, L. P. B. ABC da dieta cetogênica para epilepsia refratária. 1ª edição. **Editores DOC Content**, Rio de Janeiro, p. 220, 2018.

SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S.; CAPOVILLA, G.; CONNOLLY, M. B.; FRENCH, J.; GUILHOTO, L.; et al. ILAE classification of the epilepsies : Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Position paper of the ILAE**. Melbourne, v. 58, n. 4, p. 512– 521, abr. 2017.



SESSA, W; FERRAZ, R. R. N. Dieta low carb como estratégia de manejo na remissão do diabetes mellitus insulinoresistente: síntese de evidências. **International Journal of Health Management Review**. São Paulo, v. 5, n. 1, mai. 2019.

SILVA, C. R. A.; CARDOSO, I. S. Z. O.; MACHADO, N. R. Considerações sobre Epilepsia. **Sociedade Pediatria do Rio Grande do Sul: Boletim Científico**, Porto Alegre, v. 2, n. 3, p. 71-76, jan. 2014.

SOUSA, L. M. M.; MARQUES, J. M.; FIRMINO, C. F.; FRADE, F.; VALENTIM, O. S.; ANTUNES, A. V. Modelos de formulação da questão de investigação na Prática Baseada na Evidência. **Revista Investigação Enfermagem**. S2(23), 31-39, 2018.

THAMMONGKOL, S; VEARS, D. F.; BICKNELL-ROYLE, J; NATION, J.; DRAFFIN, K. ; STEWART, K. G.; SCHEFFER, I. E; MACKAY, M. T. Efficacy of ketogenic diet: which epilepsies respond?. **Revista Epilepsia. Melbourne**, v. 53, n. 3, p. 55–59, mar. 2012.

VACCAREZZA, M.; AGUSTINHO, A.; ALBERTI, M. J.; ARGUMEDO, L.; ARMENO M.; BLANCO, V.; et al. Consenso nacional de dieta Atkins modificada. **Revista Neurológica**. Buenos Aires, v. 62, n. 8, p. 371–376, abri. 2016.

VASCONCELOS, C.; ROLA, M.; Dieta Cetogénica - Abordagem Nutricional. **Revista Nutricias**. Porto; n.22, p.16-19. Set. 2014.

VAN DER LOUW, E.; VAN DEN HURK, D.; NEAL, E.; LEIENDECKER B.; FITZSIMMON, G.; DORITY, L.; et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. **European journal of paediatric neurology. Official journal of the European Paediatric Neurology Society**. Rotterdam, v. 20, n. 6, p. 798-809, nov. 2016.

WINESETT, S. P.; BESSONE, S. K.; KOSSOFF, E. H. The ketogenic diet in pharmaco-resistant childhood epilepsy. **Expert Review Neurotherapeutics**, Saint Petersburg, v.15, n. 6, p. 621-8, jun 2015.

WHELESS, J. W. History of the ketogenic diet. **Revista Epilepsia**. Memphis, v.49, n. 8, p. 3–5, nov. 2008.