

Sara Isabel Gomes Pereira

Dieta Cetogénica e Epilepsia Refratária em Crianças e Adolescentes

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2017

Sara Isabel Gomes Pereira

Dieta Cetogénica e Epilepsia Refratária em Crianças e Adolescentes

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2017

Sara Isabel Gomes Pereira

Dieta Cetogénica e Epilepsia Refratária em Crianças e Adolescentes

(Sara Isabel Gomes Pereira)

Relatório de Estágio apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de
licenciado em Ciências da Nutrição

Orientadora:
Prof. Doutora Cláudia Silva

Lista de Abreviaturas

DAM – Dieta de Atkins Modificada

DbaixoIG – Dieta de Baixo Índice Glicémico

DC – Dieta Cetogénica

DCC – Dieta Cetogénica Clássica

DC-TCM – Dieta Cetogénica Com Triglicérideos de Cadeia Média

ER – Epilepsia Refratária

FAE – Fármaco antiepilético

Dieta Cetogénica e Epilepsia Refratária em Crianças e Adolescentes

Sara Pereira¹; Cláudia Silva²

1. Estudante finalista do 1º ciclo de Ciências da Nutrição da Universidade Fernando Pessoa.
2. Orientadora do trabalho complementar de final de curso. Docente da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

Autor para correspondência:

Sara Isabel Gomes Pereira

Faculdade Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa (Ciências da Nutrição)

Rua Carlos da Maia, 296 | 4200-150 Porto | Portugal

Tel: +351 225 071 300 | E-mail: 2935@ufp.edu.pt

Título resumido: Dieta Cetogénica e Epilepsia em Crianças

Contagem de palavras: 6738

Número de tabelas: 1

Conflito de interesses: Nada a declarar.

Resumo

Objetivo: Realizar uma revisão da literatura sobre a eficácia da dieta cetogénica em crianças e adolescentes com epilepsia refratária.

Metodologia: Foi realizada uma revisão da literatura recorrendo à base de dados Pubmed®. Apenas foram selecionadas publicações referentes aos últimos 5 anos no idioma inglês, espanhol ou português e que incluíam estudos apenas realizados em humanos, nomeadamente crianças desde o nascimento até aos 18 anos. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “*epilepsy AND diet*”, “*epilepsy AND dietary therapy*”, “*epilepsy AND ketogenic diet*”, “*epilepsy AND nutrition*” e por último “*epilepsy AND nutrition care*”.

Resultados: A Dieta Cetogénica é uma terapia não farmacológica usada no tratamento da epilepsia, no entanto esta não é considerada a primeira abordagem terapêutica. Existem diferentes variantes da Dieta Cetogénica, que combinam os três macronutrientes de diferentes formas. As dietas menos restritivas em hidratos de carbono e com menor percentagem de gordura são melhores toleradas, mas todas são eficazes.

Tem sido descrito que a Dieta Cetogénica pode ter uma redução na frequência de crises > 50%, >90% ou mesmo 100%, considerando assim que o doente está livre de crises. A administração da Dieta Cetogénica quando corretamente aplicada, pode ainda levar a redução ou até mesmo à descontinuação dos fármacos antiepiléticos.

Conclusão: A DC é um tratamento a ter em conta como terapia adjuvante para a epilepsia. Este tratamento é eficaz e seguro, no entanto possui alguns efeitos secundários. Quanto à tolerabilidade da dieta, existem variantes da DC que são mais bem aceites do que outras.

Palavras-chave: Epilepsia; Crianças; Eficácia; Dieta Cetogénica; Terapêutica Nutricional.

Abstract

Objective: Make a review of the literature about efficacy of ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy.

Methodology: Was performed an literature review using the Pubmed database, only only publications referring to the last 5 years in the English, Spanish or Portuguese language were included and included studies only performed in humans, namely children from birth to 18 years of age. The following keywords were used: "epilepsy AND diet", "epilepsy AND dietary therapy", "epilepsy AND ketogenic diet", "epilepsy AND nutrition" and lastly "epilepsy AND nutrition care".

Results: The Ketogenic Diet is a non-pharmacological therapy used in the treatment for epilepsy, however it is not considered a first therapeutic approach. There are different versions of the Ketogenic Diet, which combine the three macronutrients of different ways. The less restrictive carbohydrates and lower fat percentage diets are better tolerated, but all are efficient.

It has been described as a Ketogenic Diet may have a reduction in the frequency of seizures > 50%, > 90% or even 100%, considering the patient seizure freedom. Administration of Ketogenic Diet when properly applied may further lead to a reduction or even discontinuation of antiepileptic drugs.

Conclusions: Ketogenic Diet is a treatment to be considered as adjunctive therapy for epilepsy. This treatment is effective and safe, however, some side effects. As for the tolerability of the diet, there are Ketogenic Diet variants that are better accepted than others.

Keywords: Epilepsy; Children; Efficacy; Ketogenic Diet; Nutritional Therapy.

I. Introdução

A epilepsia é uma doença crónica não transmissível^{1,2}, que afeta indivíduos em todo o mundo e é caracterizada por convulsões (crises epiléticas) recorrentes. Estas crises são episódios breves de movimentos involuntários que podem afetar parte ou a totalidade do organismo e, por vezes, são acompanhados de perda da consciência e do controlo dos esfíncteres. As crises epiléticas devem-se a descargas elétricas excessivas de grupos de células cerebrais. Estas descargas podem produzir-se em diferentes locais do cérebro e as crises epiléticas podem ir desde episódios muito breves de ausência ou de contrações musculares até convulsões mais prolongadas e graves. A sua frequência também pode variar desde pelo menos uma vez por ano até várias vezes por dia².

Segundo os dados mais recentes da Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 50 milhões de indivíduos sofrem de epilepsia, sendo assim um dos transtornos neurológicos mais comuns no mundo².

Considera-se que um indivíduo tem epilepsia se apresentar pelo menos uma destas três condições: 1) pelo menos duas crises epiléticas espontâneas ocorrendo com mais de 24h de intervalo; 2) uma crise não provocada e uma probabilidade de novas crises semelhante ao risco geral de recorrência (pelo menos 60%) após duas convulsões não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos; 3) diagnóstico de uma síndrome de epilepsia¹.

Por outro lado, pode-se considerar que a epilepsia já não está presente em indivíduos que: tiveram uma síndrome epilético dependente da idade, tendo já ultrapassado a idade em que as crises ocorrem habitualmente nessa síndrome, ou indivíduos isentos de crises nos últimos 10 anos e sem medicação antiepilética nos últimos 5 anos¹.

A classificação mais recente, indica que a epilepsia pode ser classificada segundo três diferentes níveis: 1) pelo tipo de crise, 2) pelo tipo de epilepsia e 3) pela síndrome de epilepsia³.

A classificação do tipo de crise epilética corresponde ao primeiro nível de classificação, e estas são classificadas de acordo com o início⁴, podendo ser generalizada, focal ou desconhecida^{3,4}. O segundo nível corresponde ao tipo de epilepsia e esta pode ser generalizada, focal, combinada generalizada e focal ou desconhecida. O tipo de epilepsia pode incluir múltiplos tipos de crise³. O terceiro nível é referente às síndromes de epilepsia, que são agrupadas de acordo com determinadas características que têm em comum³.

A epilepsia possui diferentes etiologias, podendo ser estrutural, genética, infecciosa, metabólica, imune ou desconhecida³. Existem diversas comorbilidades associadas à doença, nomeadamente dificuldade de aprendizagem, deficiência intelectual e perturbação do espectro do autismo, existindo ainda um maior risco de mortalidade³.

Apesar da primeira linha de tratamento serem os fármacos antiepiléticos (FAE's)⁵, cerca de 30% da população não obtém uma resposta positiva, possuindo assim uma forma refrataria da epilepsia^{5,6}. Nestes casos pode-se optar por tratamento cirúrgico, estimulação do nervo vago ou dietoterapia⁵.

A dietoterapia tem como base a aplicação da Dieta Cetogénica (DC), tendo esta uma elevada percentagem de resposta positiva, sem impacto negativo na aprendizagem e na adaptação social⁷ no entanto, deve ser iniciada o mais cedo possível^{5,8}, uma vez que se obtém melhores resultados em indivíduos mais jovens, devido aos seus elevados níveis de enzimas metabolizadoras de cetona no cérebro e às suas capacidades para absorver os corpos cetónicos⁹.

A DC possui diferentes variantes, que combinam de diferentes formas os lípidos, hidratos de carbono e a proteína⁷. Existe assim: a Dieta Cetogénica Clássica (DCC), Dieta de Atkins Modificada (DAM), Dieta de Baixo Índice Glicémico (DbaixoIG) e a Dieta Cetogénica com Triglicéridos de Cadeia Média (DC-TCM)^{5,7}.

A DCC é uma dieta rica em lípidos, pobre em hidratos de carbono e moderada na quantidade de proteína¹⁰. O quociente ceto-anticetogénico mais frequentemente utilizado é o 4:1, este quociente dá a indicação que 90% da energia é obtida através de lípidos e os restantes 10% são obtidos através de uma combinação de hidratos de carbono e proteína^{11,12}. As razões determinadas para a dieta devem ser seguidas com elevado rigor, para tal é necessário a pesagem dos alimentos¹³.

A Dieta de Atkins é uma dieta mais fácil de aplicar, mais equilibrada¹⁴ e com melhor tolerância¹³. Na Dieta de Atkins Modificada (DAM) os lípidos contribuem com cerca de 60%, a proteína com 30% e os hidratos de carbono 10%^{13,14}. Alimentos como natas, manteiga, óleos e *ghee* devem fazer parte da alimentação habitual de maneira a atingir o aporte de gordura necessário¹⁵. Esta dieta pode ser aplicada em ambulatório ao contrário da DCC¹³.

A Dieta de Baixo Índice Glicémico (DbaixoIG) conta com um aporte de lípidos de 60%, as proteínas variam entre 20-30% e cerca de 10% são hidratos de carbono. No entanto os hidratos de carbono são restritos, sendo permitidos apenas hidratos de carbono com índice glicémico < 50⁷.

A Dieta Cetogénica com Triglicerídeos de Cadeia Média (DC-TCM) é semelhante à Dieta Cetogénica Clássica, no entanto o tipo de gordura que é ingerido é diferente. A DC-TCM tem como base os óleos, ou emulsões, com triglicerídeos de cadeia média⁵.

Os mecanismos de ação da DC ainda estão pouco esclarecidos, no entanto tem vindo a surgir algumas propostas para explicar o efeito antiepilético da dieta⁹.

A DC sendo uma dieta rica em gordura e pobre em hidratos de carbono, obriga o corpo a utilizar a gordura como fonte principal de energia metabólica. A oxidação dos ácidos gordos resulta na produção de corpos cetónicos (3-hidroxiacetato, acetoacetato e acetona), que parecem estar envolvidos no controlo das crises epiléticas⁹.

Os principais neurotransmissores excitatórios e inibitórios (glutamato e GABA, respetivamente), sofrem alterações nos seus níveis devido aos corpos cetónicos produzidos. Os corpos cetónicos inibem a descarboxilase glutamato e estimulam a síntese do GABA, atuando assim como mecanismo antiepilético da DC⁹.

A modulação dos níveis de monoamina biogénica também foi proposta como mecanismo para explicar os efeitos da antiepiléticos da DC. A adenosina é o principal neuromodulador inibidor, a DC por sua vez aumenta os níveis de adenosina fazendo com que haja um controlo na frequência de crises epiléticas⁹.

Foi objetivo deste trabalho fazer uma revisão da literatura sobre eficácia da Dieta Cetogénica na epilepsia refratária (ER) em crianças e adolescentes.

II. Material e Métodos

Foi realizada pesquisa no *Pubmed*®, utilizando as seguintes palavras-chave: “*epilepsy AND diet*”, “*epilepsy AND dietary therapy*”, “*epilepsy AND ketogenic diet*”, “*epilepsy AND nutrition*” e “*epilepsy AND nutrition care*”. Os critérios de inclusão foram os seguintes: publicações referentes aos últimos 5 anos; escritos em inglês, espanhol ou português; realizados em humanos; com idades inferiores a 18 anos. Foram excluídos todos os artigos que não relacionavam os dois fatores em estudo e os que continham informação irrelevante ou que apareciam repetidos. Com base na pesquisa efetuada foram selecionados no total 26 artigos para a elaboração deste trabalho.

Através da pesquisa “*epilepsy AND diet*” obtiveram-se 255 artigos, sendo selecionados 12 artigos. Para as palavras “*epilepsy AND diet therapy*” obtiveram-se 228 artigos,

tendo sido selecionados apenas 2 artigos. Com “*epilepsy AND ketogenic diet*” obtiveram-se 210 artigos, apenas 3 artigos foram selecionados, uma vez que alguns já se encontravam repetidos. Com “*epilepsy AND nutrition*” foi possível obter 68 artigos, sendo selecionados 3 artigos. Com “*epilepsy AND nutrition care*” foram encontrados 29 artigos, tendo sido selecionado apenas 1 artigo.

Foi ainda consultado o site *International League Against Epilepsy* de onde foram selecionados 3 artigos, seguindo os critérios acima citados.

III. Resultados

Entre os artigos selecionados foram identificadas 16 investigações realizadas em diferentes países, com diferentes tipologias de estudo e diversos tamanhos amostrais (compreendidos entre as 6 e as 115 crianças e adolescentes). Nestas investigações, a idade mínima foi 4 meses e a máxima de 18 anos e, apesar dos dados serem tão díspares, todos os estudos tiveram como finalidade avaliar a eficácia da dieta cetogénica na ER. Alguns dos artigos ainda avaliaram a tolerabilidade, a compatibilidade e a segurança da dieta que se encontrava em estudo.

A análise dos artigos em questão está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1- Análise dos estudos que avaliaram a eficácia da Dieta Cetogénica.

Estudo	Tipo de Estudo e Amostra	Dieta Aplicada	Objetivo	Principais Resultados	Conclusão
Sharma <i>et al.</i> ¹⁵ (2013 - Índia)	Ensaio clínico aleatorizado controlado n= 102 doentes, de ambos os géneros, entre os 2 e os 14 anos com ER	DAM vs Farmacos antiepiléticos (FAE's) DAM constituída por n=50 doentes FAE's constituído por n=52 doentes	Avaliar a eficácia da DAM em crianças com ER.	A frequência média de ocorrência de crises após 3 meses no grupo MAD vs grupo FAE's: 59% ±54 (95% CI 44-74,5) vs 95,5% ±48 (95% CI 82-109), (p=0,003). A redução de crises > 50% foi maior no grupo DAM 52% vs 11,5% no grupo FAE's (p<0,001). A redução de convulsões > 90% foi maior no grupo DAM 30% vs 7,7% no grupo FAE's (p=0,005).	A DAM foi considerada eficaz e com boa tolerabilidade em crianças com ER. Quando comparada com os FAE's, a DAM mostrou-se mais eficaz.
Pires <i>et al.</i> ¹⁶ (2013- França)	Estudo prospetivo aberto n=17 doentes, de ambos os géneros, entre os 4 e os 23 meses com espasmos infantis refratários	DC 4:1 ou 3:1 constituída por formula líquida	Avaliar a eficácia e a tolerabilidade da DC nos espasmos infantis refratários, evidenciado a taxa de doentes livres de crises	Após 1 mês, 6/17 (35%) de doentes estavam livres de crises. A redução da frequência de crises > 50% foi 13/17 (76%). Após 3 meses, 11/17 (65%) de doentes estavam livres de crises.	A DC é um tratamento útil em casos de espasmos infantis refratários. A DC em crianças com menos de 1 ano foi bem tolerada.
El-Rashidy <i>et</i>	Estudo caso-controlo prospetivo	DCC 4:1 vs DAM vs FAE's + dieta	Avaliar a eficácia, segurança e	Após 3 meses, no grupo da DAM 6 (40%) dos doentes apresentam uma	Em ambas as dietas há melhoria significativa na

<p><i>al.</i>⁸ (2013- Egipto)</p>	<p>n=40 doentes, de ambos os géneros, entre os 12 e os 36 meses com ER</p>	<p>habitual DCC 4:1 constituída por n=10 doentes DAM constituído por n=15 doentes FAE's + dieta habitual constituída por n=15 doentes</p>	<p>tolerabilidade da DC, com a fórmula clássica 4:1 ou com a DAM e os seus efeitos na antropometria e no perfil lipídico</p>	<p>diminuição média na frequência de crises de 7,04 ±12,68. No grupo da DCC, 100% dos doentes apresentaram melhoria com uma diminuição média na frequência de crises de 57,95 ±17,73. Após 6 meses, a frequência de crises diminuiu em 8 (61,54%), pacientes no grupo da DAM com diminuição média na frequência de crises de 28,03 ±21,39. Todos os doentes que receberam a DCC apresentaram melhoria com redução média na frequência de crises de 70,79 ±19,26.</p>	<p>frequência e na gravidade das crises epiléticas. No entanto estas melhorias foram mais evidentes na DCC. A tolerância de ambas as dietas foi positiva, devendo-se aconselhar a DC como terapia adjuvante, começando com a fórmula da DC sempre que possível. Além disso, os doentes com DCC apresentaram um padrão de crescimento melhor.</p>
<p>Vaccarezza <i>et al.</i>¹³ (2014 - Argentina)</p>	<p>Estudo de caso n=6 doentes, de ambos os géneros, entre os 5 e os 17 anos com ER</p>	<p>DAM</p>	<p>Apresentar 6 casos de doentes com ER com diferentes etiologias, que foram tratados com DAM no hospital.</p>	<p>Após 6 meses houve uma redução na frequência de crises < 50% em 1 pessoa. Houve uma redução na frequência de crises ≥ 50-90% em 3 pessoas e uma redução > 90% na frequência de crises em 2 pessoas. Nenhum doente apresentou agravamento do seu estado de saúde.</p>	<p>A DAM deve ser considerada uma opção de tratamento em doentes com ER, devido a boa aderência, tolerância e ao bom controlo de crises.</p>

<p>Caraballo <i>et al.</i>¹⁷ (2014- Argentina)</p>	<p>Estudo prospetivo n= 20 doentes, de ambos os géneros, entre os 6 e os 12 anos com ER</p>	<p>DC</p>	<p>Avaliar a eficácia e tolerabilidade da DC em em doentes com <i>Lennox-Gastaut Syndrome</i> (LGS).</p>	<p>Após 18 meses, 15 (75,5%) dos doentes permaneceram na dieta, 3 (15%) doentes ficaram livres de crises, 3 (15%) crianças tiveram uma diminuição de 75-99% na frequência de crises, 2 (10%) doentes tiveram uma diminuição de 50-74% na frequência de crises e 7 (35%) crianças tiveram uma redução na frequência de crises inferior a 50%.</p>	<p>A DC é uma terapia promissora para LGS, no entanto deve ser considerada no início da síndrome e não como último recurso. Nos pacientes que responderam bem à dieta não houve registo de deterioração mental.</p>
<p>Amari <i>et al.</i>¹⁸ (2014 - USA)</p>	<p>Estudo prospetivo n=30 doentes, de ambos os géneros, com uma média de idades 6,4 com ER</p>	<p>DC e DAM DC constituída por n= 15 DAM constituída por n= 15</p>	<p>Avaliar a relação entre a preferência de gordura e a eficácia das dietas terapêuticas no tratamento da ER.</p>	<p>Após 1 mês, 23/30 doentes tiveram uma redução de crises > 50%, das quais 8 estavam isentas de crises. Aos 3 meses, 25/30 doentes obtiveram uma redução > 50%, das quais 9 eram isentas de crises. Aos 6 meses, 24/30 doentes apresentaram uma redução > 50%, dos quais 10 eram isentos de crises. Aos 12 meses, 20/30 doentes apresentaram uma redução > 50%, dos quais 10 eram isentos de crises. A correlação entre a preferência de gordura e a eficácia foi não significante no 1º mês (rs [28] = 0.067, p = 0.362), significativa aos 3 meses (rs [28] = 0.353, p = 0.028) e atingiu significância aos 6 e 12 meses</p>	<p>Foram encontradas correções positivas entre a preferência de gordura e a eficácia das dietas. A alta preferência de gordura foi correlacionada com a redução de crises de 90%. Não foram encontradas diferenças na eficácia entre a DC e a DAM.</p>

				(rs [28] = 0.288, p = 0.062 e rs [28] = 0.298, p = 0.055, respetivamente).	
Pablos-Sánchez <i>et al.</i> ¹⁰ (2014-Espanha)	Estudo retrospectivo n= 38 doentes, de ambos os géneros, com uma média de idade 3,9 anos com ER.	DC	Avaliar a eficácia e a segurança da DC e determinar se os resultados obtidos são semelhantes outros estudos publicados.	Após 6 meses, 17 doentes abandonaram a dieta e 18 doentes obtiveram algum tipo de resposta. Em 14 (36,84%) houve uma redução na frequência das crises > 50%; 4 doentes (10,53%) obtiveram uma redução superior a 90%, e 2 (5,26%) ficaram livres de crises. Estes resultados são semelhantes para os 2 anos após o início da DC.	A DC é uma boa alternativa terapêutica nos casos de ER, com melhores resultados em crianças mais jovens. No entanto não se deve suspender todos FAE's, podendo-se diminuir a dose e o número de FAE's administrado.
Karimzadeh <i>et al.</i> ¹⁹ (2014 - Irão)	Ensaio clinico n= 42 doentes, de ambos os géneros, entre 1,5 e os 17 anos com ER	DbaixoIG	Determinar a eficácia e a tolerabilidade da dieta em crianças com ER	A frequência média de crise nas semanas 2, 4 e 8 foi significativamente inferior à linha de base (p <0,001) com uma redução de 56%, 61% e 67%, respetivamente. Houve uma redução > 50% na frequência de crises de, 71,4%, 73,8% e 77,8% após 2, 4 e 8 semanas, respetivamente. O número de doentes livres de crises aumentou para 9,5%, 14,3% e 16,6% nas semanas 2, 4 e 8, respetivamente.	A DbaixoIG é um tratamento dietético seguro e eficaz. Quando comparada como as outras dietas, esta é melhor tolerada, podendo ser usado como alternativa à DCC.

<p>Vehmeijer <i>et al.</i>¹¹ (2015- Holanda)</p>	<p>Ensaio clinico n= 59 doentes, de ambos os géneros entre 1,5 e os 17 anos com ER</p>	<p>DC</p>	<p>Avaliar a eficácia da DC e procurar fatores relacionados com a criança ou com a dieta que possam prever sua eficácia após 12 meses.</p>	<p>Após 3, 6, 9 e 12 meses, respetivamente 71%, 54%, 47% e 41% dos doentes permaneceram na dieta. Houve uma redução de 50% na frequência de crises de 49%, 46%, 37% e 36% após 3, 6, 9 e 12 meses, respetivamente. Aos 3 meses, 5 crianças ficaram livres de crises e após 6 meses, 6 crianças permaneceram isentos de crises. Cerca de 40 pacientes (68%) iniciaram a dieta antes do ambulatório, 12 crianças (28%) tiveram uma redução de 50% nas crises aos 12 meses. As 19 crianças com inicio de tratamento na clínica, 10 (53%) tiveram uma redução de convulsão de 50% após 12 meses. Essa diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,0596). O sucesso da DC aos 3 meses foi significativamente relacionado com a resposta bem-sucedida aos 12 meses (p <0,001).</p>	<p>A DC pode ser um tratamento eficaz na redução das crises epiléticas. Não foi encontrada relação entre nenhuma variável e a eficácia da dieta.</p>
---	--	-----------	--	---	--

<p>Dressler <i>et al.</i>²⁰</p> <p>(2013 – Viena)</p>	<p>Estudo retrospectivo</p> <p>n=115 doentes, de ambos os géneros, com idade entre os 0 e os 16,8 anos</p>	<p>DC formula vs DC</p> <p>Grupo A incluí 58 doentes com idade <1,5 anos (DC fórmula)</p> <p>Grupo B incluí 57 doentes com idade > 1,5 anos (alimentos sólidos).</p>	<p>Avaliar a eficácia e segurança da DC em lactentes em comparação com crianças mais velhas.</p>	<p>Aos 3 meses, 61% dos doentes são respondedores e 27% estão livres de crises. Não houve diferença significativa entre lactentes e crianças mais velhas em relação às taxas de resposta (63,8% vs 57,9%), no entanto mais doentes ficaram livres de crises no grupo A (34,5% vs 19,2%; p=0,067).</p> <p>Aos 6 meses, 57,39% ainda estavam na dieta, 95% deles responderam positivamente à dieta e 44% estavam isentos de crises. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à resposta (48% vs 47%), mas mais doentes ficaram isentos de crises no grupo A (57,6% vs 30,3%; p=0,023)</p> <p>Aos 12 meses de, 53% estavam na dieta, 90% deles responderam e 48% estavam isentos de convulsões. Não houve diferença entre os grupos em relação à resposta (84,3% vs 96,5%), mas mais doentes ficaram isentos de crises no grupo A (70,4% vs 35,7%; p=0,052)</p>	<p>A DC é eficaz, segura e bem tolerada em lactentes. Deve ser considerada cedo e não apenas como uma última opção. Os hábitos alimentares durante o primeiro ano de vida permitem uma fácil introdução da DC, assim recomenda-se a administração da dieta o mais cedo possível.</p>
<p>Lambrechts <i>et al.</i>⁵</p>	<p>Estudo clínico</p>	<p>DC-TCM</p>	<p>Avaliar a eficácia da DC como terapia de</p>	<p>No 6 e 9 mês da aplicação da dieta, 22,9% dos doentes obtiveram uma</p>	<p>A DC é um tratamento eficaz</p>

(2015 Holanda)	- prospetivo n= 48 doentes, de ambos os géneros, com idades compreendidas entre 1 e 18 anos		adição em crianças com ER.	diminuição da frequência de crises. Após 3 meses, 1 ano e 2 anos de tratamento, apenas 16,7% dos doentes obtiveram uma resposta quanto à diminuição da frequência de crises, sendo que a percentagem de doentes livres de crises aumentou para 4,2% e 2,1% no 1 e no 2 ano respetivamente. Ocorreu uma diminuição significativa na frequência média de crises todos os meses (p=0,05), exceto na visita dos 12 meses (p=0,056).	para crianças com ER.
Wibisono <i>et al.</i> ²¹ (2015-Austrália)	<i>et</i> Estudo retrospectivo n=48 doentes, de ambos os géneros entre os 8 meses e os 17 anos com ER	DCC, DC-MTC e DAM DCC n=24 doentes MTC n=16 doentes MAD n=8 doentes	Avaliar a eficácia, compatibilidade e a tolerabilidade da DCC, MTC e DAM	Três (6%) doentes ficaram livres de crises, 14 (29%) obtiveram uma redução de 90% na frequência de crises, 21 (43%) obtiveram uma redução na frequência de crises de 50% a 90%, 5 (11%) obtiveram uma redução > 25% a 50% na frequência de crises e outros 5 (11%) obtiveram 0% a 25% na redução de crises.	As 3 DC administradas foram comparativamente efetivas no controlo de convulsões e geralmente bem toleradas.

Kim <i>et al.</i> ¹⁴ (2016- Korea)	Estudo clínico randomizado n= 104 doentes, de ambos os géneros, com idades entre 1-18 anos com ER	DAM VS DCC DAM incluí 53 doentes DCC incluí 51 doentes	Comparar a eficácia, segurança e a tolerabilidade da DAM com a DCC no tratamento da ER em crianças	<p>Aos 3 meses, a diminuição média na frequência de crises foi 38,6% na DC e 47,9% na DAM (95% CI 24,1-50,8, p = 0,291).</p> <p>Aos 6 a diminuição média na frequência de crises foi 33,8% na DC e 44,6% na DAM, as diferenças não foram estatisticamente significativas (95% CI 17,8-46,1, p = 0,255)</p> <p>Após 3 meses, a redução de crises > 90% foi maior no grupo da DC (37% vs 32%%) e a redução de crises > 50% foi maior no grupo da DC (43% vs 42%; p=0,314).</p> <p>Após 3 meses, no grupo da DC 17 (33%) doentes ficaram livres de crises, enquanto que na DAM foram 13 (25%) doentes (p=0,374).</p> <p>Nos doentes com idade < 2 anos, os resultados foram mais benéficos nos doentes que utilizaram a DC. Aos 3 meses, 53% na DC e 20% na DAM, ficaram livres de crises(p=0,047).</p>	A DAM deve ser considerada a primeira escolha como tratamento dietético para a ER nas crianças. No entanto a DCC é mais adequada para doentes com idade < 2 anos. A DCC não tem vantagens sobre a MAD em relação a eficácia, mas a MAD apresenta melhor tolerabilidade e menos efeitos secundários.
--	--	--	--	---	---

<p>Hussain <i>et al.</i>²² (2016 – USA)</p>	<p>Estudo retrospectivo n= 22 doentes, de ambos os géneros, com idades entre 1-18 anos com espasmos infantis refratários</p>	<p>DC</p>	<p>Descrever sistematicamente a experiência do centro com a DC no tratamento de espasmos infantis refratários</p>	<p>A frequência de crises após 1 mês foi significativamente menor do que a linha de base; essa redução não foi mantida após 3, 6 e 12 meses. A percentagem de doentes com uma redução na frequência de crise de 50% foi de 31,8, 30,0, 29,4 e 20,0, aos 1, 3, 6 e 12 meses, respetivamente. A percentagem de doentes com uma redução na frequência de crise de 90% foi de 0, 0, 11,8 e 0, aos 1, 3, 6 e 12 meses, respetivamente.</p>	<p>Os resultados obtidos sugerem eficácia limitada, na aplicação da DC no tratamento de espasmos epiléticos.</p>
<p>Lambrechts <i>et al.</i>²³ (2017- Holanda)</p>	<p>Ensaio clínico controlado aleatorizado n=102 doentes, de ambos os géneros, entre 1 e os 18 anos com ER</p>	<p>DC VS tratamento habitual</p>	<p>Avaliar a eficácia e tolerabilidade da DC durante os primeiros 4 meses em pacientes com ER</p>	<p>Após 4 meses, 13 (50%) dos doentes tratados com DC responderam, 3 estavam isentos de crises e outros 3 doentes apresentaram uma redução de crises > 90%. No grupo do tratamento habitual 4 (18,2%) doentes obtiveram resposta, 2 ficaram isentos de crises e 1 apresentava uma redução de crises > 90%. Após 4 meses a frequência média de crises era significativamente mais reduzida (p=0,024), 56% (95% CI:36-76) no grupo da DC e 99% (95% CI:65-133) no grupo com o tratamento habitual.</p>	<p>A DC é uma terapia eficaz quando comparada com o tratamento habitual, em relação à frequência e à gravidade das crises em crianças e adolescentes com ER.</p>

<p>Sampaio <i>et al.</i>²⁴ (2017 – Brasil)</p>	<p>Ensaio clínico controlado aleatorizado n=10 doentes, de ambos os géneros, entre 9 meses e os 16 anos com ER</p>	<p>DC fórmula</p>	<p>Avaliar a aceitabilidade, tolerância e eficácia da DC baseada em fórmula em crianças com ER.</p>	<p>Após três meses, a redução de frequência de crises de > 50%) foi de 6/10 (60%) e 1/10 10% dos doentes estava livre de crises.</p>	<p>A DC foi bem tolerada e eficaz na redução da frequência de crises, assim como na melhoria da cognição e na qualidade de vida. As fórmulas cetogénicas devem ser recomendadas para melhorar a aceitação e aderência ao tratamento.</p>
---	--	-------------------	---	---	--

Todos os estudos analisados avaliaram a eficácia da DC, demonstrando que DC é eficaz como tratamento na ER^{5,11}. Apenas um estudo demonstrou que a eficácia da DC é limitada, uma vez que a redução da frequência de crises não foi mantida após os 3 meses da aplicação da dieta²².

A DAM deve ser considerada a primeira escolha como tratamento dietético para a ER nas crianças¹⁴, no entanto a DCC é mais adequada para doentes mais jovens¹¹, nomeadamente com idade < 3 anos^{14,20}, pois demonstra uma eficácia superior na redução de crises^{16,8}.

Quando comparada a DAM com os FAE's, observa-se que a dieta tem uma eficácia muito superior na redução da frequência de crises, verificando-se que após 3 meses existe uma redução de 59% das crises¹⁵. Pablos-Sánchez *et al.* afirma que não se devem suspender todos FAE's, podendo-se diminuir a dose e o número de FAE's administrados¹⁰.

Outro estudo comparou a DC com o tratamento habitual, concluindo que a DC é mais eficaz em relação à diminuição da frequência e à gravidade das crises em crianças e adolescentes com ER²³.

Quando comparada a DCC e a DMA, observa-se que não existem diferenças na eficácia¹⁸ e que não existem vantagens entre as dietas¹⁴. Um outro estudo comparou a DCC, DAM e a DC- TCM, verificando que estas são efetivas no controle de crises²¹. Karimzadeh *et al.* avaliou a eficácia da DbaixoIG, concluindo que esta é um tratamento dietético eficaz que pode ser usado como alternativa à DCC¹⁹.

Amari *et al.* encontrou correlações positivas entre a preferência de gordura e a eficácia da dieta DC, podendo as crises diminuir em cerca 90%¹⁸.

IV. Discussão

Estudos recentes comprovam a eficácia da DC na epilepsia, no entanto trabalhos em crianças e adolescentes ainda são escassos. Dos artigos analisados os resultados obtidos foram semelhantes, embora as faixas etárias apresentadas nos estudos fossem muito díspares.

Após a análise dos resultados anteriores relativos à eficácia da DC, verifica-se a necessidade de estudos, principalmente ensaios clínicos aleatorizados, com amostras maiores e mais homogêneas. Os estudos que compararam tratamentos apresentavam um

número de doentes inconsistente em cada grupo, o que possivelmente influenciou a falta de significância estatística. Além disso, investigações que usam registos obtidos através dos relatos dos pais correm o risco de se cometer erros que levam a resultados subjetivos.

Os estudos que avaliaram a tolerabilidade de DC mostram resultados muito semelhantes. Uma investigação que avaliou a DCC, DAM e a DC-MTC refere que as três dietas foram bem toleradas²¹. Diversos estudos demonstram que a DAM é a dieta melhor tolerada, em crianças com ER^{13,14,15}. Quanto a DbaixoIG esta demonstrou-se ser bem tolerada, podendo ser usada como alternativa às outras dietas¹⁹.

Em crianças mais jovens a DC foi bem tolerada¹⁶, devendo-se aconselhar a DC como terapia adjuvante, começando com a fórmula da DC sempre que possível⁸.

Nem sempre a DC foi bem aceite pelos doentes, vários estudos demonstram a descontinuação da dieta por parte dos doentes. As razões mais comuns para a descontinuação da DC foram a ineficácia da dieta^{5,11,14,17}, os efeitos secundários^{5,11,14}, a restrição da dieta^{11,14,19} e a mudança para opções cirúrgicas^{11,19}. Outros motivos, mas menos comuns para cessarem a dieta foram: tratamento bem-sucedido, recusa de alimentos¹¹, aumento da frequência ou da severidade das crises⁵ e a falta de saciedade¹⁹.

Uma das desvantagens da DC são os efeitos secundários que esta possui. Os sintomas mais comuns são distúrbios gastrointestinais como, obstipação^{15,22}, diarreia^{10,21}, vômitos^{10,15,21,22} e náuseas^{14,21,22}. A dislipidemia em geral^{10,14,21}, a hipertrigliceridemia^{20,21,22} e a hipercolesterolemia^{6,21,22} em particular, a hiperuricemia¹⁰, a hipercalcúria^{14,21,22} e a hipocarnitinemia^{20,22} também são também comumente referidos. Alguns doentes relatam ainda letargia^{10,15,21,22}, fadiga^{10,21,24}, refluxo gástrico¹⁰ e a existência de cálculos renais^{20,21}. Outro efeito adverso frequente é a perda involuntária de peso⁶ ou anorexia^{10,15}.

Por norma, os estudos apresentados incluíam como critérios de exclusão: doentes com histórico de tratamento com DC nos últimos 5 meses^{16,19}, problemas metabólicos^{8,15,16,19,24}, problemas nefrológicos¹⁹, qualquer doença crónica^{8,15} ou sempre que o cumprimento da dieta não fosse possível devido a problemas comportamentais ou motivacionais^{5,15,21} não eram incluídos no estudo. Outros critérios de exclusão foram ainda referidos como: historia clinica de distúrbios na oxidação de ácidos gordos, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, distúrbios cardiovasculares, síndrome do QT longo, neoplasias, lesões cerebrais progressivas e desnutrição⁵.

Em alguns casos foi necessária a hospitalização do doente, de modo a assegurar a adaptação da dieta^{8,10,16}. Não existe consenso relativamente à aplicação do período de jejum antes do início da dieta. Muitos estudos optaram por não aplicar o período de jejum e a restrição de fluídos antes do início da dieta.^{5,8,16,20} Hartman *et al.* determinou que o período de jejum intermitente em combinação com a DC pode ser implementado com sucesso em pacientes pediátricos, embora a adesão seja difícil²⁵.

O tratamento com a DC não tem período de tempo estabelecido, a duração mínima foi de 9,1 meses²² enquanto a duração máxima foi 24 meses¹³. A maioria dos estudos optou por um seguimento de 12 meses^{11,18,22,23}, enquanto outros foram ligeiramente superiores^{17,20}.

A DC só é considerada como tratamento após os doentes experimentarem em média 5-7 fármacos diferentes sem sucesso^{10,11,13,17}. Não existe consenso relativamente ao conceito preciso de ER, alguns artigos consideram ER após o uso ≥ 2 FAE's^{11,14,23}. Outros consideram ER após o uso ≥ 3 FAE's^{5,15,19,21}.

Uma vez que a faixa etária estudada inclui crianças em fase de desenvolvimento é necessário ter em conta os efeitos no crescimento. Lambrechts *et al.* demonstra uma desaceleração no crescimento em 30% das crianças após menos 6 meses de dieta, pois em 30% das crianças a estatura por idade diminuiu e 15% perdeu peso de forma involuntária⁵.

Outra investigação revela que perda de peso no início da DC foi comum, mas a maioria dos doentes recuperou com sucesso o peso perdido²¹.

Já no estudo de Pires *et al.* não houve desaceleração no crescimento, o peso aumentou desde o início da dieta até ao 3º mês, e em seguida permaneceu estável até 6º mês da dieta¹⁶. Outro estudo demonstra que o peso e o IMC não foram afetados nos doentes que receberam DC⁸. Kim *et al.* realizou um estudo para observar se existia desaceleração no crescimento durante a implementação prolongada da DC em crianças com epilepsia e concluiu que a velocidade de crescimento diminuiu, uma vez que há redução do peso e da altura após um período de tempo muito prolongado com a DC. No entanto, após a descontinuação da dieta os valores voltam ao normal²⁶.

Não foi possível encontrar associação entre a resposta do tratamento e o género, a idade de início das crises, o quociente de inteligência total, o número de crises, a classificação da síndrome ou etiologia da epilepsia^{5,21}. Também não existe relação entre o tempo de duração da dieta ou o tipo de dieta com a redução de crises ($p=0,381$; $p=0,272$)²¹.

V. Conclusão

A epilepsia apesar de ser uma doença crónica pode ser tratada e o individuo pode ter uma vida normal, com crises quase inexistentes. Existem diferentes tratamentos disponíveis, sendo os FAE's o mais usual. No entanto, nem sempre se obtém um resultado positivo com este tratamento. Estamos perante uma ER caso o uso de ≥ 2 FAE's não consigam controlar as crises da doença.

A DC é um tratamento não farmacológico utilizado no controlo de crises na ER. Muitos estudos têm demonstrado que crianças e adolescentes que cumprem a DC apresentam uma redução $> 50\%$ na frequência de crises. A DC tem vindo a demonstrar-se eficaz, com boa tolerabilidade e compatibilidade nas crianças e adolescentes com ER.

A dieta deve ser considerada como primeira opção de tratamento, pelo que deve ser iniciada o mais cedo possível, uma vez que, os hábitos alimentares durante o primeiro ano de vida permitem uma fácil introdução da DC e a diminuição da frequência de crises é superior em crianças mais jovens.

Quando as dietas são comparadas, todas são consideradas eficazes. No entanto, nas crianças mais jovens a DCC mostrou-se mais eficaz. Quanto à tolerabilidade a DAM e a DbaixoIG são as melhores toleradas devido ao teor de gordura inferior que possuem.

Não existe qualquer relação entre o tipo de DC com a redução de crises epiléticas, podendo ser aplicada qualquer variante da DC.

Os mecanismos envolvidos na DC ainda não estão totalmente esclarecidos, sendo que os principais efeitos na produção de corpos cetónicos parecem ser a modulação de neurotransmissores e os efeitos antioxidantes no cérebro. Apesar da DC parecer ser eficaz, é necessário a realização de mais estudos para perceber os mecanismos de ação da mesma.

VI. Referências Bibliográficas

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross J H, Elger CE, *et al.* ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. 2014;55(4):475-482.
2. World Health Organization. Obesity and Overweight; Fact sheet Epilepsy [atualizado em 2017 Fev; citado em 2017 May]. Media Centre; Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>

3. Scheffer I E, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *ILAE position paper.* 2017;58(4):512–521.
4. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *ILAE position paper.* 2017;58(4):522–530.
5. Lambrechts DAJE, Kinderen RJA, Vles HSH, Louw AJ, Aldenkamp AP, Majoie MJ M. The MCT-ketogenic diet as a treatment option in refractory childhood epilepsy: A prospective study with 2-year follow-up. *Epilepsy Behav.* 2015;51:261–266.
6. Vaccarezza, M, Agostinho A, Alberti MJ, Argumedo L, Armeno M, Blanco V, *et al.* Consenso nacional de dieta Atkins modificada. *Rev Neurol.* 2016;62(8):371–376.
7. Auvin, S. Non-pharmacological medical treatment in pediatric epilepsies. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(3):182–185.
8. Of E, Mf N, IA A, RH S, MH A, SS G, *et al.* Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2013;128:402–408.
9. Lima PA, Sampaio LPB, Damasceno NRT. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics (S. Paulo).* 2014;69(10):699–705.
10. Pablos-sánchez T, Oliveros-leal L, Núñez-enamorado N, Camacho-salas A, Moreno-Villares JM, Heras RS. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. *Rev Neurol.* 2014;58(2):55–62.
11. Vehmeijer FOL, Louw EJTM, Arts WFM, Catsman-berrevoets CE, Neuteboom RF. Can we predict efficacy of the ketogenic diet in children with refractory epilepsy? *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(6):701–705.
12. Armeno M, Caraballo R, Vaccarezza MM, Alberti MJ., Ríos V, Galicchio S, *te al.* Consenso nacional sobre dieta cetogénica. *Rev Neurol.* 2014;59(5):213–223.

13. Vaccarezza MM, Toma MV, Guevara JDR. Tratamiento de la epilepsia refractaria con dieta de Atkins modificada. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(4):348–352.
14. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57(1); 51–58.
15. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala, A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsia.* 2013;54(3):481–486.
16. Pires ME, Ilea A, Bourel E, Bellavoine V, Merdarius D, Berquin P, *et al.* Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: An open prospective study. *Epilepsy Res.* 2013;105(1–2):189–194.
17. Caraballo RH, Fortini S, Fresler S, Armeno M, Ariela A, Cresta A, *et al.* Ketogenic diet in patients with Lennox – Gastaut syndrome. *Seizure.* 2014;23(9):751–755.
18. Amari A, Turner Z, Rubenstein JE, Miller JR, Kossoff EH. Exploring the relationship between preferences for high fat foods and efficacy of the ketogenic and modified Atkins diets among children with seizure disorders. *Seizure.* 2015;25,173–177.
19. Karimzadeh P, Sedighi M, Beheshti M, Azargashb E. Low Glycemic Index Treatment in pediatric refractory epilepsy: The first Middle East report. *Seizure.* 2014;23(7):570–572.
- 20 Dressler A, Trimmel-schwahofer P, Reithofer E, Gröppel G, Mühlebner A, Samueli S, *et al.* The ketogenic diet in infants – Advantages of early use. *Epilepsy Res.* 2015;116, 53–58.
21. Wibisono C, Comm B, Rowe N, Masters BS, Beavis E, Kepreotes H, *et al.* Ten-Year Single-Center Experience of the Ketogenic Diet: Factors Influencing Efficacy, Tolerability, and Compliance. *J Pediatr.* 2015;166(4):1030–1036.

22. Hussain SA, Shin JH, Shih EJ, Murata KK, Sewak S, Kezele ME *et al.* Limited efficacy of the ketogenic diet in the treatment of highly refractory epileptic spasms. *Seizure*. 2016; 35,59–64.
23. Lambrechts DAJE, Kinderen RJA, Vles JSH, Louw AJA, Aldenkamp AP, Majoie, HJM. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(3), 231–239.
24. Sampaio LPB, Takakura C, Manreza, MLG. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(4):234-237.
25. Hartman AL, Rubenstein, JE, Kossoff EH. Intermittent fasting: A “new” historical strategy for controlling seizures? *EpilepsyRes*. 2013;104(3):275–279.
26. Kim JT, Kang HC, Song JE, Lee MJ, Lee YJ, Lee EJ, et al. Catch-up growth after long-term implementation and weaning from ketogenic diet in pediatric epileptic patients. *Clin Nutr*. 2013;32(1):98–103.