



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

GABRIELA DE SOUZA NEVES

**EFEITO DA DIETA CETOGÊNICA (ATKINS MODIFICADA) SOBRE O
PERFIL LIPÍDICO, PARÂMETROS GLICÊMICOS E CONTROLE DE
CRISES DE PACIENTES ADULTOS COM EPILEPSIAS
FARMACORRESISTENTES: UM ESTUDO EXPLORATÓRIO**

FLORIANÓPOLIS

2019

Gabriela de Souza Neves

**EFEITO DA DIETA CETOGÊNICA (ATKINS MODIFICADA) SOBRE O PERFIL
LIPÍDICO, PARÂMETROS GLICÊMICOS E CONTROLE DE CRISES DE
PACIENTES ADULTOS COM EPILEPSIAS FARMACORRESISTENTES: UM
ESTUDO EXPLORATÓRIO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-
Graduação em Nutrição da Universidade Federal de
Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre
em Nutrição
Orientador: Prof. Dra. Júlia Dubois Moreira

Florianópolis

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Neves, Gabriela de Souza

Efeito da dieta cetogênica (Atkins Modificada) sobre o perfil lipídico, parâmetros glicêmicos e controle de crises de pacientes adultos com epilepsias farmacorresistentes: um estudo exploratório / Gabriela de Souza Neves ; orientadora, Júlia Dubois Moreira, 2019.

152 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Dieta cetogênica. 3. Dieta Atkins Modificada. 4. Epilepsia Farmacorresistente. 5. Epilepsia. I. Moreira, Júlia Dubois. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. III. Título.

Gabriela de Souza Neves

Efeito da dieta cetogênica (Atkins Modificada) sobre o perfil lipídico, parâmetros glicêmicos e controle de crises de pacientes adultos com epilepsias farmacorresistentes: um estudo exploratório

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Elisabeth Wazlawik, Dr(a).

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Luciana da Conceição Antunes, Dr(a).

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Yara Maria Franco Moreno, Dr(a).

Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Nutrição

Prof. Dr.(a) Patrícia Faria Di Pietro

Coordenador(a) do Programa

Prof. Dr.(a) Júlia Dubois Moreira

Orientador(a)

Florianópolis, 31 de julho de 2019.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a toda espiritualidade que me protege e ilumina meu caminho.

À Universidade Federal de Santa Catarina que há anos participa da minha formação e me proporciona ensino de qualidade.

À minha querida orientadora, Júlia Dubois Moreira, que me recebeu de braços abertos e esteve presente desde o início, me mostrando a direção e me deixando segura para criar e evoluir como pesquisadora. Obrigada por compartilhar tanto conhecimento.

Ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e todos os seus professores que contribuíram para a minha formação.

A todos os membros da equipe do Ambulatório de Dieta Cetogênica para Pacientes com Epilepsia Refratária que me ajudaram com este trabalho. Um agradecimento especial à colega Mariana Gabiatti pelo auxílio com os dados de consumo alimentar e pelas tardes de sexta-feira no DXA.

Às professoras Débora Rieger Venske e Letícia Carina Ribeiro que participaram ativamente contribuindo para o funcionamento do ambulatório.

À Dra. Mariana Lunardi pela participação no ambulatório e todo o auxílio com a coleta de dados.

A todos os colegas que passaram pelo grupo *Translational Nutrition Neuroscience* pelas reuniões de estudo e contribuições com a minha pesquisa.

A todos os pacientes e familiares com quem tive um acompanhamento tão próximo nesses quase dois anos, desde a implementação do ambulatório, no final de 2017. Vocês despertaram meu interesse e dedicação por esse tratamento, que com certeza irá continuar.

Ao Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago por viabilizar a operacionalização deste estudo, especialmente ao Serviço de Análises Clínicas.

Ao meu marido, Tássio, por sempre estar presente, apoiar e incentivar minhas escolhas. Você me faz ser mais forte. Obrigada por tanto!

Aos meus pais maravilhosos, João Batista e Laura, por todo o amor e dedicação e tudo o que fizeram para me proporcionar educação. Amo vocês!

Aos meus irmãos, Fabrício e Juliana, por sempre serem exemplos para mim e contribuírem com a leveza necessária nos dias difíceis.

À minha cunhada Kátia, idealizadora desse projeto, por todo o incentivo e apoio. Obrigada por ter me apresentado esse caminho.

Aos meus sobrinhos e afilhados que trazem os momentos de mais pura felicidade no meu dia a dia. E ao meu cunhado, Márcio, pelos momentos de descontração e alegria.

Por fim, agradeço a todos aqueles que contribuíram de alguma forma nessa trajetória.

“Aqueles que passam por nós não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si,
levam um pouco de nós.”

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

Introdução: A epilepsia é uma doença neurológica crônica, caracterizada pela predisposição em gerar crises convulsivas. A base do tratamento é a terapia farmacológica, no entanto, mesmo com o uso correto de fármacos antiepilépticos, cerca de 30% dos pacientes não alcançam o controle de crises de forma satisfatória e são considerados casos de epilepsias farmacorresistentes. Para esses pacientes, a dieta cetogênica pode ser uma opção terapêutica. Apesar do potencial terapêutico da dieta no controle de crises, eventos adversos podem coexistir, exigindo o monitoramento constante das alterações nos parâmetros bioquímicos do metabolismo lipídico e glicêmico e sua relação com o desenvolvimento de morbidades.

Objetivo: Avaliar o efeito da dieta cetogênica (Atkins Modificada) sobre o perfil lipídico, parâmetros glicêmicos e controle de crises de pacientes adultos com epilepsias farmacorresistentes. **Método:** Estudo experimental, prospectivo, não controlado e não randomizado realizado no período de dezembro/2017 a outubro/2018 no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU), Florianópolis, SC. Foram incluídos na pesquisa pacientes com diagnóstico de epilepsias farmacorresistentes, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos. Os pacientes seguiram a dieta Atkins Modificada (DAM), com restrição de 20 gramas de carboidrato/dia e gorduras *ad libitum* durante 24 semanas. A avaliação bioquímica, antropométrica e de controle de crises foi realizada na fase pré-dieta e no seguimento do tratamento, nas semanas 4, 12 e 24. O perfil lipídico foi avaliado pelas concentrações séricas de triglicerídeos, HDL-colesterol, LDL-colesterol, não-HDL, colesterol total e relações colesterol total/HDL e triglicerídeos/HDL. O perfil glicêmico foi avaliado por glicemia de jejum, insulinemia e resistência à insulina (HOMA-IR). Os parâmetros antropométricos e de composição corporal avaliados foram peso corporal, índice de massa corporal (IMC), circunferências da cintura e do braço, gordura corporal e massa livre de gordura. A determinação do número de crises ocorreu por meio de registro pelo próprio paciente ou responsável. O risco de doença cardiovascular foi estimado pelo escore de Framingham, QRISK 3 e avaliação da Proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us). As mudanças observadas nas variáveis bioquímicas e antropométricas ao longo do tempo foram avaliadas por meio do modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE). **Resultados:** De 14 pacientes elegíveis, oito (quatro mulheres com idade média igual a $33,5 \pm 9,9$ anos e quatro homens com idade média igual a $27,5 \pm 9,0$ anos; $p = 0,386$) completaram as 24 semanas de tratamento. A mediana de crises focais disceptivas reduziu de 9,0 (4,0 - 28,0) crises/mês no período inicial para 4,0 (0,5 - 11,2) crises/mês em 12 semanas ($p = 0,028$). A concentração de colesterol total ($p = 0,016$), LDL ($p = 0,037$) e não-HDL ($p = 0,028$) apresentou aumento progressivo ao longo do período de intervenção, sendo significativo em 24 semanas. Redução significativa na glicemia, insulinemia e no índice HOMA-IR foi observada ($p < 0,001$). O risco cardiovascular estimado após o tratamento foi baixo para todos os pacientes avaliados (inferior a 10%). Foi observada redução significativa de peso corporal, IMC, circunferências da cintura e braço ($p < 0,001$), além da redução de massa gorda e massa livre de gordura ($p < 0,001$). Os eventos adversos foram, em geral, leves e tratáveis, sendo os mais comuns a cefaleia, distúrbios gastrointestinais e fraqueza. **Conclusão:** A DAM se mostrou uma opção terapêutica adequada para adultos com epilepsias farmacorresistentes. Alterações no perfil lipídico potencialmente aterogênicas foram observadas, no entanto, um melhor controle glicêmico e a redução de peso corporal e da circunferência da cintura indicam melhorias nos parâmetros cardiometabólicos. Além disso, um baixo risco para doença cardiovascular foi estimado em todos os casos avaliados após o tratamento.

Palavras-chave: Epilepsia. Epilepsia Farmacorresistente. Dieta Cetogênica. Dieta Atkins Modificada. Perfil lipídico.

ABSTRACT

Background: Epilepsy is a chronic neurological disorder characterized by a predisposition to generate epileptic seizures. The treatment is based on pharmacological therapy. However, despite the adequate use of antiepileptic drugs, about 30% of patients do not achieve satisfactory seizure control and are termed refractory or drug-resistant epilepsy. For these patients, other therapy options are needed, and the ketogenic diet may be a possibility. Despite the therapeutic potential of the diet in seizure control, adverse events may be present. The constant monitoring of changes in the biochemical parameters of the lipid and glycemic metabolism should be performed, in addition to the relation with the development of morbidities. **Objective:** To evaluate the effect of the ketogenic diet (Atkins Modified) on the lipid profile, glycemic parameters and seizure control in adult patients with drug-resistant epilepsies. **Methods:** Experimental, prospective, uncontrolled and non-randomized study conducted from December/2017 to October/2018 at the University Hospital Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU), Florianópolis, SC. Patients diagnosed with drug-resistant epilepsy with aged 18 years or older, of both sexes, were included in the study. The patients followed the Modified Atkins Diet (MAD), with a 20 g net carbohydrate limit per day and *ad libitum* fat for 24 weeks. The biochemical, anthropometric assessment, and seizures frequency were recorded in the pre-diet moment and in the treatment follow-up at weeks 4, 12, and 24. The lipid profile was evaluated by serum levels of triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, non-HDL, total cholesterol, and total cholesterol/HDL and triglycerides/HDL ratios. The glycemic profile was evaluated by fasting glycemia, insulinemia, and insulin resistance (HOMA-IR). The anthropometric and body composition parameters evaluated were body weight, body mass index (BMI), waist and arm circumferences, body fat, and lean mass. The frequency of seizures was determined by recording the patient or guardians. The risk of cardiovascular disease was estimated by the Framingham score, QRISK 3 and by the evaluation of the high sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP). Changes in biochemical and anthropometric variables over time were evaluated using the Generalized Estimating Equation (GEE) model. **Results:** Of 14 eligible patients, eight (four women, mean age of $33,5 \pm 9,9$ years and four men, mean age of $27,5 \pm 9,0$ years, $p = 0,386$) completed the 24 weeks of treatment. The median of focal impaired awareness seizures reduced from 9,0 (4,0 – 28,0) seizures/month in the initial period to 4,0 (0,5 – 11,2) seizures/month in 12 weeks ($p = 0,028$). The levels of total cholesterol ($p = 0,016$), LDL ($p = 0,037$) and non-HDL ($p = 0,028$) increased progressively over the intervention period, with significance at 24 weeks. Significant reduction in glycemia, insulinemia, and the HOMA-IR index were observed ($p < 0,001$). Low cardiovascular risk ($< 10\%$) was estimated for all patients assessed after treatment. Significant reduction in body weight, BMI, waist and arm circumferences ($p < 0,001$) were observed, as well as the reduction of fat mass and lean mass ($p < 0,001$). Adverse events were mild and treatable. The most common were headache, gastrointestinal disturbances, and weakness. **Conclusion:** MAD is a suitable therapeutic option for adults with drug-resistant epilepsies. Potentially atherogenic lipid profile changes were observed, however, better glycemic control and reduced body weight and waist circumference indicate improvements in cardiometabolic parameters. In addition, a low risk for cardiovascular disease was estimated in all cases evaluated after treatment.

Keywords: Epilepsy. Drug-Resistant Epilepsy. Ketogenic Diet. Modified Atkins Diet. Lipid profile.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Participação dos canais iônicos dependentes de voltagem e canais regulados por ligantes na despolarização paroxística e pico interictal.....	24
Figura 2 - Classificação operacional para os tipos de crises epiléticas.	26
Figura 3 - Composição de macronutrientes de uma dieta regular e dos principais tipos de dietas cetogênicas.....	32
Figura 4 - Produção de corpos cetônicos.....	35
Figura 5 - Possíveis mecanismos de ação associados ao efeito antiepilético da dieta cetogênica.	39
Figura 6 - Etapas da pesquisa	69
Figura 7 - Composição geral do cardápio da Dieta Atkins Modificada ofertada aos pacientes.	73

ARTIGO

Figura 1 - Fluxograma de recrutamento de participantes com epilepsias farmacorresistentes entre dezembro de 2017 e outubro de 2018, Florianópolis, SC.	93
Figura 2 - Percentual de mudança na frequência de crises totais (focais e generalizadas) durante tempo de intervenção comparado ao momento basal. Florianópolis, 2017-2019.	96
Figura 3 - Mudanças no perfil lipídico segundo tempo de intervenção. Florianópolis, 2017 - 2019.	97
Figura 4 - Mudanças nas relações do perfil lipídico segundo tempo de intervenção. Florianópolis, 2017 - 2019.	97
Figura 5 - Mudanças no perfil glicêmico segundo tempo de intervenção. Florianópolis, 2017 - 2019.....	97
Figura 6 - Consumo alimentar segundo tempo de intervenção. Florianópolis, 2017-2019. .	101

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais estudos que avaliaram alterações no perfil lipídico em decorrência do uso de uma dieta cetogênica em adultos com epilepsias farmacorresistentes.....	50
Quadro 2 - Principais estudos clínicos que avaliaram alterações no perfil glicêmico em decorrência do uso de uma dieta cetogênica	59
Quadro 3. Principais estudos experimentais que avaliaram alterações no perfil glicêmico em decorrência do uso de uma dieta cetogênica	61
Quadro 4 - Etapas atendimento nutricional para pacientes com epilepsias farmacorresistentes.	65
Quadro 5 - Cronograma atendimento nutricional para pacientes com epilepsias farmacorresistentes.	70
Quadro 6 - Informação Nutricional do suplemento vitamínico Centrum®	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Modelo proposto para análise dos dados..... 80

ARTIGO

Tabela 1 - Dados demográficos dos participantes com epilepsias farmacorresistentes, Florianópolis, 2017 - 2019. 93

Tabela 2 - Frequência e dosagem dos fármacos antiepiléticos utilizados pelos participantes durante período de intervenção, Florianópolis, 2017 - 2019..... 94

Tabela 3 - Frequência e redução de crises dos participantes durante período de intervenção, Florianópolis, 2017 - 2019. 95

Tabela 4 - Parâmetros bioquímicos segundo tempo de intervenção. Florianópolis, 2017-2019. 97

Tabela 5 - Parâmetros antropométricos segundo tempo de intervenção. Florianópolis, 2017-2019. 100

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AA - Ácido araquidônico
- ATP - Adenosina trifosfato
- BIG - Baixo índice glicêmico
- CB - Circunferência do braço
- CC - Circunferência da cintura
- CT - Colesterol total
- DAM - Dieta Atkins modificada
- DC - Dieta cetogênica
- DCC - Dieta cetogênica clássica
- DP - Desvio padrão
- DXA - *Dual-energy x-ray absorptiometry* (densitometria computadorizada por absorptometria radiológica de dupla energia)
- DHA - Ácido docosa-hexaenóico
- EEG - Eletroencefalografia
- EROs - Espécies reativas de oxigênio
- FAE - Fármaco antiepilético
- GABA - *Gamma-aminobutyric acid* (ácido gama-aminobutírico)
- HDL - *High density lipoproteins* (lipoproteínas de alta densidade)
- HGCR - Hospital Governador Celso Ramos
- HOMA-IR - *Homeostatic model assessment of insulin resistance* (modelo de avaliação homeostática de resistência à insulina)
- HU - Hospital Universitário
- IBE - *International Bureau for Epilepsy* (Organização internacional para epilepsia)
- ILAE - *International League Against Epilepsy* (Liga internacional contra a epilepsia)
- IMC - Índice de massa corpórea
- LDL - *Low density lipoproteins* (lipoproteína de baixa densidade)
- NADH - *Nicotinamide adenine dinucleotide* (nicotinamida adenina dinucleotídeo)
- NPY - Neuropeptídeo Y
- PCE - Paciente com epilepsia
- PPAR α - *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha* (receptor alfa ativado por proliferador de peroxissoma)

PUFAs - *Polyunsaturated Fatty Acids* (ácidos graxos poli-insaturados)

R24h - Recordatório alimentar de 24 horas

SUDEP - *Sudden unexpected death in epilepsy* (Morte súbita em epilepsia)

TACO - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCM - Triglicerídeos de cadeia média

TG - Triglicerídeos

UCPs - *Uncoupling proteins* (Proteínas desacopadoras)

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

USDA - *United States Department of Agriculture* (Departamento de Agricultura dos Estados Unidos)

VGLUT - Transportadores vesiculares de glutamato

VLDL - *Very low density lipoproteins* (lipoproteínas de densidade muito baixa)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	20
2.1	OBJETIVO GERAL.....	20
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3	REFERENCIAL TEÓRICO	21
3.1	EPILEPSIA.....	21
3.1.1	Epilepsia Farmacorresistente	28
3.2	DIETA CETOGÊNICA.....	29
3.2.1	História e Origem	29
3.2.2	Composição e Variações	31
3.2.2.1	Dieta Atkins Modificada	33
3.2.3	Mecanismo de Ação e Potencial Terapêutico	34
3.2.4	Eventos Adversos da Dieta Cetogênica	41
3.3	PERFIL LIPÍDICO E DIETA CETOGÊNICA.....	42
3.4	PERFIL GLICÊMICO E DIETA CETOGÊNICA.....	54
4	MÉTODO	63
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	63
4.2	DESCRIÇÃO DO LOCAL E AMOSTRA	63
4.3	DETERMINAÇÃO DA AMOSTRA	64
4.4	ETAPAS DA PESQUISA	65
4.4.1	Intervenção Dietética	71
4.4.2	Adesão e Monitorização	73
4.4.2.1	Consumo Alimentar	73
4.4.2.2	Corpos Cetônicos	74
4.5	PROCESSO DE COLETA DE DADOS.....	75
4.5.1	Caracterização dos Participantes	75
4.5.2	Avaliação Antropométrica e Composição Corporal	75
4.5.3	Avaliação Laboratorial	76
4.5.3.1	Perfil lipídico - HDL, LDL, CT, TG, não-HDL	76
4.5.3.2	Glicemia de Jejum	77
4.5.3.3	Insulina de Jejum	77
4.5.3.4	Proteína C Reativa Ultrassensível	77

4.5.4	Cálculo do HOMA-IR	77
4.5.5	Pressão Arterial	78
4.5.6	Avaliação do Risco de Doença Cardiovascular	78
4.5.7	Determinação do Número de Crises Epilépticas	79
4.6	MODELO DE ANÁLISE	79
4.7	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	82
4.8	PROCEDIMENTOS ÉTICOS DA PESQUISA	83
5	RESULTADOS	84
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	114
	REFERÊNCIAS	117
	APÊNDICES	128
	APÊNDICE A - Protocolo Atendimento Nutricional - Etapas	128
	APÊNDICE B - Composição do Cardápio e Lista de Alimentos	134
	APÊNDICE C - Termo De Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	141
	ANEXOS	149
	ANEXO A - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	149

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença neurológica crônica, caracterizada pela predisposição em gerar crises convulsivas, que reflete a atividade elétrica anormal em uma ou várias áreas do córtex cerebral. As crises epiléticas podem repercutir em consequências cognitivas, psicológicas, neurobiológicas, sociais e econômicas para o paciente (FISHER et al., 2014). É definida pela *International League Against Epilepsy* (ILAE) por uma das seguintes condições: ocorrência de pelo menos duas crises espontâneas em um intervalo superior a 24 horas; ou uma crise espontânea e uma probabilidade de novas crises semelhante ao risco geral de recorrência após duas crises não provocadas (estimado em 60%), nos próximos 10 anos; ou diagnóstico de uma síndrome epilética (FISHER et al., 2014). Embora a epilepsia seja um transtorno neurológico relativamente comum, afetando cerca de 1% da população mundial (DALLÉRAC et al., 2017; THURMAN et al., 2011), sua etiologia e fisiopatologia não são totalmente explicadas, principalmente devido a multifatoriedade dos processos envolvidos.

Mesmo com o uso correto de fármacos antiepiléticos (FAEs), 20 a 30% dos pacientes não alcançam o controle de crises de forma satisfatória e são considerados casos de difícil controle ou epilepsias farmacorresistentes (DALLÉRAC et al., 2017; KVERNELAND et al., 2018). Enquanto mais de 20 novos fármacos antiepiléticos foram desenvolvidos nos últimos 30-40 anos, não houve redução significativa na proporção de pacientes com convulsões não controladas (MARTIN-MCGILL et al., 2017). Os riscos de convulsões contínuas não controladas são diversos, incluindo lesões físicas, transtornos de humor, déficit cognitivo, impacto psicossocial adverso, estado epilético e até mesmo a morte súbita inesperada em epilepsia (SUDEP). Para esses pacientes, um tratamento com FAEs que evite efeitos colaterais cognitivos significativos deve ser recomendado e, nos casos com indicação, o encaminhamento para o tratamento cirúrgico deve ser realizado (NAIR, 2016). Aproximadamente 5% de todos os pacientes podem se beneficiar do tratamento cirúrgico da epilepsia. No entanto, quando não existir indicação para as cirurgias ressectivas ou desconectivas, outras opções terapêuticas podem ser utilizadas como a neuromodulação pela estimulação do nervo vago ou o tratamento dietoterápico da epilepsia, que consiste na indicação da dieta cetogênica (LÓPEZ GONZÁLEZ et al., 2015).

A dieta cetogênica (DC), caracterizada por alto teor de gordura, baixo teor de carboidrato e adequada em proteína, é um tratamento bem estabelecido para crianças com epilepsia refratária e tem se mostrado uma opção de terapia para controle de crises também para adultos (CERVENKA, HENRY-BARRON, KOSSOF, 2016; NEI et al, 2014; SAMPAIO,

2016). A DC foi projetada para mimetizar o estado de jejum. Com a restrição de ingestão de carboidratos, o metabolismo começa a obter energia a partir da lipólise, produzindo corpos cetônicos (principalmente acetoacetato, acetona e β -hidroxibutirato), os quais serão utilizados pelo cérebro como fonte de energia. O mecanismo subjacente à ação da DC ainda não é plenamente compreendido, principalmente devido a sua complexidade e aos múltiplos fatores relacionados, mas parecem estar envolvidas condições como: alterações no metabolismo mitocondrial, efeitos dos corpos cetônicos sobre a função neuronal e a liberação de neurotransmissores, efeitos antiepilépticos dos ácidos graxos e estabilização dos níveis de glicose. Além disso, os corpos cetônicos podem aumentar a hiperpolarização do potencial de membrana e a síntese do ácido γ -aminobutírico (GABA), bem como atuar na diminuição da liberação de glutamato e modulação dos níveis de norepinefrina e adenosina (SAMPAIO, 2016).

Aproximadamente metade dos adultos e crianças que iniciam uma DC tem redução de crises convulsivas igual ou superior a 50% (FELTON; CERVENKA, 2015; LIU et al., 2018; MASINO; RHO, 2018), o que é bastante relevante dado que esses pacientes são portadores de uma doença neurológica refratária ao tratamento farmacológico. O tratamento dietético cetogênico é considerado a melhor opção para crianças e adultos com epilepsias farmacorresistentes não cirúrgicas devido à sua eficácia, redução rápida de convulsões, efeitos sinérgicos com outros tratamentos anticonvulsivos e disponibilidade mundial (FELTON; CERVENKA, 2015). Os benefícios do tratamento com a DC podem ir além da redução de crises, podendo haver uma melhora na função cognitiva, no estado de alerta, na concentração e na qualidade de vida geral (LAMBRECHTS et al., 2012; SHARMA; JAIN, 2014), incluindo a possibilidade de redução medicamentosa e, conseqüentemente, dos efeitos adversos advindos com o tratamento farmacológico (KOSSOF; WANG, 2013).

Apesar do potencial terapêutico da dieta no controle de crises, efeitos colaterais podem coexistir, exigindo o monitoramento constante do paciente em tratamento. Anormalidades metabólicas, como desidratação, hipoglicemia, cetose excessiva e desequilíbrio eletrolítico estão entre os efeitos adversos comuns. Além de possíveis alterações gastrointestinais, litíase renal, deficiência de vitaminas e dislipidemia (LUAT; COYLE; KAMAT, 2016).

Alterações nos parâmetros bioquímicos relacionados ao perfil lipídico e glicêmico são conseqüências relativamente comuns em virtude da própria característica da dieta – alto teor lipídico e baixo teor de carboidratos. Elevações crônicas nos níveis séricos de LDL-colesterol e colesterol total podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares em pacientes que fazem uso do tratamento dietoterápico ao longo da vida (LIMA; SAMPAIO; DAMASCENO, 2015).

Por conseguinte, estudos experimentais sugerem que a falta de carboidratos na dieta pode levar à intolerância à glicose e resistência à insulina (BIELOHUBY et al., 2013; ELLENBROEK et al., 2014).

O monitoramento das alterações nos parâmetros bioquímicos do metabolismo lipídico e glicêmico e sua relação com o desenvolvimento de morbidades, em adultos com epilepsia em uso da DC é pouco descrito na literatura. Considerando o potencial terapêutico da dieta no controle das crises epiléticas e reconhecendo uma lacuna no conhecimento a respeito das alterações metabólicas advindas com o tratamento dietoterápico, julga-se relevante avaliar as alterações no perfil lipídico e glicêmico dos pacientes em tratamento. Sendo assim, busca-se compreender **qual é o efeito da dieta cetogênica (Atkins Modificada) sobre o perfil lipídico, parâmetros glicêmicos e controle de crises de pacientes adultos com epilepsias farmacorresistentes.**

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da dieta cetogênica (Atkins Modificada) sobre o perfil lipídico, parâmetros glicêmicos e controle de crises de pacientes adultos com epilepsias farmacorresistentes.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a amostra quanto aos aspectos sociodemográficos e clínicos;
- Avaliar o consumo alimentar dos participantes;

Avaliar o efeito da dieta Atkins Modificada durante 24 semanas sobre:

- o perfil lipídico sérico (CT, TG, HDL, LDL, não-HDL) e relações CT/HDL e TG/HDL;
- a concentração sérica da glicose em jejum, insulina em jejum e o índice HOMA-IR;
- o controle de crises epiléticas;
- a composição corporal (percentual de gordura corporal, gordura corporal e massa livre de gordura);
- o risco cardiovascular através do escore de Framingham, QRISK 3 e Proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 EPILEPSIA

A epilepsia é uma doença neurológica crônica, caracterizada pela predisposição em gerar crises convulsivas, que reflete a atividade elétrica anormal em uma (ou várias) áreas do córtex cerebral (FISHER et al., 2014). A crise epiléptica pode ser definida como a ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes dessa atividade neuronal excessiva ou síncrona no cérebro. As crises são geralmente imprevisíveis, de início súbito e curta duração. Podem estar presentes eventos motores, sensitivos, sensoriais, autonômicos ou psíquicos involuntários, podendo ocorrer perda de consciência (THURMAN et al., 2011). A manifestação dos sinais e sintomas das crises pode ser muito variável, embora, frequentemente, seja bastante estereotipada para um mesmo indivíduo (YACUBIAN, KOCHEN, 2014).

Tradicionalmente, a epilepsia é tratada como um distúrbio neurológico, por representar um conjunto de condições e doenças que podem estar associadas. No entanto, o termo distúrbio pode ser compreendido como uma alteração funcional não necessariamente duradoura, e pode não retratar a complexidade da epilepsia. Sendo assim, a *Internacional League Against Epilepsy* (ILAE) e o *Internacional Bureau for Epilepsy* (IBE) acordaram que a epilepsia deve ser tratada como uma doença, sendo esta a denominação mais adequada (FISHER et al., 2014).

Em 2014, a ILAE propôs uma definição prática de epilepsia como uma doença caracterizada por uma das seguintes condições:

- pelo menos duas crises espontâneas ocorrendo em um intervalo superior a 24 horas;
- uma crise espontânea e uma probabilidade de novas crises semelhante ao risco geral de recorrência após duas crises não provocadas (estimado em 60%), nos próximos 10 anos;
- ou diagnóstico de uma síndrome epiléptica (FISHER et al., 2014).

Em todo o mundo, a epilepsia impõe um problema de saúde pública significativo. As crises epilépticas podem repercutir em consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas, sociais e econômicas para o paciente (FISHER et al., 2014).

Trata-se de uma condição neurológica que afeta aproximadamente 65 milhões de pessoas em todo o mundo (DALLÉRAC et al., 2017). Globalmente, aproximadamente 2,4 milhões de pessoas são diagnosticadas com epilepsia a cada ano. Nos países desenvolvidos, são diagnosticados cerca de 30 a 50 novos casos por 100 mil pessoas na população em geral. Nos

países de baixa e média renda esses números podem ser até duas vezes maiores (SINGH; TREVICK, 2016).

A epileptogênese pode ser definida como eventos celulares ou moleculares que produzem o disparo transitório e desorganizado de uma subpopulação de neurônios em uma região do córtex ou hipocampo, resultando em crises epiléticas periódicas (ÇARÇAKA; ÖZKARA, 2018; JARROT, 1999). A acentuada heterogeneidade das síndromes epiléticas sugere que a epileptogênese seja consequência de diferentes transtornos bioquímicos. Ademais, as convulsões produzem uma cascata de alterações moleculares complexas, incluindo mudanças na expressão gênica, estabelecimento de novos contatos sinápticos e alterações na expressão de transmissores e receptores, o que pode contribuir para a excitabilidade neuronal anormalmente aumentada e ser responsável por uma lesão neuronal induzida pelas crises (JARROT, 1999).

Apesar de sua etiologia complexa, uma característica comum dos distúrbios epiléticos é uma atividade excitatória paroxística, a qual é capaz de produzir as características patológicas que são reconhecidas clinicamente como doença epilética (DI MAIO, 2014). Os mecanismos associados ao estado de hiperexcitabilidade são diversos e ainda não são completamente elucidados. Tradicionalmente, têm sido atribuídos a alterações sinápticas, caracterizadas pelo aumento da transmissão excitatória ou redução da transmissão inibitória, disfunções dos canais iônicos dependentes de voltagem ou mudança na concentração iônica extra ou intracelular em favor da despolarização do potencial de membrana. Recentemente, mostrou-se que o metabolismo também é um importante regulador da excitabilidade neuronal, evidenciado pela redução de crises epiléticas decorrentes do tratamento dietético cetogênico (BAZZIGALUPPI et al., 2017).

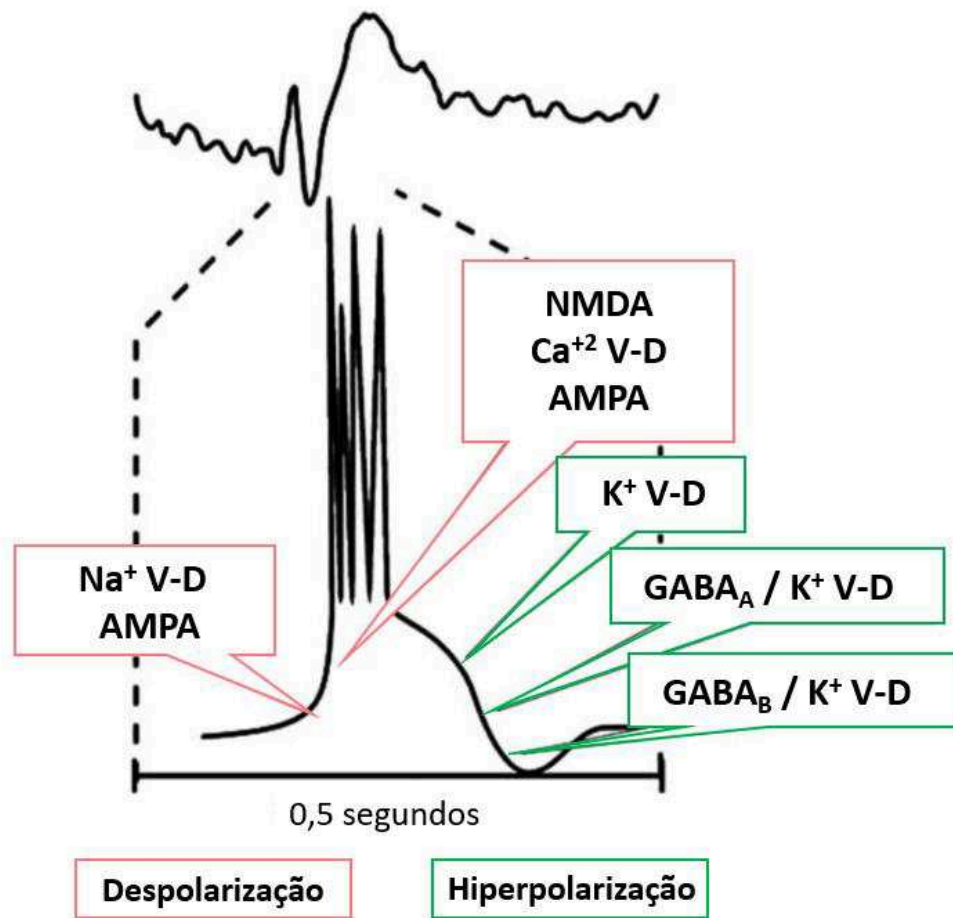
O ácido gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório no cérebro, tem um papel muito importante na epileptogênese e no tratamento da epilepsia. A redução ou perda da inibição GABAérgica, principalmente mediada pelo receptor GABA_A, pode aumentar a probabilidade da geração de potenciais pós-sinápticos excitatórios. Anormalidades na transmissão GABAérgica foram observadas em modelos animais genéticos e adquiridos de epilepsia bem como em tecido cerebral humano (HUBERFELD, BLAUWBLOMME, MILES, 2015; MCDONALD et al., 1991; TREIMAN, 2001). Por outro lado, níveis elevados de glutamato - o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central - estão envolvidos na iniciação e progressão da epilepsia. Essa elevação está associada à *upregulation* dos receptores de glutamato (AMPA, NMDA, cainato e receptores metabotrópicos acoplados à proteína G), elevação na concentração de glutamato extracelular e anormalidades nos

transportadores de glutamato que facilitam a recaptação após a liberação sináptica (BARKER-HALISKI; WHITE, 2015).

Os canais iônicos dependentes de voltagem, em particular canais de sódio, cálcio e potássio desempenham um papel fundamental na geração de descargas epiléticas. A ativação dos canais de Na^+ dependentes de voltagem representa um dos principais responsáveis pela rápida despolarização da membrana neuronal. O influxo de Na^+ na célula promove a despolarização da membrana, seguida da inativação rápida dos canais de Na^+ e ativação dos canais de K^+ , permitindo o efluxo desse íon e a consequente repolarização da membrana (ARMIJO et al., 2005; OLIVA; BERKOVIC; PETROU, 2012). Os canais de Ca^{+2} dependentes de voltagem desempenham papel fundamental nos processos funcionais do sistema nervoso. O aumento da concentração intracelular de Ca^{+2} na célula pré-sináptica promove a liberação de neurotransmissores, enquanto na célula pós-sináptica, o Ca^{+2} está associado à manutenção da despolarização no neurônio (WEIERGRÄBER; STEPHANI; KÖHLING, 2010). Mutações em genes que codificam as subunidades que compõem os canais iônicos produzem mudanças estruturais ou funcionais. As canalopatias, ou disfunções desses canais, foram identificadas como causas subjacentes de vários tipos de síndromes epiléticas (ARMIJO et al., 2005).

A despolarização paroxística, resultante da atividade elétrica anormal e sincrônica de um grupo de neurônios, é gerada principalmente pela ativação dos receptores glutamatérgicos AMPA e NMDA e dos canais de Na^+ e Ca^{+2} dependentes de voltagem. Os receptores NMDA são altamente permeáveis ao Ca^{+2} e tendem a permanecer abertos por mais tempo, contribuindo com um componente lento para o potencial de ação excitatório. A despolarização desloca o cátion Mg^{+2} que bloqueia o canal, permitindo o fluxo da corrente. O influxo de Ca^{+2} promove a abertura de canais catiônicos inespecíficos, o que leva à despolarização maciça. A despolarização paroxística é seguida de uma hiperpolarização, a qual também é produzida por uma combinação de eventos sinápticos, principalmente associadas à corrente de Cl^- mediada pelos receptores GABA_A e corrente de K^+ pelo receptor GABA_B , assim como efluxo de K^+ através de canais dependentes de voltagem (Figura 1). A repolarização também ocorre através da abertura de canais de Cl^- e K^+ sensíveis ao cálcio (KANDEL et al., 2014).

Figura 1 - Participação dos canais iônicos dependentes de voltagem e canais regulados por ligantes na despolarização paroxística e pico interictal.



Na⁺ V-D: Canal de sódio voltagem dependente; **Ca²⁺ V-D:** Canal de cálcio voltagem dependente; **K⁺ V-D:** Canal de potássio voltagem dependente.

Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Armijo et al. (2005).

Um número crescente de evidências experimentais sugere um grande envolvimento da inflamação na epileptogênese. A atividade convulsiva provoca liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas IL-1 β , IL-6, ciclooxigenase-2 (COX-2), prostaglandina E2 (PGE2) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) e ativa respostas imunes. Esses fenômenos têm sido amplamente relacionados a uma maior suscetibilidade cerebral à crise epilética, reorganização sináptica e morte neuronal (XU; MILLER; KOH, 2013).

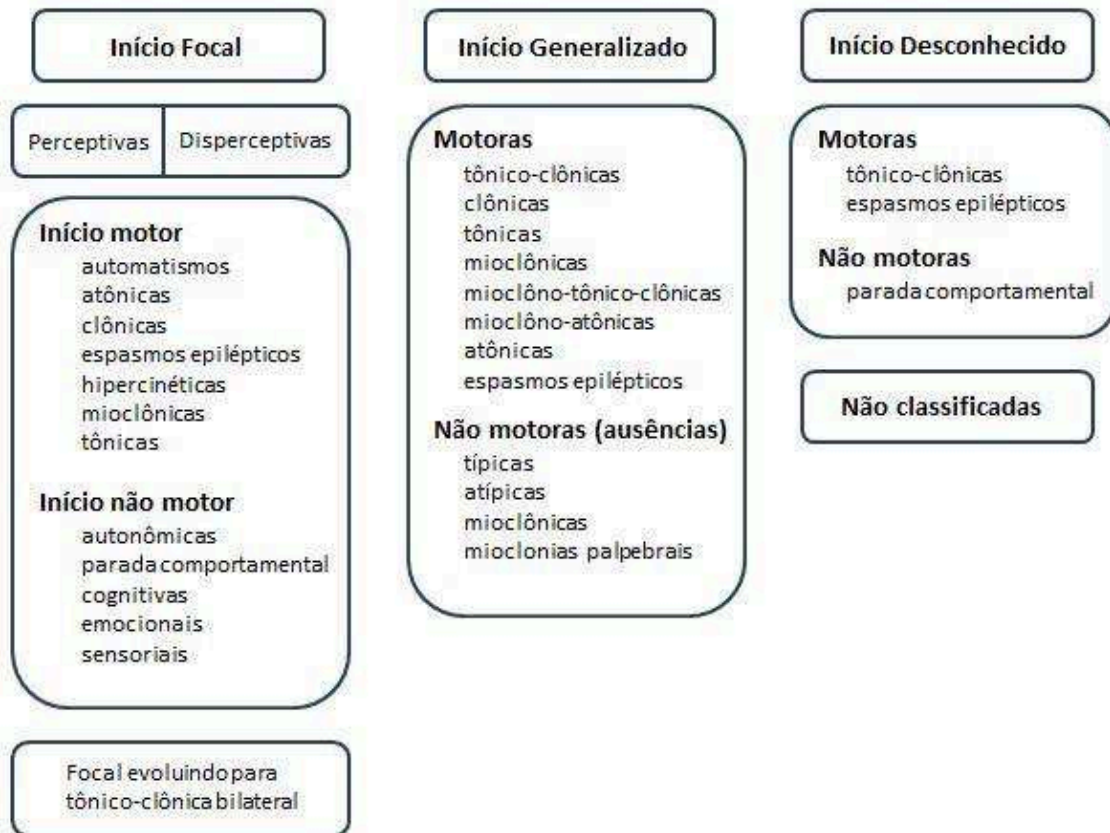
A etiologia da epilepsia pode ser classificada em quatro categorias principais: epilepsia idiopática, a qual possui origem predominantemente genética e não há anormalidade neuroanatômica ou neuropatológica grave; epilepsia sintomática, que possui causa adquirida ou genética, associada a anormalidades anatômicas ou patológicas; epilepsia provocada, quando há um fator sistêmico ou ambiental específico que leva às crises e; epilepsia criptogênica, a

qual possui caráter sintomático em que a causa não foi identificada (SHORVON, 2011). Scheffer et al. (2017) apresentam como principais grupos etiológicos: a etiologia estrutural, quando há uma anormalidade visível em neuroimagens, etiologias genéticas, infecciosas, metabólicas e imunes, além de causas desconhecidas.

As crises epiléticas podem ser classificadas em crises de início focal, generalizado ou de início desconhecido (FISHER et al., 2017). As crises de início focal são aquelas em que os achados semiológicos e eletroencefalográficos iniciais sugerem ativação de um grupo de neurônios limitado a uma parte de um hemisfério cerebral. Por outro lado, as crises generalizadas indicam o comprometimento, desde o princípio, de ambos os hemisférios cerebrais (FISHER et al., 2017).

As crises focais podem ser consideradas perceptivas ou disperceptivas, de acordo com o grau de percepção. Quando o paciente está consciente de si e do ambiente durante uma crise, mesmo que sem movimentos, a crise é considerada perceptiva. Se, durante qualquer momento da crise, a percepção for comprometida, é considerada como crise disperceptiva. Ainda, as crises também podem ser subgrupadas naquelas com sintomas e sinais motores e não motores (FISHER et al., 2017). O esquema com a classificação operacional para os tipos de crises epiléticas é apresentado na figura 2.

Figura 2 - Classificação operacional para os tipos de crises epilépticas.



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Fisher et al. (2017).

Essa classificação dos tipos de crises proposta pela ILAE em 2017 é operacional, baseada na prática clínica e na Classificação de 1981 (COMMISSION, 1981) estendida em 2010 (BERG et al., 2010). A nova classificação objetivou a revisão de alguns termos, inclusão de alguns tipos de crises não abordadas anteriormente e permitiu a classificação das crises mesmo quando o início for desconhecido ou não observado. Alguns termos foram descontinuados, como, por exemplo, as classificações simples e complexa para as crises focais. Pela nova classificação, as crises focais devem ser agrupadas de acordo com a percepção (perceptivas/isperceptivas), evitando que se façam correlações supondo que crises complexas sejam mais complicadas que as crises simples. Sendo assim, uma crise focal perceptiva corresponde ao termo prévio “crise parcial simples”. Uma crise com percepção comprometida corresponde àquela nomeada anteriormente como “crise parcial complexa” (FISHER et al., 2017).

Uma vez diagnosticada, a epilepsia não é necessariamente uma condição para a vida toda. Considera-se resolvida quando o paciente estiver isento de convulsões por, no mínimo, dez anos e sem medicamentos anticonvulsivos por, pelo menos, cinco anos. Ou, quando o

paciente atingiu determinada idade, no caso de síndromes epiléticas relacionadas à faixa etária (FISHER et al., 2014).

A base do tratamento para a epilepsia é a terapia farmacológica a fim de obter o controle de crises. A escolha do FAE é feita de acordo com o tipo de crise, eficácia e perfil de efeitos adversos e a monoterapia é, em geral, a primeira conduta. A monoterapia evita a interação medicamentosa e facilita a adesão do paciente ao tratamento. Ademais, não há evidências de benefícios significativos na adição de um segundo fármaco quando o primeiro não proporciona controle de crises (STEIN; KANNER, 2009).

Os FAEs podem ser classificados historicamente em três gerações. A primeira geração é constituída pelos fármacos desenvolvidos entre 1857 e 1958 e inclui o brometo de potássio, o fenobarbital e moléculas derivadas dos barbitúricos, como a fenitoína, a primidona, a trimetadiona e a etossuximida. A segunda geração contempla fármacos desenvolvidos entre 1960 e 1975, como a carbamazepina, o valproato e os benzodiazepínicos. Após 1980, são introduzidos FAEs da terceira geração, tendo como representantes a progabida, a gabapentina, a vigabatrina, a tiagabina, a lamotrigina e o topiramato (YACUBIAN; CONTRERAS-CAICEDO; RÍOS-POHL, 2014).

Baseado no conhecimento dos possíveis mecanismos fisiopatogênicos envolvidos nas crises epiléticas, a indústria farmacêutica tem trabalhado no desenvolvimento de novas moléculas nas últimas décadas. Os FAEs desenvolvidos atuam principalmente na redução dos mecanismos de hiperexcitabilidade mediados por neurotransmissores excitatórios em diversos tipos de receptores ou na potencialização GABAérgica. No entanto, em virtude do não esclarecimento pleno em relação aos mecanismos envolvidos na epileptogênese, constata-se que o desenvolvimento de novos FAEs é baseado ainda na casualidade e empirismo (YACUBIAN; CONTRERAS-CAICEDO; RÍOS-POHL, 2014). Tal fato pode explicar porque, mesmo com o desenvolvimento atual de diversas classes de FAEs, permanece uma parcela significativa da população com crises não controladas, enquadrando-se como epilepsias farmacorresistentes.

De acordo com Kwan e Brodie (2000), a epilepsia é controlada em 47% dos pacientes com a primeira medicação antiepilética. Na tentativa com um segundo fármaco, 13% dos pacientes conquistam o controle de crises. A partir de então, as estatísticas se reduzem bastante, com cerca de 4% dos pacientes adquirindo o controle de crises com fármacos adicionais (3% em politerapia, e 1% na tentativa com o terceiro FAE). Desta forma, em torno de 70% dos pacientes com epilepsia consegue alcançar um controle de crises satisfatório com o uso dos

FAEs adequados. Apesar do bom prognóstico, cerca de um terço dos pacientes permanecem com crises refratárias durante a terapia farmacológica (GOLYALA; KWAN, 2017).

3.1.1 Epilepsia Farmacorresistente

A epilepsia farmacorresistente, também chamada de epilepsia de difícil controle ou epilepsia refratária, pode ser definida como a não responsividade do paciente a dois esquemas terapêuticos com FAEs, adequadamente escolhidos e bem tolerados, que podem ser utilizados em mono ou politerapia, para obter um controle de crises de forma sustentada (KWAN et al., 2010). O tempo necessário para se considerar que houve um controle de crises persistente e sustentado é variável e depende da frequência de crises do paciente no período que antecede o tratamento. Por exemplo, pacientes que possuem crises diárias conseguem avaliar o controle de crises em um período mais curto do que aqueles que possuem uma crise por ano. O período mais longo isento de crises no pré-tratamento pode ser usado para se determinar o período de tempo significativo sem crises no pós-tratamento. Estima-se como significativo, após o tratamento, um período sem crises três vezes maior do que o período registrado no pré-tratamento ou um intervalo de doze meses sem crises (NAIR, 2016).

A epilepsia não controlada provoca efeitos deletérios substanciais sobre a saúde e qualidade de vida do paciente. Está associada ao aumento de comorbidades físicas e psicológicas e ao aumento do risco de morte súbita inesperada em epilepsia, além de representar uma sobrecarga sobre os indivíduos, família, cuidadores e sociedade (GOLYALA; KWAN, 2017; KWAN; BRODIE, 2000). Pacientes com epilepsias farmacorresistentes geralmente continuam a receber a terapia medicamentosa. As combinações de FAEs podem auxiliar na redução da severidade e frequência das crises, no entanto, efeitos adversos como a toxicidade do medicamento, comprometimento cognitivo, sedação e anormalidades no metabolismo mineral ósseo podem prejudicar ainda mais a qualidade de vida do paciente (CASCINO, 2008).

A identificação precoce da epilepsia farmacorresistente se faz necessária para que outras opções de tratamento sejam avaliadas, como a cirurgia, a estimulação vagal ou as terapias dietéticas. E, dessa forma, minimizar os impactos negativos financeiros, psicológicos e patofisiológicos de tratamentos sem sucesso. Conforme Kwan e Brodie (2000), pacientes com epilepsias farmacorresistentes podem compartilhar algumas características. Esses pacientes são mais propensos a ter anormalidades cerebrais estruturais subjacentes, sendo que uma proporção maior de pacientes com epilepsia sintomática ou criptogênica permaneceu com crises durante o tratamento com FAEs do que pacientes com epilepsia idiopática (40% versus 26%, $p = 0,004$;

risco relativo = 1,5; IC 95%: 1,1 - 2,1). O número de crises previamente ao tratamento também pode ser um preditor. A epilepsia permaneceu não controlada em 94 dos 185 pacientes (51%) que relataram ter mais de 20 convulsões antes do início da terapia, em comparação com 98 dos 340 pacientes (29%) que tiveram 20 convulsões ou menos ($p < 0,001$; risco relativo = 1,8; IC 95%: 1,4 - 2,2). Além disso, uma resposta inadequada quando o primeiro FAE é prescrito parece estar associada ao desfecho negativo no controle de crises. Apenas 79 (32%) dos 248 pacientes que não obtiveram sucesso no tratamento com o primeiro FAE ficaram livres de crises posteriormente ($P < 0,001$) (KWAN; BRODIE, 2000).

Entre os últimos 30 e 40 anos, a indústria farmacêutica teve um grande avanço com relação aos tratamentos para epilepsia, com mais de 20 novos fármacos antiepilépticos sendo desenvolvidos e lançados no mercado. Contudo, isso não representou uma diminuição substancial na proporção de pacientes com crises não controladas (MARTIN-MC-GILL et al., 2017). Sendo assim, é importante avaliar outras opções de tratamento, que possam melhorar a qualidade de vida e possibilitar o controle de crises dessa parcela significativa de pacientes.

Os pacientes com epilepsias farmacorresistentes e não candidatos à cirurgia de epilepsia têm outras opções terapêuticas não farmacológicas, incluindo a neuromodulação pela estimulação do nervo vago e o tratamento dietoterápico da epilepsia, que consiste na indicação da DC (LÓPEZ GONZÁLEZ et al., 2015; NAIR, 2016).

3.2 DIETA CETOGÊNICA

3.2.1 História e Origem

O jejum foi relatado há muito tempo, desde pelo menos 500 anos antes de Cristo, como uma estratégia para reduzir a frequência de convulsões. Na época de Hipócrates, a abstinência completa de alimentos e bebidas era a conduta para “curar” a epilepsia. Posteriormente, na Bíblia, Jesus cura um garoto epilético através da prática da oração e do jejum (WHELESS, 2004).

O primeiro relato científico do uso do jejum como tratamento para epilepsia foi registrado por dois médicos franceses Guelpa e Marie, em 1911. Eles trataram 20 crianças e adultos com epilepsia e relataram que as convulsões foram menos severas durante o tratamento, mas maiores dados não foram fornecidos (WHELESS, 2004).

Anos mais tarde, em 1921, Wilder, enquanto trabalhava com dietas ricas em gorduras para o tratamento do diabetes *mellitus*, foi o primeiro a sugerir seu uso no tratamento da

epilepsia. Wilder propôs que o efeito de redução de crises epiléticas advindo com o jejum era causado por um estado de cetose. A fim de imitar essa condição, ele desenvolveu uma dieta rica em gordura e com baixo teor de carboidratos para reproduzir o estado metabólico do jejum. Foi o início da chamada dieta cetogênica clássica, tipicamente com uma proporção de 4:1 de gordura (em gramas) para proteínas e carboidratos combinados, para pessoas com epilepsias farmacorresistentes (SCHOELER; CROSS, 2016).

Nas décadas de 1920 e 1930, não havia medicamentos anticonvulsivantes disponíveis, além do fenobarbital e brometos, para o tratamento da epilepsia em crianças ou adultos. Sendo assim, ao longo desses anos a DC foi amplamente utilizada (KOSSOF; WANG, 2013). No entanto, quando Merritt e Putnam descobriram a difenil-hidantoína (fenitoína) em 1938, a atenção dos médicos e pesquisadores foi desviada do mecanismo de ação e eficácia da DC para a análise de novos FAEs. A DC perdeu o foco e caiu em desuso, uma vez que os medicamentos eram mais fáceis de administrar, possuíam maiores perspectivas quanto ao efeito terapêutico e novos compostos químicos estavam sempre sendo descobertos (WHELESS, 2004).

O uso da DC diminuiu cada vez mais, enquanto a indústria farmacêutica crescia e novos fármacos eram lançados. Somente em outubro de 1994, com a exibição de um programa de televisão na rede americana é que o tratamento dietético voltou a receber atenção. O programa contou a história do menino Charlie, um garoto de dois anos de idade com crises tônico-clônicas, tônica generalizada e mioclônica refratárias tratado no Hospital *Johns Hopkins*, em Baltimore. Através da terapia com a DC, Charlie conquistou o controle de crises e progressos no seu desenvolvimento. Nesse mesmo ano, o pai de Charlie fundou a *Charlie Foundation*, com o objetivo de compartilhar sua história e proporcionar informações sobre o tratamento dietoterápico (WHELESS, 2004). O interesse pela dieta foi reacendido nos Estados Unidos a partir de então, e em torno de três ou quatro anos depois, no mundo todo (KOSSOF; WANG, 2013). Em 1997, Jim Abrahams, o pai de Charlie, dirigiu o filme "*First Do No Harm*", estrelado por Meryl Streep, sobre a luta de Charlie contra a epilepsia. E em 2004, Emma Williams, começou a *Matthew's Friends Charity* em homenagem a seu filho, para oferecer suporte para tratamentos dietéticos para a epilepsia e compartilhar a história do tratamento e progresso de Matthew com a DC (SAMPAIO, 2016).

Recentemente, a DC tem recebido cada vez mais atenção de pesquisadores, principalmente devido ao insucesso no tratamento de pacientes com epilepsias farmacorresistentes. Houve um aumento acentuado no número de artigos científicos sobre a DC e estudos clínicos estabeleceram a dieta como um tratamento eficaz para a epilepsia (SAMPAIO, 2016).

3.2.2 Composição e Variações

Dieta cetogênica é um termo geral para uma série de dietas que têm como característica quantidades elevadas de gorduras, quantidades adequadas de proteína e um baixo teor de carboidratos.

Originalmente, na dieta cetogênica clássica (DCC), as calorias e os líquidos geralmente são restritos a 85-90% das necessidades diárias estimadas (KOSSOF et al., 2009). No entanto, as evidências, tanto para necessidade de restrição de líquidos quanto calórica, são escassas e muitos centros já não seguem esse protocolo (KOSSOF; WANG, 2013). O mesmo ocorre para o período de jejum inicial. Tipicamente, a DCC é iniciada em hospital após um período de jejum de 24 a 48 horas, embora, atualmente, já se tenha mostrado que o período de jejum não é necessário para a eficácia da dieta. A iniciação gradual do tratamento dietético, sem jejum, apresenta resultados similares quanto à taxa de redução de crises e resulta ainda em menores efeitos adversos e, conseqüentemente, maior tolerabilidade (BERGQVIST et al., 2005).

A prescrição dietética inclui uma proporção de gordura (em gramas) para carboidratos e proteína combinados, de 4:1, ou seja, fornece 90% do total de calorias provenientes de gorduras e 10% de carboidratos e proteínas (aproximadamente 4% de carboidratos e 6% de proteínas). Proporções mais baixas, 3:1 ou 2:1, podem ser utilizadas, principalmente para lactentes, adolescentes ou pacientes em que uma proporção maior de proteínas e carboidratos é desejada devido à tolerabilidade ou efeitos colaterais (KOSSOF; WANG, 2013). Os alimentos fornecidos incluem frequentemente manteiga, creme de leite, óleos, maionese, peixe, frango e carnes. A suplementação de vitaminas e minerais se faz necessária devido à característica restritiva da dieta em relação a alguns grupos alimentares (frutas, legumes, verduras e laticínios). Suplemento com cálcio e vitamina D são geralmente indicados (KOSSOF; WANG, 2013).

A maior desvantagem da DCC é a restrição severa de carboidratos (cerca de 4% do valor energético total), o que dificulta a adesão dos pacientes. Na tentativa de tornar a dieta mais palatável, em 1971, Huttenlocher e colaboradores introduziram os triglicerídeos de cadeia média (TCM). Os TCM são mais cetogênicos por caloria que os ácidos graxos de cadeia longa, além disso, são absorvidos de forma mais eficiente e transportados diretamente para o fígado. Sendo assim, menos gordura seria necessária e a dieta poderia ser adaptada permitindo maior quantidade de proteínas e carboidratos (KOSSOF et al., 2009).

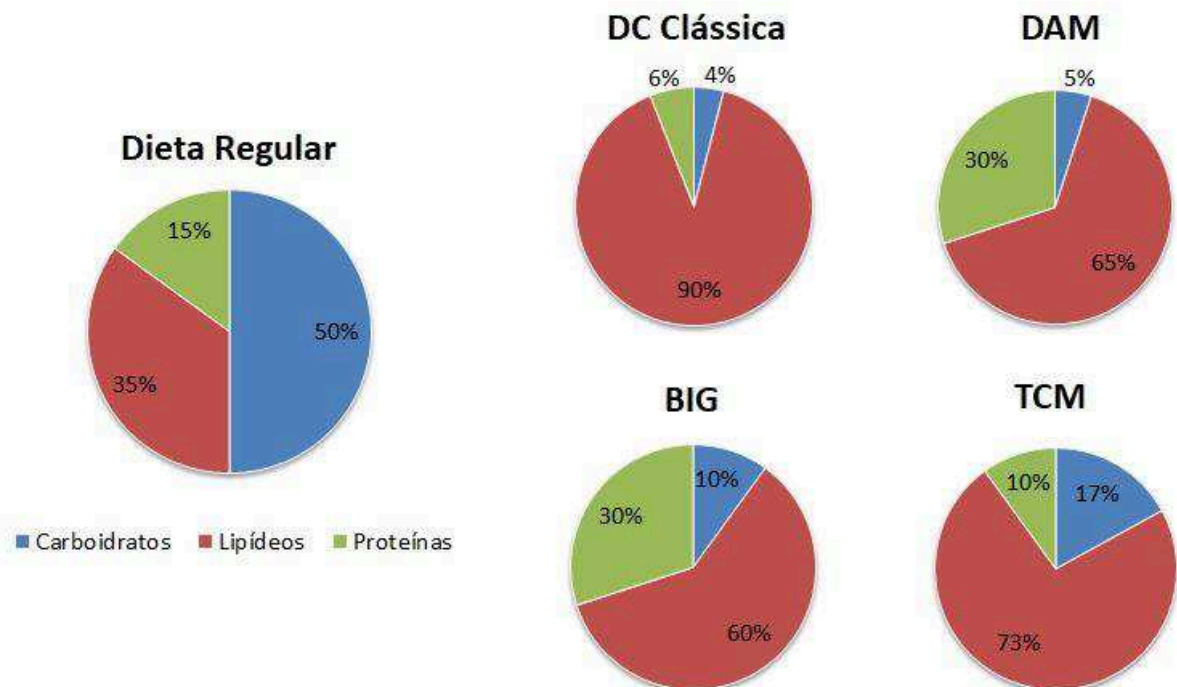
A dieta cetogênica com TCM, tradicionalmente, compreende 60% de energia proveniente de triglicerídeos de cadeia média. Este nível de TCM pode não ser tolerado por

alguns pacientes e causar desconforto gastrointestinal, cólicas, diarreia ou vômitos. Por esse motivo, na prática, é mais comum usar proporções menores de TCM (40% a 50%) associada a fontes de ácidos graxos de cadeia longa, buscando o melhor equilíbrio entre tolerância gastrointestinal e obtenção de cetose adequada (KOSSOF et al., 2009).

Mais recentemente, variações menos restritivas da DC para o tratamento da epilepsia foram desenvolvidas: a dieta de Baixo Índice Glicêmico (BIG) e a Dieta Atkins Modificada (DAM) (KOSSOF et al., 2009). Ambas requerem a ingestão entre 60% e 70% de lipídios - um nível bem mais baixo em comparação aos 90% na DCC - enquanto o restante da dieta é composto por 20% a 30% de proteínas e 6% a 10% de carboidratos (COPPOLA et al., 2011). Essas dietas, em geral, são iniciadas ambulatoriamente, sem internação hospitalar, o que amplia muito o espectro de centros que podem oferecer a dietoterapia a seus pacientes, principalmente em países em desenvolvimento (KOSSOF et al., 2015). Além disso, não exigem pesagem precisa das porções de alimentos, facilitando a adesão dos pacientes (KOSSOF et al., 2009).

A figura 3 resume a composição dos principais tipos de DC.

Figura 3 - Composição de macronutrientes de uma dieta regular e dos principais tipos de dietas cetogênicas.



DC: Dieta Cetogênica; **DAM:** Dieta Atkins Modificada, **BIG:** Baixo Índice Glicêmico, **TCM:** Triglicerídeos de Cadeia Média.

Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Cervenka e Kossof (2013); Schoeler e Cross, (2016).

A dieta BIG, uma das variações mais atuais da DC, foi estabelecida em 2005, no *Massachusetts General Hospital*. Trata-se de uma das composições mais liberais quanto à quantidade de carboidratos permitidos. Os pacientes na dieta BIG podem consumir entre 40 e 60 gramas de carboidrato ao dia, porém deve ser regulado o tipo de carboidrato oferecido, favorecendo aqueles que provoquem mudanças relativamente pequenas na glicemia (em geral, aqueles com índice glicêmico menor que 50). Uma das hipóteses sobre o mecanismo de ação subjacente da dieta BIG é a estabilidade da glicemia em vez de altos níveis séricos de corpos cetônicos (REZAEI et al., 2018).

Ambas as dietas, a DAM e a dieta BIG, contribuíram para aumentar a viabilidade da dietoterapia aplicada à epilepsia e parecem ter possibilitado o seu uso mais amplo, tanto em crianças quanto para adultos e adolescentes (KOSSOF et al., 2013). A DAM é o foco dessa pesquisa e será tratada com mais detalhes a seguir.

3.2.2.1 Dieta Atkins Modificada

A dieta Atkins foi desenvolvida nos Estados Unidos, em 1972, por Robert C. Atkins, com a finalidade de perda de peso. De forma geral, a dieta é baseada em uma maior ingestão de gorduras e proteínas e na restrição de carboidratos. Na DAM a chamada "fase de indução" da dieta original - a qual limita os carboidratos - é mantida indefinidamente e a ingestão de gorduras é encorajada (não apenas permitida). Além disso, o foco da dieta passa a ser o controle da frequência de crises nas epilepsias farmacorresistentes e não mais a perda de peso exclusivamente (KOSSOF et al., 2013; SHARMA; JAIN, 2014).

A DAM começou a ser utilizada para o tratamento da epilepsia no Hospital *Johns Hopkins* em 2003, seguindo o relato de uma mãe que iniciou sua filha na dieta Atkins sozinha, enquanto esperava o início da DC. Foi observada uma redução expressiva na frequência de crises - após três dias de dieta, suas 80 convulsões por dia pararam e não retornaram por três anos no seguimento do tratamento dietético (KOSSOF et al., 2013; SAMPAIO, 2016).

Trata-se de uma opção terapêutica menos restritiva e mais palatável, que pode ser indicada em pacientes com baixa tolerância à DCC e para aqueles que não necessitam de cetose elevada. A proporção de gorduras para carboidratos mais proteínas na DAM corresponde a aproximadamente 1:1 a 2:1, enquanto na DCC corresponde a 4:1 ou 3:1. Além disso, a DAM pode ser utilizada como introdução de um protocolo cetogênico, uma vez que é menos restritiva, com quantidades maiores de proteínas e carboidratos, sem restrições de líquidos e calorias

(INUZUKA-NAKAHARADA, 2008). A DAM tem sido cada vez mais usada para pacientes adultos devido à praticidade e tolerabilidade (SAMPAIO, 2016).

A quantidade ideal de carboidrato permitido na DAM ainda não está estabelecida (SHARMA; JAIN, 2014). Kossoff et al. (2007) realizaram um estudo prospectivo randomizado e crossover para determinar a quantidade de carboidrato ideal a ser permitido na DAM para manter o controle de crises. Durante três meses, grupos de crianças limitaram os carboidratos em 10 gramas (n=10, idade média de 7,5 anos (4,0 - 15,0)) ou 20 gramas (n=10, idade média de 9,8 anos (3,0 - 16,0)) e depois trocaram para a quantidade oposta. Os resultados apontaram um controle de crises melhor para as crianças que começaram com 10 gramas de carboidratos por dia em três meses (60% versus 10%, p=0,03), mas uma tolerabilidade maior quando o limite era de 20 gramas ao dia (82%). Parece que um limite inicial de carboidratos de 10 gramas por dia com um aumento planejado para 20 gramas por dia após três meses seja o ideal. Na prática, limita-se em 10 gramas de carboidratos ao dia para crianças, 15 gramas/dia para adolescentes e 20 gramas/dia para adultos (KOSSOFF et al., 2013). Não há especificações sobre quais tipos de carboidratos são consumidos, ao contrário da dieta BIG, que acompanha os índices glicêmicos de carboidratos; no entanto, carboidratos com índices glicêmicos mais baixos (por exemplo, grãos integrais) geralmente permitem que quantidades maiores sejam consumidas (KOSSOFF et al., 2013).

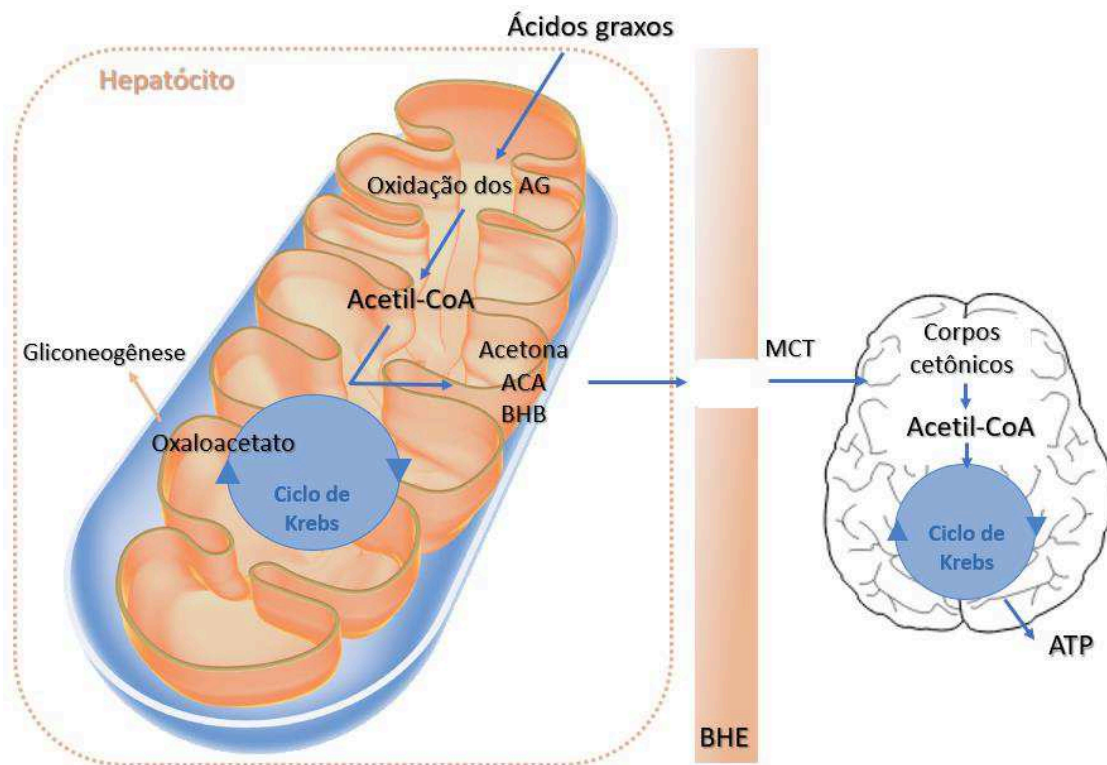
3.2.3 Mecanismo de Ação e Potencial Terapêutico

O tratamento dietoterápico cetogênico visa mimetizar o perfil metabólico do jejum, com a redução da concentração de glicose no sangue e o aumento da concentração de corpos cetônicos.

Sob condições dietéticas normais, a glicose é a principal fonte de energia para o tecido neural. Porém, durante o jejum prolongado, em virtude do aumento da lipólise e da oxidação de ácidos graxos como fonte energética, existe aumento da disponibilidade de corpos cetônicos, os quais são também utilizados como fonte de energia pelas células neurais para que glicose seja poupada para os tecidos dependentes dela (por exemplo, as hemácias). Os ácidos graxos ingeridos são metabolizados nas mitocôndrias do fígado, produzindo níveis elevados de acetil-CoA, que excede a capacidade de ser oxidado no ciclo de Krebs, pela redução da disponibilidade de oxaloacetato, o qual, devido à privação de glicose, é redirecionado para gliconeogênese. O excesso de acetil-CoA sofre a ação de enzimas (tiolases) e é convertido em acetoacetato e, posteriormente, para acetona e beta-hidroxibutirato (MCNALLY; HARTMAN,

2012). Os corpos cetônicos são lançados na circulação sanguínea e absorvidos por vários órgãos, inclusive atravessando a barreira hematoencefálica e chegando ao cérebro através dos transportadores de ácido monocarboxílico. Nas mitocôndrias de neurônios e células da glia, os corpos cetônicos são convertidos a acetil-CoA, a qual pode entrar no ciclo de Krebs para geração de energia, produzindo NADH e ATP (figura 4) (YOUNGSON; MORRIS; BALLARD, 2017).

Figura 4 - Produção de corpos cetônicos.



AG: ácidos graxos; **ACA:** acetoacetato; **BHB:** beta-hidroxibutirato; **BHE:** barreira hematoencefálica; **MCT:** transportador de ácido monocarboxílico.

Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de McNally e Hartman (2012).

Sendo assim, o jejum prolongado, ou a privação de carboidratos, induz a geração de corpos cetônicos, que podem estar relacionados ao mecanismo de ação terapêutico da dieta. Apesar do uso mais abrangente da DC para tratar a epilepsia atualmente, os mecanismos subjacentes à sua eficácia necessitam ser melhor elucidados (AUGUSTIN et al., 2018). Mesmo com o aumento considerável de pesquisas, esclarecer o mecanismo de ação da dieta é complicado, tanto pela extrema variabilidade de causas das epilepsias, bem como devido às diversas alterações metabólicas induzidas pela dieta (YOUNGSON; MORRIS; BALLARD, 2017). Além disso, muitas evidências dos mecanismos relativos aos efeitos da DC sobre o

funcionamento cerebral são provenientes de estudos experimentais com animais em modelos induzidos de epilepsia. E a extrapolação das descobertas em modelos animais para seres humanos é complicada pela enorme variabilidade interindividual nas causas subjacentes da epilepsia (YOUNGSON; MORRIS; BALLARD, 2017). Ainda, pesquisas que objetivam explicar as mudanças moleculares induzidas pela DC, muitas vezes, acabam fornecendo novos mecanismos potencialmente redutores de crises em vez de apoiar ou refutar hipóteses existentes (KOPPEL; SWERDLOW, 2018).

Um dos potenciais mecanismos de ação das dietas cetogênicas está relacionado a mudanças nas quantidades de neurotransmissores excitatórios e inibitórios, assim como alterações que influenciam a polaridade da membrana neuronal. O glutamato pode ser sintetizado a partir do α -cetogluturato, um intermediário do ciclo de Krebs. O glutamato pode, então, ser convertido no principal neurotransmissor inibitório, o ácido gama-aminobutírico (GABA), pela ação da glutamato descarboxilase, ou ser transaminado para aspartato em uma reação que requer oxaloacetato (LIMA; SAMPAIO; DAMASCENO, 2015). Como este composto do ciclo de Krebs é necessário para geração de energia, uma maior quantidade de glutamato é convertida em GABA. Estudos experimentais demonstraram a redução na concentração de aspartato em uma cultura de astrócitos após uma hora de exposição a acetoacetato ou β -hidroxibutirato (YUDKOFF et al., 1997) e aumento na concentração de GABA em ratos expostos a esses corpos cetônicos (CALDERÓN et al., 2017; ERENCISKA et al., 1996). O aumento significativo na concentração de GABA também foi observado em estudos clínicos em pacientes com epilepsia em uso da DC, no líquido cefalorraquidiano (DAHLIN et al., 2005) e através de espectroscopia por ressonância magnética (WANG et al., 2003). Yudkoff e colaboradores (2008) sugerem que o estado de cetose aumenta a conversão do glutamato em glutamina nos astrócitos, a qual é absorvida pelos neurônios e convertida, eventualmente, em GABA (preferencialmente sobre o aspartato), aumentando a inibição neuronal. O GABA desempenha um papel fundamental na gênese e disseminação da atividade convulsiva e uma das hipóteses associadas à supressão das crises epiléticas observada durante a DC é a modulação do sistema GABAérgico (CALDERÓN et al., 2017). Além disso, o estado de cetose pode provocar o aumento do neurotransmissor neuropeptídeo Y (NPY), o qual também é inibitório, podendo ter efeitos antiepiléticos (YOUNGSON; MORRIS; BALLARD, 2017).

Os corpos cetônicos podem atuar na supressão da neurotransmissão glutamatérgica mediada pelos transportadores vesiculares de glutamato (VGLUT). Os transportadores VGLUT são responsáveis pelo preenchimento de vesículas pré-sinápticas com glutamato de forma

dependente do ânion Cl^- . Quando os corpos cetônicos estão presentes, principalmente o acetoacetato, a dependência de Cl^- de VGLUTs é modificada e maiores concentrações de Cl^- são necessárias para manter a atividade de transporte. A regulação alostérica de VGLUTs por Cl^- pode influenciar o armazenamento vesicular e a subsequente liberação de glutamato, levando a uma redução da neurotransmissão excitatória (JUGE et al., 2010).

A modulação dos níveis de monoaminas biogênicas pode ser um mecanismo possível para explicar os efeitos antiepilépticos da DC. A adenosina é um potente neuromodulador inibitório presente ao longo do espaço extracelular do sistema nervoso central. Há evidências de que o metabolismo cetogênico aumenta a concentração de adenosina na sinapse e promove a ativação de receptores A_1 , os quais desempenham um papel anticonvulsivante através da ação combinada de inibição pré-sináptica de terminais glutamatérgicos e hiperpolarização pós-sináptica via canais de potássio (MASINO et al., 2009). A ação antiepiléptica da DC também pode estar associada a um aprimoramento da sinalização noradrenérgica no cérebro. Alguns modelos animais têm demonstrado aumento na concentração de norepinefrina no hipocampo de ratos alimentados com a DC (WEINSHENKER, 2008), sendo esta capaz de exercer uma possível ação anticonvulsivante (BOUGH; RHO, 2007).

A evidência de que um nível baixo ou estável de glicose reduz a suscetibilidade a crises epiléticas tem sido demonstrada em estudos clínicos e experimentais. O tratamento com baixo índice glicêmico pode ser eficaz na redução de crises sem produzir cetose (KARIMZADEH et al., 2014; MUZYKEWICZ et al., 2009), enquanto níveis aumentados de glicose podem precipitar as convulsões (MASINO et al., 2011). O impacto da estabilização dos níveis de glicose também foi observado experimentalmente. Estudos sugerem que as crises epiléticas podem ser variáveis com os níveis de glicose, sendo que altas concentrações de glicose estão associadas a efeitos pró-convulsivantes (MEIDENBAUER; ROBERTS, 2014; SCHWECHTER et al., 2003) e um nível baixo ou estável de glicose pode ser necessário para revelar os efeitos anticonvulsivantes de uma DC (KAWAMURA et al., 2014).

A menor disponibilidade de glicose como fonte energética cerebral ativa os canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}). Esses canais atuam como sensores metabólicos na membrana neuronal e influenciam a excitabilidade da membrana celular de acordo com os níveis flutuantes de ADP e ATP. Com a glicose limitada, canais de K_{ATP} abrem-se, provocando a hiperpolarização da célula à medida que as concentrações de ATP intracelular caem (BOUGH; RHO, 2007).

Os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) parecem contribuir para o efeito do tratamento dietoterápico. Elevações nos níveis de PUFAs, como o ácido araquidônico (AA) e

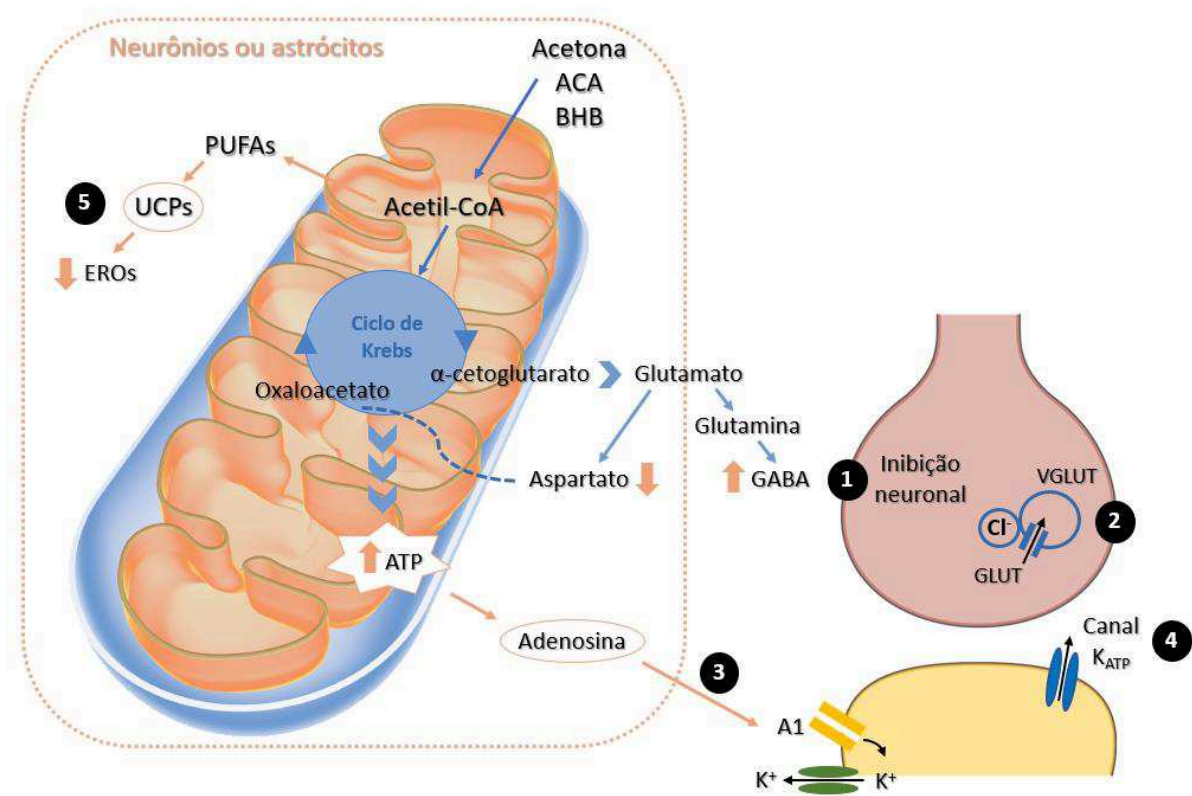
docosa-hexaenóico (DHA), induzidas pela DC, podem atuar diretamente limitando a excitabilidade neuronal. Os PUFAs podem atuar sobre canais iônicos, sendo que ácidos graxos ômega-3 (ω -3) podem inibir os canais iônicos de Na^+ e Ca^{2+} dependentes de voltagem, necessários para a excitação neuronal (BOUGH; RHO, 2007).

Os PUFAs também atuam indiretamente para minimizar a neurodegeneração. É sabido que, em situações de dano neural, o DHA pode ser metabolizado e produzir compostos denominados lipoxinas. A neuroprotectina D-1 (NPD1) é uma lipoxina derivada do DHA responsável por inibir a morte celular (apoptose) por ativar a transcrição de enzimas envolvidas com a sobrevivência celular (Bcl-2, Bcl-xL) (ASATRYAN; BAZAN, 2017; BAZAN, 2013). Além disso, pela ativação de fatores de transcrição, como o PPAR α , os PUFAs aumentam a expressão de proteínas desacopladoras (UCPs). A ativação de UCPs está associada aos efeitos antioxidantes da DC, por diminuir o potencial de membrana mitocondrial e, como resultado, reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (BOUGH; RHO, 2007). O estudo de Sullivan et al. (2004) demonstrou que a DC provoca um aumento na expressão e atividade de UCPs no hipocampo e exibe uma redução significativa na geração de EROs nas mitocôndrias.

Ainda, a DC pode aumentar os níveis e a atividade da glutathiona peroxidase no hipocampo, estimular a biogênese mitocondrial e o aumento das concentrações cerebrais de ATP e fosfocreatina, sugerindo aumento da eficiência metabólica (MAALOUF; RHO; MATTSON, 2009). A terapia com a DC aumenta a função mitocondrial, aumenta a inibição e reduz a probabilidade de que a excitabilidade neuronal atinja um limiar crítico que induza uma crise epiléptica (MASINO; RHO, 2018).

Os possíveis mecanismos antiepilépticos associados ao tratamento cetogênico foram resumidos na figura 5.

Figura 5 - Possíveis mecanismos de ação associados ao efeito antiepilético da dieta cetogênica.



1- Inibição neuronal pelo aumento da síntese de GABA devido alteração no ciclo glutamato-glutamina (aumento da conversão do glutamato em glutamina, preferencialmente sobre o aspartato); **2-** Redução da liberação de glutamato pela inibição de VGLUT; **3-** Aumento da concentração de adenosina (ou demais monoaminas biogênicas) e consequente ativação do receptor A1; **4-** Ativação dos canais de K_{ATP} e hiperpolarização neuronal; **5-** Diminuição de EROs pela ativação de UCPs. GLUT: Glutamato; VGLUT: Transportador vesicular de glutamato; A1: Receptor de adenosina; PUFAs: *Polyunsaturated Fatty Acids*; UCPs: Proteínas desacopladoras; EROs: Espécies reativas de oxigênio.

Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de McNally e Hartman (2012) e Youngson, Morris e Ballard (2017).

Interessante destacar que, assim como descrito por Kossoff et al. (2008), a cetose parece não estar relacionada com a eficácia da dieta, ou seja, o nível de cetose não está correlacionado com o nível de inibição de crises. Um estudo recente, em modelo animal, mostrou controle de crises mesmo na ausência de cetose. Foram utilizadas estratégias nutricionais que envolvem uma dieta combinada entre aminoácidos específicos, carboidratos de baixo índice glicêmico, ácidos graxos de cadeia média e poli-insaturados, com uma relação baixa entre a proporção de gorduras para carboidratos mais proteínas (DALLÉRAC et al., 2017). Essas descobertas podem ter relevância para as teorias sobre o mecanismo de ação da dieta na redução de crises, desafiando a visão de que os corpos cetônicos sozinhos desempenham esse papel e indicando a importância de outros componentes da dieta (AUGUSTIN et al., 2018). Proponentes desta

teoria argumentam que são níveis reduzidos de glicose, e não níveis elevados de cetonas, que são os responsáveis pela eficácia da DC no tratamento da epilepsia (DALLÉRAC et al., 2017; SMITH et al., 2011). Sendo assim, parece que o efeito antiepiléptico da DC está mais relacionado às adaptações metabólicas advindas com a geração dos corpos cetônicos, ao invés de um efeito direto da cetose propriamente dita (BOUGH; RHO, 2007).

Em adultos, os estudos mostram uma taxa de eficiência da dieta semelhante à obtida com pacientes pediátricos (SCHOELER; CROSS, 2016). Uma recente meta-análise mostrou que a DC é uma terapia eficaz para a epilepsia farmacorresistente em adultos. A análise compreendeu 16 estudos não randomizados, com amostra variável entre 4 e 106 adultos e tempo de tratamento de 3 até 60 meses em uso da DC ou DAM, principalmente. Dos 338 participantes que iniciaram a DC, 209 continuaram o tratamento. Os dados mostram que 13% ($r = 0,13$; IC 95% = 0,01-0,25; $p < 0,05$) dos pacientes tornaram-se livre de crises, 53% ($r = 0,53$; IC 95% = 0,42-0,63; $p < 0,05$) obtiveram redução igual ou superior a 50%, e 27% ($r = 0,27$; IC 95% = 0,18-0,35; $p < 0,05$) tiveram uma redução menor que 50% do número de crises (LIU et al., 2018).

Klein, Tyrlikova e Mathews (2014) revisaram o tratamento dietético de 132 pacientes adultos incluídos em 10 estudos não randomizados (5 estudos com pacientes em DAM e 5 em DC) com um tamanho amostral variável entre 7 e 30 participantes. Foi verificado que 32% daqueles que usaram a DC e 29% daqueles que usaram a DAM obtiveram redução maior que 50% do número crises em um período que variou de 3 a 24 meses. Destes, 9% e 5%, respectivamente, alcançaram redução de crises igual ou superior a 90%.

Uma meta-análise com 12 estudos incluídos, e um total de 270 pacientes adultos avaliados, mostrou que as taxas de eficácia (r) da DC na epilepsia refratária variaram de 13% a 70%, com uma média de 42% ($r = 0,42$; IC 95% = 0,32-0,53; $p < 0,05$). A taxa de eficácia da DCC foi de 52% ($r = 0,52$; IC 95% = 0,40-0,64; $p < 0,05$), enquanto que da DAM foi 34% ($r = 0,34$; IC 95% = 0,19-0,49; $p < 0,05$) (YE et al., 2015). O estudo de Cervenka et al. (2016a) parece corroborar esses resultados, dos 139 participantes adultos que fizeram a terapia com a DC, 41% (57 de 139) responderam à terapia, com redução na frequência de crises superior a 50%, e 27% (37 de 139) tornaram-se isentos de crises epiléticas.

Em um ensaio clínico randomizado com pacientes com epilepsia seguindo a DAM por três meses foi observada uma redução significativa na frequência de crises no grupo dieta ($n = 37$) em comparação ao grupo controle ($n = 38$), o qual foi orientado a seguir a dieta habitual. No entanto, apenas um benefício moderado foi significativo, com redução de crises entre 25% e 50% entre aqueles que completaram a intervenção (24 pacientes em dieta e 32 controles). O

risco relativo (RR) para adquirir redução de crises superior a 25% foi de 2,43 (IC 95% = 0,94-6,28; $p = 0,06$). Esse estudo foi composto unicamente por pacientes com epilepsia focal, o que poderia explicar o benefício reduzido encontrado, uma vez que se sugere uma eficácia mais pronunciada do tratamento cetogênico na epilepsia generalizada (KVERNELAND, 2018; NEI et al., 2014).

Um outro ensaio clínico randomizado iraniano revelou que a DAM pode ser um tratamento eficaz e bem tolerado por adultos com epilepsias farmacorresistentes. Os dados sugerem que a DAM, associada ao tratamento medicamentoso, pode diminuir em 2,19 vezes a frequência de crises quando comparado ao grupo controle. Dos 34 pacientes que seguiram a dieta 17,6% ($p = 0,037$) obtiveram redução de crises maior que 50% em um mês e 35,3% ($p = 0,001$) após dois meses (ZARE et al., 2017).

A adesão e seguimento da dieta continuam impondo barreiras significativas para a implementação bem-sucedida do tratamento cetogênico (LIU et al., 2018). A meta-análise de Ye et al. (2015) encontrou uma taxa de adesão de 45% para todos os tipos de DC, 38% para a DCC e 56% para a DAM. Essa taxa relativamente baixa se deve à ineficácia do tratamento, aos efeitos adversos, à restrição severa imposta pela dieta, principalmente na DCC, e possíveis fatores psicossociais envolvidos (YE et al., 2015). De acordo com Cervenka et al. (2016a), os principais motivos relatados para descontinuação da dieta incluíram as limitações extremas (51%), ineficácia (33%), efeitos colaterais (9%) e causas não relacionadas ou morte (5%).

3.2.4 Eventos Adversos da Dieta Cetogênica

A meta análise de Liu et al. (2018), compreendendo um total de 338 participantes em uso de DC, revelou que apenas 29 (8%) pacientes não sofreram algum tipo de evento adverso. Os eventos adversos mais comuns associados ao uso da DC em adultos são: transtornos gastrointestinais, perda de peso excessiva e alterações no perfil lipídico dos pacientes (LIU et al., 2018; MCDONALD; CERVENKA, 2017). Os transtornos gastrointestinais incluem diarreia, náuseas, constipação e vômitos. Em geral, costumam ocorrer na fase inicial do tratamento e são passageiros. No entanto, se a situação persistir, estratégias podem ser utilizadas para aliviar o desconforto, como o aumento (ou redução) da ingestão de fibras, refeições menores, adequação do consumo de água, prática de exercício físico, dentre outras. A perda de peso, dependendo do estado nutricional do paciente, pode ser um efeito benéfico. Porém, para aqueles que não apresentam grau de sobrepeso ou obesidade, o acompanhamento da ingestão calórica se faz necessário para minimizar a perda de peso (MCDONALD; CERVENKA, 2017).

Outros eventos adversos podem ser derivados da dietoterapia, como a irregularidade menstrual nas mulheres, fome, fadiga e até mesmo um quadro de piora nas crises. Com menor frequência podem ser citados cólicas abdominais, dor de cabeça, nefrolitíase, acne e letargia ou sonolência (LIU et al., 2018).

Alterações no perfil lipídico são decorrentes da própria característica da dieta – o alto teor de gorduras. Embora um aumento significativo nos níveis séricos de lipídeos parece acontecer, existe uma tendência de normalização nesses parâmetros com o seguimento da DC, aproximadamente após um ano, ou um retorno às concentrações basais após o término do tratamento (CERVENKA et al., 2016b; KLEIN et al., 2010; MOSEK et al., 2008). No entanto, danos na função vascular e o risco cardiovascular em adultos a longo prazo necessitam, ainda, de maiores investigações (MCDONALD; CERVENKA, 2017). Por outro lado, existem muitas dúvidas a respeito do impacto negativo da DC sobre os níveis de colesterol, triglicerídeos e lipoproteínas, sendo que alguns estudos apresentam alterações benéficas nos níveis plasmáticos de lipídeos, com redução do colesterol, LDL e triglicerídeos e aumento do HDL, decorrentes da restrição severa de carboidratos característica da DC (GERSHUNI; YAN; MEDICI, 2018; PAOLI et al., 2013).

3.3 PERFIL LIPÍDICO E DIETA CETOGÊNICA

Ainda é escasso o conhecimento sobre as potenciais consequências a longo prazo do tratamento cetogênico, principalmente relacionadas à hiperlipidemia. Elevações crônicas nos níveis séricos de LDL e colesterol total podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares em adultos que fazem uso do tratamento dietoterápico ao longo da vida (CERVENKA et al., 2016b).

O trabalho de Cervenka et al. (2016a) mostrou que a hiperlipidemia foi um evento comum em pacientes adultos fazendo dietoterapia para epilepsia, principalmente DCC e DAM. Dentre os 92 adultos, 36 apresentaram alterações no perfil lipídico, sendo que o LDL tornou-se elevado em 29%, o colesterol total tornou-se elevado em 20%, e os triglicerídeos aumentaram em 8% dos pacientes. O HDL apresentou valores abaixo de 40 mg/dL em dois participantes (2%) (CERVENKA et al., 2016a).

A dislipidemia também foi observada em adultos fazendo uso da DAM. Os pacientes apresentaram aumento significativo na concentração de colesterol total e LDL nos três primeiros meses da dieta. Em um mês, o colesterol total aumentou em média 28,5 mg/dl e considerando os três primeiros meses de início da dieta, a concentração aumentou em média

8,9 mg/dl por mês ($p = 0,01$). A concentração de LDL aumentou em média 7,9 mg/dL por mês ($p = 0,008$) durante os primeiros três meses de dieta. No entanto, os valores tenderam à normalização após doze meses. O colesterol total variou da concentração média inicial de 190 mg/dL (DP 55) para 205 mg/dL (DP 55) em três meses e, após doze meses, reduziu para 188 mg/dL (DP 42). De forma similar, a concentração média de LDL apresentou um aumento de 117 mg/dL (DP 40) para 130 mg/dL (DP 46) nos primeiros três meses, regredindo para 115 mg/dL (DP 38) após doze meses. A concentração de triglicerídeos apresentou uma tendência de redução no início, porém não significativa, bem como a concentração média de HDL que permaneceu estável (CERVENKA et al., 2016b). Curiosamente, o aumento inicial do colesterol total e LDL coincidiu com o período de maior redução da frequência de crises (durante os primeiros três meses de tratamento). Após essa fase inicial, a frequência de crises tendeu a estabilizar-se, no mesmo período que as concentrações de LDL e colesterol total começaram a diminuir. Esse fato levanta a hipótese de que a alteração no perfil lipídico possa influenciar, de alguma forma, o mecanismo de ação da dieta em reduzir as crises epiléticas (CERVENKA et al., 2016b).

Um aumento significativo na concentração sérica de LDL de pacientes adultos em três meses de dieta também foi observado por Kverneland et al. (2015). A mediana da concentração de LDL aumentou em 0,45 mmol/L (0,00-0,70; $p = 0,042$). Quatro dos treze participantes (31%) alcançaram mais de 50% de redução na frequência de crises. Dos seis pacientes que completaram os três meses de dieta, quatro (67%) responderam ao tratamento. Redução na severidade das crises também foi relatada (KVERNELAND et al., 2015).

A dieta foi bem tolerada pelos 29 participantes adultos e adolescentes no estudo de Nei et al. (2014). Os resultados mostraram que 52% dos pacientes tiveram uma redução significativa na frequência de crises, sendo 45% com redução igual ou superior a 50% no número de crises. Durante o tempo médio de nove meses de duração da dieta, foi observado um aumento na concentração média de colesterol total, que passou de 216 mg/dL (DP 50,8) para 261 mg/dL (DP 65,2; $p = 0,024$) no momento de descontinuação da dieta. A relação colesterol total/HDL também apresentou aumento significativo ($p = 0,005$). Três pacientes apresentavam níveis elevados de triglicerídeos no momento pré-dieta, que aumentaram ainda mais com o seguimento do tratamento dietético. Todos os três pacientes foram tratados com suplementação de carnitina, com redução subsequente no nível de triglicerídeos. O nível médio de HDL permaneceu relativamente estável ($p = 0,69$). Diferentemente, um estudo com crianças mostrou que os níveis de HDL diminuíram (KWITEROVICH et al., 2003). Não se sabe se isso representa uma diferença relacionada à idade. Apesar da tendência desfavorável quanto às

alterações, os estudos não estabelecem se essas mudanças afetam significativamente o risco de aterogenicidade.

Klein et al. (2010) avaliaram doze indivíduos adultos com epilepsias farmacorresistentes tratados com a DC, mostrando um potencial terapêutico positivo do tratamento, com 33% dos pacientes obtendo redução de crises maior ou igual a 75% e 42% dos indivíduos com redução de crises igual ou superior a 50% nos primeiros quatro meses de dieta e 50% durante o tratamento completo. No entanto, a concentração média de colesterol total aumentou de 213,7 mg/dL para 257,8 mg/dL ($p = 0,04$), mas os níveis de triglicerídeos, HDL, LDL e VLDL não tiveram alterações significativas. As concentrações do perfil lipídico retornaram à linha de base três meses após a interrupção da DC, inclusive para três indivíduos que precisaram ser medicados com estatinas durante o tratamento dietoterápico.

A viabilidade do tratamento dietoterápico para adultos com epilepsia foi avaliada por Martin-McGill et al. (2017). Um total de 17 pacientes foram recrutados, mas somente nove continuaram no tratamento durante três meses. Dentre estes, seis realizaram a avaliação bioquímica. Em comparação com as concentrações pré-dieta, não houve alteração no colesterol total e houve reduções, porém, não significativas, nas concentrações de LDL, triglicerídeos, HDL e na relação colesterol total/HDL. Essa redução no perfil lipídico pode estar associada à perda de peso corporal observada no período de três meses de seguimento da dieta (MARTIN-MCGILL et al., 2017). Corroborando essa hipótese, um estudo realizado para avaliar os efeitos a longo prazo da DC em indivíduos obesos mostrou uma melhora nas concentrações do perfil lipídico, tanto dos pacientes com dislipidemias prévias, quanto daqueles que apresentavam concentrações consideradas normais. Ao longo de 56 semanas, 66 adultos com obesidade seguiram uma DC com restrição de carboidratos a 20 gramas/dia. Os resultados indicam redução significativa ($p < 0,0001$) nos níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos, enquanto que o HDL aumentou significativamente ($p < 0,0001$) após o tratamento. O peso corporal e o índice de massa corporal de ambos os grupos também diminuíram significativamente (DASHTI et al., 2006).

Ainda são poucos os estudos que avaliam por meio de ensaios clínicos randomizados o efeito da DC em pacientes adultos com epilepsias farmacorresistentes. Recentemente, um ensaio clínico foi realizado para avaliar a eficácia e a tolerabilidade da DAM em pacientes adultos. Os indivíduos foram aleatoriamente divididos em dois grupos: 34 adultos integram o grupo intervenção, com o uso da DAM e fármacos antiepilépticos e 32 adultos participaram no grupo controle, com o uso somente das medicações antiepilépticas. No grupo intervenção, a dieta foi iniciada com restrição de carboidratos a 15 gramas/dia e não houve limitações na

quantidade de calorias e líquidos do padrão alimentar. O estudo mostrou que a DAM parece ser um tratamento eficaz e bem tolerado para adultos com epilepsias farmacorresistentes. No final do segundo mês, 45,5% dos pacientes obtiveram redução no número de crises superior a 50%. A DAM parece reduzir em 2,19 vezes a frequência de crises em comparação com o grupo controle ($p < 0,001$). Com relação ao perfil lipídico, o aumento na concentração de colesterol total foi visto em sete casos (20%) no grupo em uso da DAM por dois meses ($p = 0,004$). No grupo controle não houve alterações nos níveis de colesterol total (ZARE et al., 2017).

Outro recente ensaio clínico randomizado avaliou a eficácia da DAM em adultos com epilepsia. Foi observado um benefício moderado, com redução significativa na frequência de crises ($> 25\%$ e $< 50\%$) no grupo dieta ($n = 37$) em comparação ao grupo controle ($n = 38$). Mudanças significativas no perfil lipídico foram evidenciadas após os três meses de tratamento, com aumento no colesterol total ($p = 0,01$) e LDL ($p = 0,001$) no grupo dieta. As concentrações de HDL e triglicerídeos permaneceram sem alterações significativas (KVERNELAND et al., 2018).

Um aumento significativo do colesterol nos pacientes submetidos à DAM também foi observado por Kossof et al. (2008). O colesterol total médio aumentou de 187 (DP 39) mg/dL para 201 (DP 44) mg/dL ($p = 0,05$), enquanto as demais frações do perfil lipídico como triglicerídeos, LDL e HDL não sofreram alterações significativas. Redução maior que 50% na frequência de crises foi relatada por 47% dos pacientes após um e três meses de dieta e por 33% dos pacientes após seis meses. Um aumento significativo nas concentrações de colesterol total e LDL também foi observado em estudos pilotos que avaliaram o uso da DAM (CARRETE et al., 2008) e da DCC em adultos com epilepsia (MOSEK et al., 2009). A redução de crises também foi relatada nos dois estudos.

Ainda que de forma modesta, benefícios foram encontrados com o uso da DC em 18 adultos com epilepsias farmacorresistentes. Em três meses, 12% dos pacientes relataram redução na frequência de crises superior a 50%; aos seis meses 28% obtiveram a redução de crises e, aos doze meses, 21%. Os pacientes tiveram uma diminuição significativa no nível médio de triglicerídeos de 1,22 mmol/L a 0,9 mmol/L ($p = 0,02$) (SMITH et al., 2011).

O impacto da DAM sobre a saúde cardiovascular em adultos com epilepsias farmacorresistentes foi avaliado por McDonald et al. (2018). Participaram do estudo 41 pacientes com epilepsia: 20 adultos seguiram a DAM por um período superior a um ano e 21 adultos integraram o grupo controle. Os pacientes tratados com DAM apresentaram níveis de triglicerídeos significativamente mais baixos ($p = 0,024$), mas níveis aumentados de partículas pequenas de LDL ($p = 0,023$) e foram significativamente mais propensos a ter o padrão LDL

B, em que partículas pequenas de LDL predominam, quando comparados com os controles ($p = 0,032$). Não houve diferenças significativas entre os grupos nas concentrações de colesterol total, HDL, LDL, relação apoB/apoA1, número total de partículas de LDL ou na medição da espessura das camadas íntima-média da carótida. Este trabalho indica que o tratamento com uma dieta rica em gordura e baixa em carboidratos, usado em adultos com epilepsia, pode ser seguro em relação ao risco cardiovascular durante pelo menos doze meses. No entanto, destaca um marcador de risco cardiovascular - partículas pequenas e densas de LDL - que deveria ser monitorado de perto em pacientes tratados com a dietoterapia a longo prazo (MCDONALD et al., 2018).

Com o mesmo objetivo de avaliar o risco cardiovascular, um estudo com crianças e adolescentes tratados com a DCC mostrou um aumento nas concentrações de colesterol total ($p < 0,001$), triglicerídeos ($p = 0,003$), LDL-C ($p < 0,001$), HDL-C ($p = 0,001$), apoA-1 e apoB ($p < 0,001$), com uma tendência do perfil lipídico de se estabilizar após seis meses de tratamento com a DC. Contudo, partículas pequenas de LDL também aumentaram progressivamente ($p < 0,001$), mostrando alterações negativas no tamanho e no fenótipo das lipoproteínas, acarretando em risco aterogênico nesses pacientes (LIMA et al., 2017).

Em crianças com epilepsia tratadas com a DC, apesar da resposta mais positiva quanto ao controle de crises, alterações no perfil lipídico também são relatadas. Para avaliar possíveis efeitos adversos relacionados à dislipidemia nos pacientes em uso da DC, 33 crianças com epilepsias farmacorresistentes foram acompanhadas por um período de seis meses. A frequência de crises foi reduzida em 63% das crianças ao final do tratamento, no entanto, após seis meses de administração da dieta, a concentração de triglicerídeos aumentou significativamente (de 84 mg/dL para 180 mg/dL, $p < 0,001$), assim como o colesterol total que passou de 180 mg/dL para 285 mg/dL ($p < 0,001$) e a concentração de LDL que aumentou significativamente (de 91 mg/dL para 175 mg/dL, $p < 0,001$) (ZAMANI et al., 2016). Resultado semelhante foi encontrado por Ozdemir et al. (2016), em um estudo com 52 crianças com epilepsia fazendo uso da DC. As concentrações de colesterol total, LDL e triglicerídeos aumentaram significativamente ($p < 0,001$) após doze meses de tratamento, enquanto o HDL permaneceu relativamente estável. Uma excelente resposta foi encontrada quanto à redução de crises, sendo que 21 pacientes no terceiro mês e 25 pacientes no primeiro ano da dieta ficaram livres de crises epiléticas. Das 27 crianças acompanhadas por Sharma et al. (2009), 13 (48%) obtiveram redução na frequência de crises superior a 50% e quatro crianças ficaram livres de crises em seis meses. A análise do perfil lipídico ao longo dos doze meses de DC não mostrou

alterações significativas, apesar de uma tendência de aumento nos níveis de colesterol total e triglicerídeos no primeiro mês.

Um total de 141 crianças com epilepsia refratária seguindo o tratamento dietético foram avaliadas por Kwiterovich et al. (2003). Aos seis meses, o uso da DC aumentou significativamente ($p < 0,001$) a concentração plasmática de colesterol total (diferença = 58; IC 95% = 44-72), LDL (diferença = 50; IC 95% = 38-62), VLDL (diferença = 8; IC 95% = 6-10), triglicerídeos (diferença = 58; IC 95% = 9-107) e apoB total (diferença = 49; IC 95% = 39-59). A concentração média de HDL diminuiu significativamente (diferença = -7; IC 95% = -11 até -3), embora o apoA-1 tenha aumentado. Mudanças significativas, mas menos acentuadas, persistiram em crianças observadas após 12 e 24 meses. Embora também tenha sido observado um aumento nas concentrações de LDL - de 2,24 (DP 0,51) mmol/L para 2,90 (DP 1,07) mmol/L ($p = 0,007$) - e apoB - de 0,71 g/L (DP 0,13) para 0,96 (DP 0,29) g/L ($p = 0,001$) - aos doze meses de dieta em crianças com epilepsia, o estudo de Kapetanakis et al. (2014) mostrou que essas alterações não foram significativas aos 24 meses de tratamento.

Durante dez anos, pacientes com deficiência de GLUT-1 em tratamento com a DC foram avaliados por Heussinger et al. (2017) para análise dos riscos a longo prazo da dieta. Um total de dez crianças manteve a dieta pelo período e os resultados apontam que após dois anos, o IMC aumentou significativamente ($p < 0,01$), enquanto o HDL e o LDL diminuíram ($p < 0,05$) e o colesterol total mostrou uma tendência de redução. Entre dois e cinco anos na DC, essas diferenças desapareceram e, após dez anos, os parâmetros lipídicos do sangue refletiram a situação no início do tratamento. O nível de triglicerídeos teve uma tendência de aumento em um ano, mas retornou ao normal logo depois. Antes da dieta, uma criança sofria de dislipidemia, após dez anos, todas as crianças apresentaram níveis lipídicos normais.

Um estudo prospectivo com crianças com epilepsia ($n = 137$) tratadas com a DC avaliou as concentrações de colesterol total e triglicerídeos no início e no seguimento do tratamento. No início do estudo, 25% das crianças tinham hipercolesterolemia (> 200 mg/dL) e, após o seguimento da DC, a prevalência aumentou para 60%. As crianças que receberam a DC exclusivamente baseada em fórmulas tiveram menor probabilidade de desenvolver hipercolesterolemia do que aquelas que ingeriram alimentos sólidos ($p < 0,001$). Intervenções para tratar a dislipidemia, como a melhoria da composição de ácidos graxos da dieta e o uso de suplementos foram avaliadas. Embora a maioria das crianças que seguiram as intervenções para melhoria do perfil lipídico tiveram uma redução nos valores de colesterol total, aproximadamente metade daquelas que não seguiram também melhoraram (60% vs. 41%; $p = 0,11$). Este fato sugere que as crianças que recebem a dieta podem metabolizar a maior

quantidade de gordura e o colesterol ao longo do tempo, embora seja interessante, mesmo assim, utilizar estratégias que auxiliem na melhora do controle lipídico desde o início do tratamento (NIZAMUDDIN et al., 2008).

De acordo com Felton e Cervenka (2015), embora as concentrações plasmáticas de lipídeos tenham uma tendência de aumento inicial durante o tratamento com a DC, estas normalmente atingem um platô ao longo do tempo e depois diminuem retornando à linha de base. Se as elevações no perfil lipídico persistirem, estratégias podem ser utilizadas para minimizar a hiperlipidemia, como a redução da proporção de gordura da dieta ou a alteração da fonte de lipídios por gorduras de melhor qualidade. A restrição do creme de leite na dieta e a substituição pelo azeite de oliva, por exemplo, pode ser uma estratégia interessante para o controle da dislipidemia (CERVENKA; HENRY-BARRON; KOSSOF, 2016). Um estudo avaliando o efeito da DC baseada no azeite de oliva sobre o perfil lipídico de crianças com epilepsia mostrou que, mesmo com o uso do azeite, os pacientes apresentaram hiperlipidemia já no primeiro mês de tratamento. Esse aumento significativo nas concentrações de colesterol total, LDL e triglicérides ($p = 0,001$), no entanto, estabilizou-se durante o período de acompanhamento, mantendo-se relativamente estável entre o 3º, 6º e 12º mês e mostrou uma tendência a diminuir a partir do 12º mês (GÜZEL et al., 2016). Com o objetivo de investigar se alterações nas fontes de gorduras dietéticas podem melhorar os perfis lipídicos mantendo o controle de crises na DC, seis crianças que desenvolveram hiperlipidemia foram avaliadas. A alteração das fontes de gordura da dieta para, principalmente, óleos poli-insaturados e a diminuição do uso de alimentos proteicos ricos em gorduras saturadas e colesterol resultou em uma normalização do perfil lipídico três meses depois, sem afetar o potencial terapêutico no controle das crises (FENTON, CHEE e BERGQVIST, 2009). Resultados semelhantes foram encontrados por Liu et al. (2013), em que doze crianças com hiperlipidemia prévia foram avaliadas quanto ao tratamento dietoterápico. O estudo indicou que mesmo seguindo uma dieta rica em gorduras é possível controlar e manter níveis saudáveis de lipídeos plasmáticos. Com o controle de alimentos ricos em gordura saturada, trans e colesterol e o incentivo às gorduras mono e poli-insaturadas, principalmente ômega-3, houve uma redução significativa nas concentrações de colesterol total ($p < 0,01$) e LDL ($p < 0,01$) dos pacientes.

Dados conflitantes têm sido relatados na literatura a respeito dos efeitos da DC nas concentrações séricas de lipídios e nas funções vasculares. Embora a DC tipicamente envolva uma ingestão muito maior de gorduras saturadas do que as recomendadas para uma dieta saudável - em torno de 7% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017) - os efeitos benéficos da restrição severa de carboidratos podem equilibrar possíveis consequências

decorrentes do excesso de gordura (CERVENKA et al., 2016b). De acordo com Forsythe et al. (2010), a ingestão de gorduras saturadas não tem uma correlação direta com as concentrações plasmáticas de ácidos graxos saturados em pacientes com dieta restrita em carboidratos. O estudo mostrou que após seis semanas consumindo uma dieta restrita em carboidratos e com alto teor de gorduras saturadas não houve alterações nas concentrações plasmáticas de ácidos graxos saturados e a concentração de triglicerídeos diminuiu.

A preocupação com a saúde cardiovascular impõe barreiras quanto às opções de tratamento para pacientes com epilepsias farmacorresistentes, especialmente para adultos. De acordo com Liu et al. (2013), se os níveis plasmáticos de lipídios puderem ser controlados mesmo com uma dieta rica em gorduras, novos caminhos podem ser traçados através da terapia cetogênica para adultos objetivando um melhor controle de crises.

O risco de doença cardiovascular pode ser avaliado usando algoritmos, os quais incluem variáveis que podem ter um impacto independente ou sinérgico no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Uma das ferramentas mais tradicionais é o score de Framingham. Pressão arterial, dislipidemia (CT e HDL), idade, sexo, presença de diabetes *mellitus* e hábito de fumar compõem os fatores de risco neste modelo (D'AGOSTINO et al., 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017). Um score é obtido de acordo com o risco atribuível às variáveis analisadas, o qual corresponde a um percentual da probabilidade de ocorrência de um evento cardiovascular nos próximos dez anos (D'AGOSTINO et al., 2008). Um algoritmo mais recente para estimativa do risco cardiovascular é o QRISK 3 que inclui alguns fatores de risco adicionais como doença mental grave, uso de antipsicóticos atípicos, corticosteroides e enxaquecas (HIPPISEY-COX; COUPLAND; BRINDLE, 2017).

Além do perfil lipídico e das relações colesterol total/HDL e triglicerídeos/HDL, biomarcadores inflamatórios, como a proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), podem ser utilizados para estratificação do risco cardiovascular (CAO et al., 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017). Em crianças com epilepsia, a avaliação do risco cardiovascular não mostrou alterações significativas da PCR-us em decorrência da DC ($p = 0,7$) (KAPETANAKIS et al., 2014). O estudo de Cervenka et al. (2016), que avaliou as alterações no perfil lipídico de pacientes tratados com a DAM, sugere medidas complementares, como a avaliação da PCR, para auxiliar na predição do risco cardiovascular.

O quadro 1 apresenta um resumo dos principais estudos que avaliaram alterações no perfil lipídico em decorrência do uso de uma DC em adultos com epilepsias farmacorresistentes.

Quadro 1 - Principais estudos que avaliaram alterações no perfil lipídico em decorrência do uso de uma dieta cetogênica em adultos com epilepsias farmacorresistentes (continua).

Autores, Ano, Local	Tipo Estudo	Indivíduos		Idade (anos)	Sexo (F; M)	Epilepsia	Dieta	TG	HDL	LDL	CT	Controle de crises
		N inicial	N final (meses)									
Carrete et al., 2008, Bélgica	Prospectivo aberto	8	3 (6)	31-55	3; 5	EF (5) EG (3)	DAM	NA	Aumento significativo 74 para 82 mg/dL em 6 meses	Aumento significativo 103,4 a 158 mg/dL em 6 meses	Aumento significativo 91 a 253,3 mg/dL em 6 meses	1 paciente obteve redução de convulsões > 50%, 1/3 > 30% e 1/3 < 30%.
Kossof et al., 2008, Estados Unidos	Prospectivo aberto	30	26 (1) 20 (3) 14 (6)	18-53	19; 11	EF (23) EG (7)	DAM	Tendência ↓ 94 (DP 48) mg/dL para 80 (DP 40) mg/dL (p = 0,13)	Sem alterações significativas (p = 0,59)	Tendência ↑ 102 (DP 37) mg/dL para 120 (DP 44) mg/dL (p = 0,14)	Aumento significativo 187 (DP 39) mg/dL para 201 (DP 44) mg/dL (p = 0,05)	47% obtiveram > 50% redução crises após 1 e 3 meses; 33% aos 6 meses.
Mosek et al., 2009, Israel	Prospectivo aberto	9	2 (3)	18-45	7; 2	EF (9)	DCC	Tendência ↑ 78 (DP 36) mg/dL para 98 (DP 44) mg/dL (11-12 semanas; p > 0,05)	Estável 69 (DP 24) mg/dL para 70 (DP 6) mg/dL (11-12 semanas; p > 0,05)	Aumento significativo de 115 para 152 mg/dL (4-7 semanas; p < 0,03) e 177 mg/dL (11-12 semanas; p < 0,0001)	Aumento significativo de 199 para 251 mg/dL (4-7 semanas; p < 0,02) e 266 mg/dL (11-12 semanas; p < 0,002)	Os dois pacientes que concluíram o estudo tiveram uma redução > 50% na frequência das crises.

EF: Epilepsia Focal; **EG:** Epilepsia Generalizada; **DAM:** Dieta Atkins Modificada; **DCC:** Dieta Cetogênica Clássica; **TG:** Triglicerídeos; **CT:** Colesterol total; **NA:** Não avaliado.

Quadro 1 - Principais estudos que avaliaram alterações no perfil lipídico em decorrência do uso de uma dieta cetogênica em adultos com epilepsias farmacorresistentes (continua).

Autores, Ano, Local	Tipo Estudo	Indivíduos		Idade (anos)	Sexo (F; M)	Epilepsia	Dieta	TG	HDL	LDL	CT	Controle de crises
		N inicial	N final (meses)									
Klein et al., 2010, Estados Unidos	Prospectivo aberto	12	9 (4-26)	24-65	8; 4	EF (7) EGI (5)	DCC	Tendência ↑ 110,9 (DP 81,5) mg/dL para 125,9 (DP 107,2) mg/dL (p > 0,05)	Estável 59,6 (DP 20,4) mg/dL para 60,4 (DP 15,8) mg/dL (p > 0,05)	Tendência ↑ 139,9 (DP 40,5) mg/dL para 168,4 (DP 81,3) mg/dL (p > 0,05)	Aumento significativo (213,7 para 257,8 mg/dL; p = 0,04)	33% obtiveram > 75% redução crises; 42% obtiveram > 50% redução crises em 4 meses, 50% em 9 meses.
Smith et al., 2011, Canadá	Prospectivo aberto	18	14 (12)	18-55	11; 7	EF (16) EG (2)	DAM	Redução significativa 1,22 para 0,9 mmol/L (p = 0,02) em 12 meses	NA	NA	CT aos 12 meses entre 3,82-6,61 mmol/L (mediana = 5,24 mmol/L (normal < 5,2 mmol/L)	12% obtiveram > 50% redução crises em 3 meses; 28% aos 6 meses; 21% aos 12 meses
Nei et al., 2014, Estados Unidos	Prospectivo aberto	29	20 (9*)	11-51 (média = 32)	16, 13	EF (11) EGS (14) EGI (4)	DCC	NA	Estável 50,5 (DP 19) mg/dL para 48,5 (DP 20,4) mg/dL (p = 0,69) em 9 meses	NA	Aumento significativo 216 (DP 50,8) para 261 mg/dL (DP 65,2) em 9 meses (p = 0,024)	45% obtiveram > 50% redução crises
Kverneland et al., 2015, Noruega	Prospectivo aberto	13	6 (3)	16-57	12; 1	EGI (13)	DAM	NA	NA	A mediana aumentou em 0,45 (0,00-0,70, p = 0,042) mmol/L	NA	31% obtiveram > 50% redução crises; 4 dos 6 (67%) que completaram 3 meses de dieta obtiveram > 50% redução crises.

* média de meses em tratamento

EF: Epilepsia Focal; **EG:** Epilepsia Generalizada; **EGI:** Epilepsia Generalizada Idiopática; **EGS:** Epilepsia Generalizada Sintomática; **DAM:** Dieta Atkins Modificada; **DCC:** Dieta Cetogênica Clássica; **TG:** Triglicerídeos; **CT:** Colesterol total; **NA:** Não avaliado.

Quadro 1 - Principais estudos que avaliaram alterações no perfil lipídico em decorrência do uso de uma dieta cetogênica em adultos com epilepsias farmacorresistentes (continua).

Autores, Ano, Local	Tipo Estudo	Indivíduos		Idade (anos)	Sexo (F; M)	Epilepsia	Dieta	TG	HDL	LDL	CT	Controle de crises
		N inicial	N final (meses)									
Cervenka et al., 2016a	Prospectivo aberto	168	92** (3-48)	18-86	113; 55	EF (110) EGS (15) EGI (37) Outros (6)	DAM; DCC	Aumentou em 8% dos pacientes (7 de 92)	Apresentou valores abaixo de 40 mg/dL em 2 participantes (2%)	Tornou-se elevado em 29% dos pacientes (27 de 92)	Tornou-se elevado em 20% dos pacientes (18 de 92)	36% obtiveram > 50% redução crises em 3 meses, 30% em 1 ano e 21% em 4 anos; 16% ficaram livre de crises em 3 meses, 13% em 1 ano e 7% em 4 anos.
Cervenka et al., 2016b, Estados Unidos	Prospectivo aberto	37	33 (3-24)	> 17	23; 14	EF (28) EG (8) Outros (1)	DAM	Tendência ↓ 86 (DP 42) mg/dL para 77 (DP 34) mg/dL (p = 0,5)	Aumento significativo em 2,2 mg/dl por mês (p = 0,048) nos 3 primeiros meses. Sem alterações posteriormente.	Aumento significativo em 7,9 mg/dl por mês (p = 0,008) nos 3 primeiros meses. Em 12 meses normalizou.	Aumento significativo em 8,9 mg/dl por mês (p = 0,01) nos 3 primeiros meses. Em 12 meses normalizou.	Redução na frequência de crises em média de 2,172 por mês (p = 0,008) até 3 meses. Após 3 meses, redução média de 0,05 por mês (p = 0,009).
Martin-McGill et al., 2017, Reino Unido	Prospectivo aberto	17	9 (3) 6**	18-62	13; 4	NA	DAM	Tendência ↓ 1,1 mmol/L (0,6-1,8 mmol/L) para 0,9 mmol/L (0,6-1,4 mmol/L); (p > 0,05)	Tendência ↓ 1,82 mmol/L (1,2-2,1 mmol/L) para 1,67 mmol/L (1,2-2,3 mmol/L); (p > 0,05)	Tendência ↓ 3,45 mmol/L (2-5 mmol/L) para 3,00 mmol/L (2-4,5 mmol/L); (p > 0,05)	Estável 5,1 mmol/L (4,3-7,6 mmol/L) para 5,1 mmol/L (4,1-8,3 mmol/L) em 3 meses	NA

** número de participantes com exames laboratoriais disponíveis.

EF: Epilepsia Focal; **EG:** Epilepsia Generalizada; **EGI:** Epilepsia Generalizada Idiopática; **EGS:** Epilepsia Generalizada Sintomática; **DAM:** Dieta Atkins Modificada; **DCC:** Dieta Cetogênica Clássica; **EC:** Ensaio clínico; **ECR:** Ensaio clínico randomizado; **TG:** Triglicerídeos; **CT:** Colesterol total; **NA:** Não avaliado.

Quadro 1 - Principais estudos que avaliaram alterações no perfil lipídico em decorrência do uso de uma dieta cetogênica em adultos com epilepsias farmacorresistentes (conclusão).

Autores, Ano, Local	Tipo Estudo	Indivíduos		Idade (anos)	Sexo (F; M)	Epilepsia	Dieta	TG	HDL	LDL	CT	Controle de crises
		N inicial	N final (meses)									
Zare et al., 2017, Irã	ECR	34 (dieta)	22 (2)	27,2 ± 7,3	10; 24	EF (18) EG (16)	DAM	NA	NA	NA	Aumento do colesterol em 7 casos (20%) em 2 meses (p = 0,004)	17,6% obtiveram > 50% redução crises (p = 0,037) em 1 mês; 35,3% obtiveram > 50% redução de crises (p = 0,001) em 2 meses. Grupo dieta reduziu em 2,19 vezes a frequência de crises (p < 0,001)
McDonald et al., 2018, Estados Unidos	EC não randomizado	20 (dieta)	20 (>12)	35,7 ± 15	10; 10	NA	DAM	Redução significativa (p = 0,024)	Sem alterações significativas	Sem alterações significativas. Porém houve ↑ de partículas pequenas de LDL (p = 0,023)	Sem alterações significativas	NA
		21 (controle)	21	34,6 ± 12	15; 6							
Kverneland et al., 2018, Noruega	ECR	28 (dieta)	24 (3)	36 (32-40)	19; 9	NA	DAM	Sem alterações significativas em 3 meses (p = 0,75)	Sem alterações significativas em 3 meses (p = 0,95)	Aumento significativo Diferença entre grupos média de 0,8 mmol/L (IC 95% 0,3-1,2); (p = 0,001)	Aumento significativo Diferença entre grupos média de 0,6 mmol/L (IC 95% 0,1-1,1); (p = 0,01)	redução na frequência de crises, mas apenas para benefício moderado (> 25% e < 50% de redução de crises)
		34 (controle)	32 (3)	37 (32-41) ***	16; 18							

*** média (IC 95%)

EF: Epilepsia Focal; **EG:** Epilepsia Generalizada; **DAM:** Dieta Atkins Modificada; **ECR:** Ensaio clínico randomizado; **TG:** Triglicerídeos; **CT:** Colesterol total; **NA:** Não avaliado

3.4 PERFIL GLICÊMICO E DIETA CETOGÊNICA

O efeito da DC na homeostase da glicose é ainda controverso e pouco descrito na literatura para pacientes com epilepsia.

Estudos sugerem que dietas com alta restrição de carboidratos afetam favoravelmente a adiposidade corporal e melhoram as características da síndrome metabólica (VOLEK et al., 2008), com reduções consistentes nas concentrações de glicose, insulina e triglicerídeos e uma melhora da resistência à insulina (VOLEK et al., 2009). Por outro lado, algumas investigações experimentais relatam prejuízo na sensibilidade à insulina decorrente do tratamento, demonstrando que o uso de dietas cetogênicas (DCs) para melhorar o metabolismo da glicose é altamente controverso (BIELOHUBY et al., 2013).

Embora pesquisas que avaliem a eficácia e os efeitos metabólicos das DCs tenham aumentado nos últimos anos, muitas questões permanecem não respondidas. Os efeitos derivados da redução severa nos carboidratos sobre a sensibilidade à insulina e a homeostase da glicose, por exemplo, ainda não estão plenamente esclarecidos (KINZIG; HONORS; HARGRAVE, 2010).

O tratamento através de dietas compostas por baixo teor de carboidratos e alto teor de gorduras tem sido avaliado em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2), mostrando um potencial positivo na regulação dos níveis de glicose sanguínea e na sensibilidade à insulina (BODEN et al., 2005; HUSSAIN et al., 2012; WESTMAN et al., 2008). Em pacientes com DM 2, as DCs estão associadas à diminuição da necessidade de insulina exógena. O aumento da concentração plasmática de corpos cetônicos parece ser inversamente relacionado aos níveis de síntese de glicose hepática, sugerindo que concentrações elevadas de corpos cetônicos estejam associadas a um melhor controle glicêmico (GERSHUNI; YAN; MEDICI, 2018). O seguimento de DCs (< 20 gramas de carboidratos por dia) por pacientes com DM 2, em comparação com uma dieta usual com maior proporção de carboidratos, resulta em menor liberação de insulina em resposta à refeição, além de menor nível de insulina necessário para manter a normoglicemia, sugerindo maior sensibilidade à insulina (ACCURSO et al., 2008).

A DC tem apresentado resultados bastante significativos para indivíduos com sobrepeso e obesidade, gerando uma perda de peso mais pronunciada, quando comparada às dietas hipocalóricas ou reduzidas em gordura, e uma melhora no perfil glicêmico, com redução dos níveis de HOMA-IR (PARTSALAKI; KARVELA; SPILIOTIS, 2012).

O índice HOMA-IR (*homeostatic model assessment of insulin resistance*) é um método bastante utilizado, tanto na prática clínica como em estudos epidemiológicos, para avaliação da resistência à insulina. O *clamp* euglicêmico é considerado o padrão ouro para diagnosticar a resistência à insulina, no entanto, o índice HOMA, dado a simplicidade de sua determinação e cálculo, torna-se o mais utilizado (RADZIUK, 2014). Descrito por Matthews et al. (1985), o índice HOMA-IR fundamenta-se nas dosagens da insulinemia e da glicemia, ambas em jejum, para determinar a resistência à insulina.

Em indivíduos com obesidade, a DC proporcionou a redução significativa da concentração de glicemia de jejum ($p = 0,02$) e uma melhora relativa na sensibilidade à insulina ($p = 0,01$), apresentando resultados mais expressivos do que uma dieta reduzida em calorias e gorduras (SAMAHHA et al., 2003). Como se sabe, a quantidade de peso perdida, por si só, pode estar associada ao efeito significativo no grau de melhora desses fatores metabólicos. No entanto, mesmo depois do ajuste para as diferenças de perda de peso entre os grupos, a dieta com baixo teor de carboidratos apresentou maior sensibilidade à insulina ($p < 0,001$) e redução na concentração de triglicerídeos ($p < 0,001$). Os indivíduos que perderam mais de 5% do peso inicial em uma DC apresentaram parâmetros metabólicos mais apropriados do que aqueles que perderam uma quantidade de peso similar enquanto seguiam uma dieta hipocalórica com baixo teor de gorduras. Sendo assim, a dieta restrita em carboidratos levou à melhora significativa na sensibilidade à insulina e na concentração de triglicerídeos, independente da perda de peso (SAMAHHA et al., 2003). De acordo com Farrés et al. (2010), a perda de peso advinda com o tratamento não é o principal fator para justificar os efeitos benéficos da DC no DM 2, uma vez que melhorias no controle glicêmico são detectadas antes de uma redução significativa do peso. Corroborando essa ideia, Gannon e Nuttall (2006) observaram a melhoria do controle glicêmico sem ocorrência de perda de peso em pacientes com DM 2. O estudo experimental de Badman et al. (2009) mostrou que ratos obesos alimentados com uma DC tiveram uma melhora na sensibilidade à insulina e tolerância à glicose, independente da perda de peso ($p < 0,001$). Apesar disso, atualmente, ainda não está plenamente esclarecido se os efeitos da DC na homeostase da glicose são o resultado da perda de peso associada ou devido à restrição severa da ingestão de carboidratos (KINZIG; HONORS; HARGRAVE, 2010).

A resistência à insulina pode contribuir para processos ateroscleróticos como a inflamação, aumento da fração pequena e densa de LDL-colesterol e disfunção endotelial. O comprometimento do controle glicêmico em indivíduos com outras características da síndrome metabólica aumenta significativamente o risco de doença arterial coronariana (SAMAHHA et al., 2003). Por conseguinte, sugere-se que o tratamento com a DC possa melhorar os parâmetros

metabólicos associados com o controle glicêmico. Por outro lado, os efeitos benéficos da dieta sobre o metabolismo da glicose e insulina têm sido questionados por alguns autores. O uso da DC, a curto prazo, provocou efeitos negativos sobre a tolerância à glicose em homens jovens e saudáveis, com o aumento da glicemia pós-prandial obtida pelo teste de tolerância oral à glicose ($p = 0,024$) e redução na liberação de insulina ($p < 0,041$) (NUMAO et al., 2012). Recentemente, estudos em modelo animal têm alertado para efeitos controversos do tratamento ao longo do tempo (BIELOHUBY et al., 2013; ELLENBROEK et al., 2014).

O uso da DC, em modelo animal, mostrou que os ratos apresentaram níveis de insulina significativamente maiores em resposta a um aporte de glicose do que os controles alimentados com dieta regular, embora os níveis de glicose no sangue fossem similares entre os grupos alimentares. Sendo assim, sugere-se que a manutenção em longo prazo da DC possa levar à resistência periférica à insulina. Uma possibilidade é que a diminuição da exposição aos carboidratos, de forma crônica, possa despreparar o organismo para uma resposta fisiológica adequada a um aporte de insulina ou glicose. Embora, tenha se demonstrado um prejuízo na tolerância à glicose nos animais alimentados com a DC, esses efeitos foram reversíveis após a retomada de uma dieta regular, com maior teor de carboidratos (KINZIG; HONORS; HARGRAVE, 2010).

De acordo com Bielohuby et al. (2013), o tratamento por meio de DC, independente do propósito terapêutico, deve ser ponderado considerando efeitos colaterais metabólicos potencialmente nocivos. O estudo em modelo animal demonstrou um impacto negativo sobre o metabolismo da glicose e insulina. A falta de carboidratos dietéticos levou a intolerância à glicose e resistência à insulina em ratos ($p < 0,05$), apesar de causar uma redução na glicemia e insulinemia de jejum ($p < 0,001$) (BIELOHUBY et al., 2013).

Impacto negativo do tratamento dietoterápico também foi observado por Ellenbroek et al. (2014). O estudo experimental com ratos mostrou que o uso da dieta, em longo prazo, resultou em redução da tolerância à glicose, a qual foi associada com insuficiente secreção de insulina a partir de células β -pancreáticas. A tolerância à glicose apresentou uma tendência de redução após cinco semanas, mas redução significativa foi observada após doze semanas de DC ($p < 0,01$). Após uma semana de dieta, as concentrações de insulina aumentaram ($p < 0,05$), no entanto, a continuação da dieta durante cinco semanas ou mais resultou em secreção insuficiente de insulina a partir de células β -pancreáticas para manter a tolerância à glicose ($p < 0,01$). Foram relatados, ainda, tendência à dislipidemia, com aumento significativo de colesterol total e triglicerídeos ($p < 0,01$), um estado pró-inflamatório, evidenciado pelo aumento de IL-1 β e IL-6 ($p < 0,05$), sinais de esteatose hepática, sugerida pelo aumento de

triglicerídeos nos hepatócitos ($p < 0,01$) e das enzimas alanina aminotransferase (ALT) ($p < 0,01$) e asparto aminotransferase (AST) ($p < 0,05$), além da redução da massa de células α e β -pancreáticas ($p < 0,05$) (ELLENBROEK et al., 2014).

Jornayvaz et al. (2010) mostraram, por meio de *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, que o consumo de uma DC induz à resistência à insulina hepática em camundongos, apesar da redução do peso corporal. Um comprometimento na tolerância à glicose e sensibilidade à insulina foi observado em ratos após apenas seis dias de alimentação com uma DC. As taxas de infusão de glicose necessárias para manter a euglicemia durante o *clamp* foram 47% menores nos camundongos alimentados com a DC quando comparados aos animais em dieta habitual ($p < 0,01$), demonstrando a resistência à insulina. Esse resultado pode ser correlacionado ao aumento significativo de diacilglicerol (DAG) hepático nos camundongos em DC comparado àqueles em dieta habitual ($p < 0,001$), o qual foi associado com um aumento significativo na translocação de proteína quinase C (PKC) da membrana ($p < 0,05$) e uma diminuição subsequente de 34% na fosforilação da tirosina no substrato do receptor de insulina 2 (IRS-2) ($p < 0,01$) (JORNAYVAZ et al., 2010).

Uma redução na sensibilidade à insulina também foi observada em ratos alimentados com uma DC. A concentração de glicose no sangue em camundongos alimentados por 6 dias com a DC foi significativamente menor comparado aos animais com dieta habitual ($p < 0,05$). No entanto, a concentração de insulina não mostrou redução e, em contrapartida, tendeu a aumentar nos animais alimentados com a DC ($p = 0,12$). Esse resultado sugere que a sensibilidade à insulina seja prejudicada, provavelmente, para manter os níveis de glicose no sangue contra quantidades insuficientes de carboidratos (MURATA et al., 2013).

Recentemente, Zhang et al. (2016) mostraram que a DC resultou na melhoria do controle glicêmico em ratos com diabetes tipo 2. Os animais diabéticos alimentados com a DC obtiveram redução significativa na glicemia, igualando-se aos animais sem diabetes ($p < 0,01$). No entanto, o tratamento crônico parece contribuir para o acúmulo de lipídios, resultando em aumento na concentração de triglicerídeos hepático ($p < 0,05$) e consequente esteatose hepática.

O uso da DC mostrou reduzir a concentração de insulina ($p = 0,001$) e aumentar a sensibilidade à insulina em crianças com síndrome de deficiência do GLUT1. Em doze semanas de tratamento, observou-se uma alteração significativa nos índices HOMA-IR e QUICKI (*quantitative insulin-sensitivity check index*) ($p = 0,002$) (BERTOLI et al., 2015). O efeito positivo da dieta sobre o perfil glicêmico é conflitante com os achados em modelos animais, onde observa-se o desenvolvimento de resistência à insulina. Permanece inconclusivo se a tolerância à glicose é afetada pelos nutrientes da dieta em si ou pela acidose metabólica gerada.

No estudo de Bertoli et al. (2015) os níveis de adiponectina dos participantes permaneceram inalterados, sugerindo não ser este o mecanismo responsável pelo aumento na sensibilidade à insulina.

Em síntese, em estudos experimentais com ratos, a DC parece induzir um quadro de resistência à insulina e intolerância à glicose. No entanto, recentemente mostrou-se que ratos alimentados com a DC em longo prazo apresentaram tolerância à glicose normal ($p < 0,05$), melhora da sensibilidade à insulina e níveis mais baixos de insulina basal ($p < 0,01$) (DOURIS et al., 2015). Em seres humanos, os estudos concentram-se principalmente em pacientes com sobrepeso e/ou diabéticos do tipo 2, mostrando um efeito positivo da dieta na homeostase da glicose. A análise dos parâmetros glicêmicos em pacientes com epilepsia em uso da DC permanece pouco explorada.

Assim, tanto em humanos como em animais, permanecem controvérsias quanto ao efeito da DC em fatores metabólicos como a homeostase da glicose e insulina (KOSINSKI; JORNAYVAZ, 2017).

Os quadros 2 e 3 apresentam um resumo dos principais estudos clínicos e experimentais, respectivamente, que avaliaram alterações no perfil glicêmico em decorrência do uso de uma DC.

Quadro 2 - Principais estudos clínicos que avaliaram alterações no perfil glicêmico em decorrência do uso de uma dieta cetogênica (continua).

Autores, Ano, Local	Tipo Estudo	Amostra / N	Idade (anos)	Sexo (F; M)	Glicemia	Insulinemia	Resultados
Samaha et al., 2003, Estados Unidos	ECR	Adultos com obesidade 64 (dieta) 68 (controle)	53 ± 9 54 ± 9	20; 80 15; 85	Reduzida nos diabéticos, de 168 (DP 63) mg/dL para 142 (DP 68) mg/dL (p = 0,01); sem alterações significativas nos não diabéticos (p = 0,6).	Reduzida, de 22 (DP 20) µU/mL para 16 (DP 14) µU/mL (p = 0,01)	Melhora na sensibilidade à insulina em não diabéticos e melhoria do controle glicêmico em diabéticos em 6 meses de DC.
Boden et al., 2005, Estados Unidos	EC	Adultos com obesidade e DM 2 10 (dieta)	51 ± 9,5	7; 3	Reduzida, de 135 mg/dL para 113 mg/dL (p = 0,025)	Reduzida (p = 0,04)	Melhora na sensibilidade à insulina e controle glicêmico em 15 dias de DC.
Westman et al., 2008, Estados Unidos	ECR	Adultos com obesidade e DM 2 38 (dieta) 46 (controle)	51,8 ± 7,3 51,8 ± 7,8	29; 9 37; 9	Reduzida, de 178,1 (DP 72,9) mg/dL para 158,2 (DP 50,0) mg/dL em 6 meses (p < 0,05)	Reduzida, de 20,4 (DP 9,3) µU/mL para 14,4 (DP 6,9) µU/mL em 6 meses (p < 0,05)	Melhora no controle glicêmico em 6 meses de DC. A DC foi mais eficaz na melhoria do controle glicêmico do que uma dieta hipocalórica e de BIG.
Volek et al., 2009, Estados Unidos	ECR	Adultos com sobrepeso 20 (dieta) 20 (controle)	32,6 ± 11,3 36,9 ± 12,5	20; 20	Reduzida, de 101 (DP 13) mg/dL para 89 (DP 8) mg/dL em 3 meses (p < 0,05)	Reduzida, de 107 (DP 87) pmol/L para 54 (DP 57) pmol/L em 3 meses (p < 0,05)	Melhoria do controle glicêmico e na sensibilidade à insulina em 3 meses de DC.

ECR: Ensaio clínico randomizado; **EC:** Ensaio clínico; **DM:** Diabetes mellitus; **DC:** Dieta cetogênica; **BIG:** Baixo índice glicêmico.

Quadro 2 - Principais estudos clínicos que avaliaram alterações no perfil glicêmico em decorrência do uso de uma dieta cetogênica (conclusão).

Autores, Ano, Local	Tipo Estudo	Amostra / N	Idade (anos)	Sexo (F; M)	Glicemia	Insulinemia	Resultados
Hussain et al., 2012, Kuwait	EC	Adultos com SP e obesidade 220 (dieta) 143 (controle)	37,2 ± 0,4	277; 86	Reduzida (p < 0,05)	NA	Melhoria do controle glicêmico em 6 meses de DC.
Partsalaki; Karvela; Spiliotis, 2012, Grécia	ECR	Crianças e adolescentes com obesidade 29 (dieta) 29 (controle)	13,6 ± 2,5 12,3 ± 2,7	15; 14 16; 13	Sem alterações significativas (p = 0,929)	Reduzida, de 16,4 (DP 13,1) µU/mL para 9,5 (DP 6,6) µU/mL (p = 0,017)	Melhora na sensibilidade à insulina em 6 meses de DC. A DC apresentou melhorias mais pronunciadas nos parâmetros metabólicos do que uma dieta hipocalórica.
Bertoli et al., 2015, Itália	Prospectivo aberto	10 crianças (deficiência de GLUT-1)	3,5 - 10,6	5; 5	Sem alterações significativas (p = 0,245)	Reduzida, de 6,0 (DP 3,2) µU/mL para 3,0 (DP 2,0) µU/mL (p = 0,001)	Melhora na sensibilidade à insulina em 3 meses de DC.

ECR: Ensaio clínico randomizado; **EC:** Ensaio clínico; **SP:** Sobrepeso; **NA:** Não avaliado; **DC:** Dieta cetogênica.

Quadro 3. Principais estudos experimentais que avaliaram alterações no perfil glicêmico em decorrência do uso de uma dieta cetogênica (continua).

Autores, Ano, Local	Tipo Estudo	Amostra / N	Glicemia	Insulinemia	Resultados
Badman et al., 2009, Estados Unidos	Experimental	Animais (ratos obesos)	Reduzida (p < 0,001)	Reduzida (p < 0,001)	Melhora na sensibilidade à insulina e tolerância à glicose independente da perda de peso.
Jornayvaz et al., 2010, Estados Unidos	Experimental	Animais (ratos)	Reduzida (p < 0,05)	Reduzida (p < 0,05)	Resistência à insulina (↑ de diacilglicerol (DAG, p < 0,001) e ↑ da ativação de PKC (p < 0,05), resultando na ↓ da fosforilação em tirosina em IRS-2 (p < 0,01) e consequente diminuição da sinalização de insulina)
Kinzig et al., 2010, Estados Unidos	Experimental	Animais (ratos)	Sem alterações significativas	Aumentada. Níveis de insulina significativamente maiores (p < 0,05) em resposta a um aporte de glicose do que os controles alimentados com dieta regular.	Redução na sensibilidade à insulina e tolerância à glicose.
Bielohuby et al., 2013, Alemanha	Experimental	Animais (ratos)	Reduzida (p < 0,001)	Reduzida (p < 0,001)	Intolerância à glicose e resistência à insulina apesar dos níveis reduzidos de glicemia e insulinemia.

PKC: Proteína quinase C; **IRS-2:** Substrato 2 do receptor de insulina.

Quadro 3 - Principais estudos experimentais que avaliaram alterações no perfil glicêmico em decorrência do uso de uma dieta cetogênica (conclusão).

Autores, Ano, Local	Tipo Estudo	Amostra / N	Glicemia	Insulinemia	Resultados
Murata et al., 2013, Japão	Experimental	Animais (ratos)	Reduzida ($p < 0,01$)	Tendência de \uparrow ($p = 0,12$)	Comprometimento da sensibilidade à insulina, resultando em potencial intolerância à glicose.
Ellenbroek et al., 2014, Holanda	Experimental	Animais (ratos)	Tendência de aumento após 5 semanas de DC. Aumento significativo com redução da tolerância à glicose após 12 semanas ($p < 0,01$)	Concentrações de insulina aumentadas para manter a normoglicemia após 1 semana de DC ($p < 0,05$). Após 5 semanas: secreção de insulina insuficiente.	Intolerância à glicose e redução da massa de células alfa e beta pancreáticas.
Douris et al., 2015, Estados Unidos	Experimental	Animais (ratos)	Reduzida ($p < 0,05$)	Reduzida ($p < 0,01$)	Melhora na sensibilidade à insulina e tolerância à glicose.
Zhang et al., 2016, China	Experimental	Animais (ratos)	Reduzida em ratos diabéticos ($p < 0,01$)	Reduzida ($p < 0,01$)	Melhora na sensibilidade à insulina e tolerância à glicose em ratos diabéticos. Observada esteatose hepática.

DC: Dieta cetogênica

4 MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo experimental, longitudinal, prospectivo, não controlado e não randomizado, sendo, portanto, caracterizado como uma pesquisa quase-experimental. Representa um estudo exploratório, inserido na etapa inicial do estudo de coorte longitudinal, prospectivo e aberto intitulado “Dieta cetogênica em pacientes adultos com epilepsias farmacorresistentes em um país em desenvolvimento”, realizado no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC).

4.2 DESCRIÇÃO DO LOCAL E AMOSTRA

Os pacientes foram recrutados em dois centros de referência para o tratamento de epilepsias em Santa Catarina, localizados no Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) e Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC) e foram encaminhados ao Ambulatório Nutricional de Dieta Cetogênica para Pacientes com Epilepsias Farmacorresistentes do HU/UFSC.

Foram candidatos à participação aqueles pacientes com diagnóstico bem estabelecido de epilepsia farmacorresistente, conforme critérios estabelecidos pela ILAE (KWAN et al., 2010), acompanhados por neurologista por pelo menos um ano, com eletroencefalografia e ressonância magnética de encéfalo, que possuíam histórico clínico compatível e semiologia de crises epiléticas conhecida. Puderam participar do estudo pacientes com epilepsias farmacorresistentes em que a cirurgia não era indicada, ou candidatos cirúrgicos que não desejavam se submeter à cirurgia, ou ainda aqueles que, mesmo operados, não obtiveram controle de crises adequado. O período mais longo isento de crises no pré-tratamento pode ser usado para se determinar o período de tempo significativo sem crises no pós-tratamento. Estima-se como significativo, após o tratamento, um período sem crises três vezes maior do que o período registrado no pré-tratamento ou um intervalo de doze meses sem crises (NAIR, 2016).

Critérios de inclusão:

- Pacientes com epilepsias farmacorresistentes, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico bem estabelecido e comprovado, seguidos por pelo menos 1 ano, com contraindicação cirúrgica ou aqueles operados, que não alcançaram controle satisfatório das crises;
- Ausência de lesão cerebral progressiva ou expansiva, documentada previamente por tomografia computadorizada, ressonância magnética ou outro exame de imagem aplicável;
- Pacientes com regime terapêutico estável (mínimo de 1 mês) de pelo menos um FAE;

Critérios de exclusão:

- Gestantes ou nutrízes e pacientes com doenças que inviabilizem o uso da DC: erros inatos do metabolismo, doença cardiovascular, diabetes, nefrolitíase, anorexia, pancreatite, colecistectomia, osteopenia/osteoporose, hipotensão ortostática, insuficiência renal ou hepática;
- Pacientes com crises de origem não-epiléptica e/ou crises psicogênicas, ou ainda aqueles que apresentem crises epilépticas e crises psicogênicas concomitantemente. As crises não epilépticas psicogênicas (CNEP) são eventos paroxísticos súbitos e involuntários que se assemelham e podem ser confundidos com crises epilépticas, no entanto não existe uma causa orgânica, ou seja, não são consequentes de descargas elétricas cerebrais anormais. Podem envolver mudanças no comportamento, atividade motora, processamento cognitivo ou função autonômica (VAN Ool et al., 2018).
- Pacientes ou representantes legais/cuidadores que sejam incapazes de preencher um diário de crises ou de compreender as instruções médico-nutricionais de forma confiável.

4.3 DETERMINAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi não probabilística por conveniência e o tamanho amostral foi definido por saturação temporal de acordo com o encaminhamento de pacientes pelos centros de referência para o tratamento de epilepsias, localizados no Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) e Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC), entre o período de dezembro de 2017 a outubro de 2018.

4.4 ETAPAS DA PESQUISA

Os pacientes encaminhados para o ambulatório nutricional de dieta cetogênica passaram por uma consulta inicial com o objetivo de esclarecimento da conduta dietoterápica e dos possíveis riscos associados. Aqueles que optaram por realizar a DC seguiram o protocolo adaptado do *Johns Hopkins Adult Epilepsy Diet Center Modified Atkins Diet* (CERVENKA et al., 2016a). O quadro 4 resume o protocolo adotado para o atendimento nutricional e as etapas detalhadas foram descritas no apêndice A. Foi previsto um período de duração de 96 semanas (24 meses) para o tratamento com a DC. No entanto, para esse estudo, as análises foram focadas nas alterações ocorridas entre as semanas 0-24. Para aqueles que obtiverem resposta excelente, o tratamento poderá ser oferecido por tempo indeterminado ou até que efeitos colaterais inviabilizem a dieta.

Todos os pacientes tiveram acesso irrestrito aos pesquisadores, em qualquer momento do tratamento, através de telefone ou e-mail, para esclarecimento de dúvidas, relato de efeitos adversos ou qualquer eventualidade.

Quadro 4 - Etapas atendimento nutricional para pacientes com epilepsias farmacorresistentes.

Fase pré-dieta	Semana -4	Visita 1
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consulta com equipe multiprofissional (médico, nutricionista, psicólogo) em uma sessão instrucional de 60-90 min. ▪ Anamnese nutricional. ▪ Conversa explicativa sobre a dieta cetogênica, informações gerais da dieta, potencial terapêutico, possíveis eventos adversos, esclarecimento de dúvidas e fornecimento de manual/material suplementar por escrito com informações gerais. ▪ Entrega de uma agenda para registro de diário de crises, registro de cetonemia ou cetonúria e registro do ciclo menstrual. ▪ Indicação para paciente adquirir aparelho para monitoramento de cetonúria ou cetonemia e balança de cozinha com precisão de 1 g. ▪ Orientações por escrito para a realização do DXA na próxima visita. 		

Fase início da dieta	Semana 0	Visita 2
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entrega do plano alimentar proposto para o início da dieta e materiais de apoio (duração aproximada de 90 minutos). Explicação detalhada de todo o plano alimentar, orientação sobre os alimentos liberados (gorduras e proteínas – sinal verde) e os alimentos controlados (sinal amarelo e vermelho). Capacitação do paciente e/ou cuidador sobre como fazer substituições através da lista de alimentos fornecida. <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dieta Atkins Modificada limitada a 20 gramas de carboidratos/dia. ✓ Ingestão de gorduras <i>ad libitum</i> ✓ Suplementação de multivitamínicos e minerais Centrum® (Pfizer, São Paulo, Brasil) ✓ Hidratação <i>ad libitum</i> ▪ Avaliação nutricional: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Peso, altura e índice de massa corpórea. ✓ Circunferência da cintura e do braço. ✓ DXA ▪ Avaliação laboratorial: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Glicemia de jejum; ✓ Insulina; ✓ Perfil lipídico (CT, TG, HDL, LDL); ✓ PCR-us ▪ Monitorização: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Diário de crises. ✓ Orientação para medição de cetonúria diariamente até 40 mg/dL ou cetonemia até 2 mmol/L, depois 2x/semana. (espera-se durante a realização da dieta a manutenção de medição de cetonúria entre 80 e 160 mg/dL ou cetonemia entre 2 e 4 mmol/L). O paciente deve ser orientado a anotar os valores correspondentes em cada medição no diário fornecido. ✓ Registro menstrual em agenda. 		

Contato telefônico	Semana 2	
<p>Questionar sobre adesão, dificuldades encontradas e existência de efeitos adversos. Esclarecer dúvidas e promover a motivação do paciente e/ou familiares.</p>		
Fase de seguimento I	Semanas 4, 12, 24	Visitas 3-5
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Monitorização: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dificuldades encontradas, palatabilidade das preparações sugeridas, quantidade aproximada ingerida, presença de fome ou saciedade excessiva. ✓ Adesão avaliada por meio de R24h. ✓ Eventos adversos. ✓ Cetonúria ou cetonemia. ✓ Registro de crises. Será considerada eficácia clínica a redução de $\geq 50\%$ de crises epiléticas a partir da linha de base (fase pré-dieta) e paciente livre de crises se não apresentar nenhuma crise epilética a partir do dia 0. ▪ Avaliação nutricional: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Peso, altura e índice de massa corpórea. ✓ Circunferência da cintura e do braço. ✓ DXA ▪ Seguimento do plano alimentar: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Suplementação de multivitamínicos e minerais Centrum® (Pfizer, São Paulo, Brasil) ▪ Avaliação laboratorial (semanas 12, 24): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Glicemia de jejum; ✓ Insulina; ✓ Perfil lipídico (CT, TG, HDL, LDL); ✓ PCR-us 		

Fase de seguimento II	Semanas 8, 16, 20
Contato telefônico para esclarecimento ativo de dúvidas, presença de efeitos adversos e monitorização de critérios de descontinuação.	

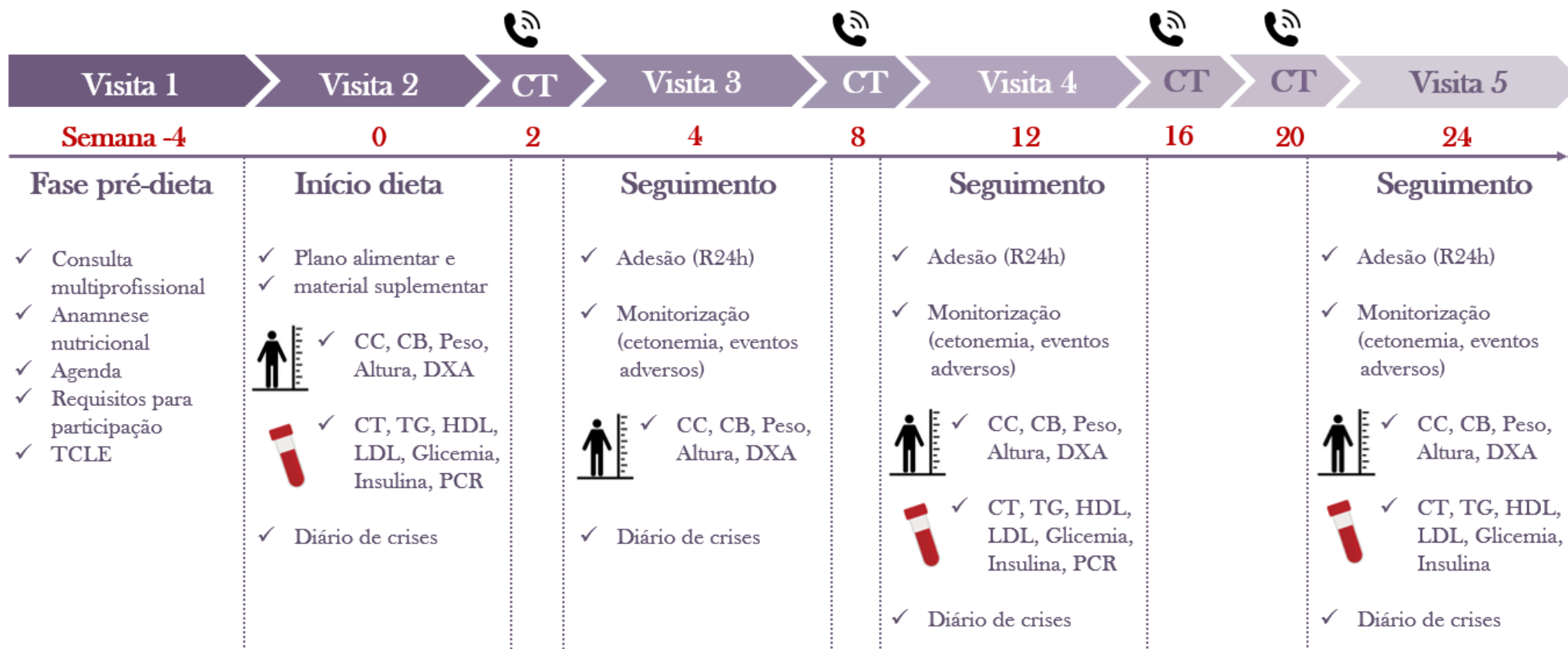
Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Cervenka et al. (2016a)

Caso o paciente ou representante legal decidisse pela não continuação do tratamento, em qualquer período, foi prevista uma redução progressiva da dieta, através do aumento gradual da ingestão de 5 g de carboidratos a cada 3 dias até se atingir 85 g/dia e redução gradual da ingestão de gordura até seus índices pré-dieta (CERVENKA et al., 2016a).

Os critérios estabelecidos para descontinuação do tratamento foram:

- Paciente ou representante legal que, por qualquer motivo, opte pela retirada do consentimento livre e esclarecido;
- Não cumprimento do protocolo estabelecido (por exemplo, incapacidade de registro de crises, incapacidade de adesão à dieta ou exames de monitorização, mudança de FAEs nos três primeiros meses da dieta);
- Perda de seguimento: não comparecimento do paciente na data prevista da visita e após pelo menos 2 tentativas de contato telefônico;
- Qualquer condição clínica que impeça a continuidade do paciente no protocolo, descrevendo o motivo, com respectiva comprovação;
- Evento adverso que impossibilite a continuidade do estudo, inclusive, gestação;
- Diagnóstico de doença no decorrer do estudo que faça parte dos critérios de exclusão.

Figura 6 - Etapas da pesquisa



CT: Contato telefônico; **TCLE:** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; **CC:** Circunferência da cintura; **CB:** Circunferência do braço; **DXA:** Densitometria computadorizada por absormetria radiológica de dupla energia; **CT:** Colesterol total; **TG:** Triglicérides; **HDL:** *High density lipoproteins*; **LDL:** *Low density lipoproteins*; **R24h:** Recordatório alimentar de 24 horas.

Fonte: Elaborado pela autora

Quadro 5 - Cronograma atendimento nutricional para pacientes com epilepsias farmacorresistentes.

Consulta (Visita ou Contato telefônico)	Visita 1	Visita 2	CT	Visita 3	CT	Visita 4	CT	CT	Visita 5
Semana	-4	0	2	4	8	12	16	20	24
Anamnese Nutricional	X								
Aquisição acessórios (fita cetonúria, balança, agenda)	X								
TCLE	X								
Altura e peso corporal		X		X		X			X
Circunferências (CC, CB) ¹		X		X		X			X
DXA ²		X		X		X			X
Exames bioquímicos		X				X			X
Cetonúria ou Cetonemia				X		X			X
R24h ³				X		X			X
Controle de crises		X		X		X			X
Efeitos adversos			X	X	X	X	X	X	X

CT: Contato Telefônico

¹ CC: circunferência da cintura, CB: circunferência do braço² DXA: densitometria computadorizada por absorvometria radiológica de dupla energia³ R24h: recordatório alimentar de 24 horas

Fonte: Elaborado pela autora

4.4.1 Intervenção Dietética

O tratamento dietético seguiu o protocolo adaptado do *Johns Hopkins Adult Epilepsy Diet Center Modified Atkins Diet* (CERVENKA et al., 2016a). A dieta Atkins Modificada teve como limitação a ingestão de 20 gramas de carboidratos ao dia, distribuídos proporcionalmente em quatro refeições diárias. Os pacientes receberam explicações detalhadas a respeito da necessidade dessa orientação ser rigorosamente seguida. O uso de balança digital eletrônica com precisão de 1 grama para pesagem dos alimentos fontes de carboidratos foi indispensável.

A ingestão de proteínas e de água não foi restrita. O consumo de gorduras foi incentivado, e nessa fase inicial do projeto, não foi feita restrição ao consumo de gorduras saturadas ou estímulo à ingestão de gorduras mono ou poli-insaturadas.

Todos os pacientes receberam orientações para suplementação com polivitamínico e minerais durante o período de tratamento, uma vez que a composição da DC não supre as recomendações de micronutrientes conforme uma dieta balanceada. O suplemento indicado foi o Centrum® (Pfizer, São Paulo, SP, Brasil) devido à ausência de carboidratos na formulação (Quadro 6).

Quadro 6. Informação Nutricional do suplemento vitamínico Centrum® (Pfizer, São Paulo, SP, Brasil).

Porção de 1,320g (1 comprimido)			
Quantidade por porção	%VD(*)		
Carboidratos	0	g, dos quais	0%
Açúcares	0	g	*
Vitamina A (Betacaroteno + Retinol)	400	mcg	67%
Vitamina B1 (Tiamina)	1,2	mg (1)	100%
Vitamina B2 (Riboflavina)	1,3	mg	100%
Vitamina B3 (Niacina)	16	mg	100%
Vitamina B5 (Ácido pantotênico)	5,0	mg	100%
Vitamina B6 (Piridoxina)	1,3	mg	100%
Vitamina B9 (Ácido fólico)	240	mcg	100%
Vitamina B12 (Cianocobalamina)	2,4	mcg	100%
Vitamina C	45	mg	100%
Vitamina D	5,0	mcg	100%
Vitamina E	6,7	mg	67%
Vitamina H (Biotina)	30	mcg	100%
Vitamina K	65	mcg	100%
Cálcio	150	mg	25%
Cloro	320	mcg	**
Cobre	450	mcg	50%
Cromo	18	mcg	51%
Ferro	8,1	mg	58%

Fósforo	125	mg	18%**
Iodo	33	mcg	25%
Magnésio	100	mg	38%
Manganês	1,2	mg	52%
Molibdênio	23	mcg	51%
Potássio	10	mcg	*
Selênio	20	mcg	59%
Zinco	7,0	mg	100%
<p>"Não contém quantidade significativa de valor energético, carboidratos, proteínas, gorduras totais, gorduras saturadas, gorduras trans, fibra alimentar e sódio".</p> <p>* % Valores Diários de referência com base em uma dieta de 2000 kcal ou 8400 kJ. Seus valores diários podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades energéticas.</p> <p>** Valor diário não estabelecido</p> <p>*** Menor que 25% do valor diário recomendado</p> <p>(1) Como cloridrato de tiamina</p>			

Fonte: Rótulo do suplemento Centrum®.




A composição do cardápio foi estabelecida por meio de grupos alimentares, aos quais foram atribuídas cores que orientassem o consumo de acordo com a ingestão de carboidratos. A cor verde sinalizava alimentos de consumo mais liberado, que não forneciam carboidratos ou com teor bastante reduzido desse macronutriente. Sendo assim, foi constituído pelo grupo dos óleos e gorduras e das carnes e ovos. Alimentos com teor moderado de carboidrato foram sinalizados com a cor amarela, representado por alguns vegetais e o grupo dos lácteos (principalmente queijos, sendo excluído o leite neste momento). Por fim, alimentos que exigiam bastante cautela devido ao teor mais alto de carboidratos foram agrupados na cor vermelha. O teor de carboidratos dos alimentos foi determinado de acordo com a Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos, TACO (NEPA, 2011). A figura 7 mostra a composição dos cardápios e nos apêndices é apresentada a lista completa dos alimentos e grupos fornecida aos pacientes.

Além da lista de alimentos com as quantidades de carboidratos, foi fornecido aos pacientes exemplos de cardápios completos, com quatro refeições cetogênicas para orientar suas escolhas (APÊNDICE B).

Figura 7 - Composição geral do cardápio da Dieta Atkins Modificada ofertada aos pacientes.

COMPOSIÇÃO CARDÁPIO

Refeição	Grupos Alimentares	Quantidade	Gramas de carboidrato
Café da Manhã	Ovos		Até 5 gramas
	Óleos e Gorduras		
	Lácteos (Queijos)	Ver lista	
	Fruta	Ver lista	
Almoço	Carnes		Até 5 gramas
	Óleos e Gorduras		
	Hortaliça Grupo I	Ver lista	
	Hortaliça Grupo II	Ver lista	
Lanche	Ovos		Até 5 gramas
	Óleos e Gorduras		
	Lácteos (Queijos)	Ver lista	
	Fruta	Ver lista	
Jantar	Carnes		Até 5 gramas
	Óleos e Gorduras		
	Hortaliça Grupo I	Ver lista	
	Hortaliça Grupo II	Ver lista	
Total (máximo de carboidratos por dia)			20 gramas

-  Alimentos isentos ou com baixo teor de carboidratos.
-  Alimentos com moderado teor de carboidratos. Exigem cautela.
-  Alimentos com alto teor de carboidratos. Consumo em pequenas porções, conforme recomendação.

Fonte: Elaborado pela autora

4.4.2 Adesão e Monitorização

4.4.2.1 Consumo Alimentar

A verificação da adesão foi realizada através da análise do consumo alimentar dos participantes por meio de Recordatórios de 24h (R24h). Os recordatórios foram aplicados pessoalmente em três momentos de acompanhamento, abrangendo todo o período de tratamento (1 mês, 3 meses e 6 meses de dieta). A avaliação do consumo alimentar foi utilizada como uma

ferramenta complementar de monitorização, permitindo a observação das escolhas alimentares e a composição nutricional da dieta dos pacientes. Para a aplicação do R24h, foi utilizado o método dos múltiplos passos, desenvolvido em 1999 pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA), para a obtenção de dados nutricionais mais confiáveis (CONWAY; INGWERSEN; MOSHFEGH; 2004).

As variáveis alimentares consideradas foram o valor energético total (kcal) e a ingestão em gramas de carboidratos, proteínas, gordura totais, ácidos graxos saturados, ácidos graxos poli-insaturados e ácidos graxos monoinsaturados. As medidas caseiras foram transformadas em gramas ou mililitros de alimento com o auxílio da tabela de referência para medidas caseiras (PINHEIRO et al., 2000). Os R24h foram analisados por meio do software *NDSR (Nutrition Data System for Research®)* versão *grad pack 2017 (NCC Food and Nutrient Database, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA)*. Sempre que necessário, o banco de dados do software foi complementado com a inserção de novos alimentos e suas respectivas composições nutricionais a partir da Tabela de Composição de Alimentos (NEPA, 2011) ou rótulos fornecidos pelos fabricantes.

Como critério para avaliar a adesão, foi considerada a ingestão igual ou inferior a 20 gramas de carboidratos ao dia. A análise do teor de gorduras totais da dieta também foi avaliada, sendo que era esperado um teor de lipídeos igual ou superior a 60% do valor energético total. A avaliação dos tipos de ácidos graxos predominantes na dieta foi analisada, no entanto, não se estabeleceu como critério da adesão.

4.4.2.2 Corpos Cetônicos

Além da avaliação do consumo alimentar, os pacientes que iniciaram a dieta foram orientados a monitorar o nível de corpos cetônicos na urina (cetonúria) ou no sangue (cetonemia). Os pacientes foram instruídos na fase inicial da dieta para a aquisição de fitas dosadoras de cetonúria ou cetonemia (nesse caso, incluindo o aparelho de monitoramento). O aparelho indicado para monitoramento da cetonemia foi o *FreeStyle® Optium Neo* (Abbott, São Paulo, SP, Brasil) com fitas de mesma marca. A avaliação da cetonemia consiste em um teste eletroquímico. A tira reagente contém a enzima β -hidroxibutirato desidrogenase, que oxida o β -hidroxibutirato (β HB) em acetoacetato. A corrente elétrica gerada é diretamente proporcional à concentração de β HB.

Caso o paciente optasse pela medição da cetonúria, foi indicado as tiras *Ketostix®* (Bayer, São Paulo, SP, Brasil). Para avaliação, a tira deve ser momentaneamente mergulhada

na urina ou passada no fluxo urinário e comparada a uma cartela de cores 1 minuto depois. Quando mergulhada na urina, a tira muda de coloração conforme a quantidade de corpos cetônicos na urina, sendo a cor púrpura escura desejada. O método consiste na reação do ácido acético com nitroprussiato de sódio em meio alcalino formando um complexo violeta. A tira é capaz de detectar 5 mg/dL de acetoacetato (COMSTOCK; GARBER, 1990).

Foi recomendada a medição diária até atingir valores de 40 mg/dL na cetonúria ou 2 mmol/L na cetonemia, e depois reduzida para dosagem de monitoramento 2 vezes por semana. Durante a realização da dieta, espera-se a manutenção de medição de cetonúria entre 80 e 160 mg/dL e cetonemia entre 2 e 4 mmol/L (VAN DELFT et al., 2010). Os pacientes foram orientados a anotar os valores correspondentes em cada medição no diário fornecido.

4.5 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada no ambulatório nutricional de dieta cetogênica para pacientes com epilepsias farmacorresistentes, localizado no HU-UFSC. O ambulatório iniciou suas atividades em setembro de 2017. A partir de dezembro de 2017 iniciou-se a coleta de dados dessa pesquisa, estabelecida até outubro de 2018.

4.5.1 Caracterização dos Participantes

Os participantes do estudo passaram inicialmente por uma anamnese nutricional, em que foram coletados dados que permitiram a caracterização dos pacientes quanto aos aspectos sociodemográficos (sexo, idade) e clínicos (tipo de epilepsia, número de crises, fármacos antiepilépticos utilizados). A anamnese nutricional foi realizada na fase inicial da dieta, na visita 1 (conforme cronograma) dos pacientes ao ambulatório nutricional de dieta cetogênica do HU-UFSC.

4.5.2 Avaliação Antropométrica e Composição Corporal

As medidas antropométricas dos participantes foram realizadas no Laboratório de Composição Corporal, no Departamento de Nutrição da UFSC. O peso dos participantes foi aferido em balança eletrônica com capacidade máxima de 200 kg e escala de 100 g, de marca *Welmy*[®] (São Paulo, Brasil). A estatura foi aferida em centímetros, por meio de estadiômetro acoplado à balança, de marca *Welmy*[®] (São Paulo, Brasil). Os participantes foram orientados a

ficar descalços, em posição ortostática (posição ereta, pés afastados à largura do quadril, face voltada para frente e olhar para o horizonte, braços soltos ao longo do tronco, com as palmas das mãos voltadas para as coxas) (WHO, 1995).

Com as medidas de peso e altura foi calculado o índice de massa corpórea (IMC) dos participantes, o qual pode ser utilizado como indicador do estado nutricional, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2008). O IMC é calculado dividindo-se o peso aferido (em kg) pela estatura (em metros) ao quadrado (WHO, 1995).

As circunferências da cintura (CC) e do braço (CB) foram aferidas com o auxílio da uma fita métrica inelástica, flexível, graduada em cm, de marca TBW[®] (São Paulo, Brasil). A CC foi medida entre a última costela e a extremidade superior da crista ilíaca. A CB foi aferida no ponto médio do braço, entre o olécrano e o acrômio, seguindo-se os critérios propostos por Lohman, Roche e Martorell (1988).

A composição corporal foi avaliada por meio de densitometria computadorizada por absormetria radiológica de dupla energia (DXA), modelo *Lunar Prodigy Advance (General Electric-GE[®])*. Esta técnica não invasiva e segura permite medir a gordura corporal (em gramas e percentual) e a massa livre de gordura (em gramas). Os dados foram apresentados por meio do software *Lunar enCORE GE Healthcare (GE MEDICAL SYSTEMS LUNAR, General Electric[®], Madison, USA)*.

4.5.3 Avaliação Laboratorial

Todos os pacientes em tratamento dietoterápico receberam solicitações para realização de exames bioquímicos no momento pré-dieta, com 12 semanas e com 24 semanas após o início da dieta. Os pacientes foram encaminhados para a realização dos exames no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário (HU/UFSC). Para a coleta de sangue, os pacientes receberam orientações para fazerem jejum de 12 horas. Cerca de 8 mL de sangue venoso periférico foi coletado de todos os participantes do estudo por profissional capacitado de acordo com técnica padronizada, utilizando um tubo seco contendo gel separador.

4.5.3.1 Perfil lipídico - HDL, LDL, CT, TG, não-HDL

O perfil lipídico foi analisado por meio das concentrações séricas de triglicerídeos, colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol, no momento pré-dieta, com 12 semanas e com 24 semanas após o início da dieta. As concentrações séricas de colesterol e triglicerídeos

foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico automatizado, no Equipamento *Dimension RXL*[®] (Siemens Healthcare S.A., Newark, EUA). Os valores foram expressos em mg/dL.

O colesterol não-HDL foi calculado pela diferença entre o colesterol total e o HDL-colesterol. As relações CT/HDL e TG/HDL foram calculadas pela divisão entre o colesterol total e HDL, assim como entre triglicérides e HDL (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

4.5.3.2 Glicemia de Jejum

A concentração sérica de glicose, em jejum, foi analisada por meio do método enzimático colorimétrico automatizado, no equipamento *Dimension RXL*[®] (Siemens Healthcare S.A., Newark, EUA). Os valores foram expressos em mg/dL.

4.5.3.3 Insulina de Jejum

A determinação da concentração sérica da insulina, em jejum, foi analisada por meio do método de quimioluminescência por micropartículas, equipamento *ADVIA Centaur*[®] *XP* (Siemens Healthcare S.A., Newark, EUA). Os valores de insulina foram expressos em μ UI/mL.

4.5.3.4 Proteína C Reativa Ultrassensível

A PCR ultrassensível (PCR-us) foi mensurada no soro pelo método turbidimétrico no equipamento *Dimension RXL*[®] (Siemens Healthcare S.A., Newark, EUA). Os valores foram expressos em mg/L.

O ponto de corte para classificar alto risco para doença cardiovascular foi PCR-us maior ou igual a 2 mg/L (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

4.5.4 Cálculo do HOMA-IR

O índice HOMA originalmente publicado por Matthews et al. (1985) pode ser calculado pela fórmula: insulina de jejum (μ UI/mL) x glicemia de jejum (mmol/L) / 22,5.

Em 1998, foi publicado um modelo atualizado do índice, o HOMA2, que considera com mais precisão algumas variações fisiológicas na resistência hepática e periférica à glicose

(LEVY et al., 1998). Considerando essa atualização, o índice HOMA-IR foi calculado com os valores de glicemia e insulinemia de jejum, utilizando o programa *HOMA2 Calculator* v. 2.2.3[©] (*Diabetes Trials Unit, University of Oxford, USA*).

4.5.5 Pressão Arterial

A pressão arterial sistólica e diastólica dos participantes foi aferida na consulta 5 (24 semanas após o início da dieta) para posterior análise do escore de Framingham.

A medida de pressão arterial foi aferida por esfigmomanômetro de pulso digital (Techline[®], São Paulo, Brasil). Para aferição, o paciente permaneceu em repouso, sentado, com pernas descruzadas, pés apoiados no chão e dorso recostado na cadeira. O braço foi posicionado na altura do coração, apoiado (ângulo de 90°), com a palma da mão voltada para cima (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). Foram realizadas pelo menos duas medições, com intervalo em torno de um minuto. O valor da maior medida foi utilizado como referência e foi expresso em mmHg.

4.5.6 Avaliação do Risco de Doença Cardiovascular

O escore de Framingham foi calculado na fase final do estudo, após a conclusão do período de 24 semanas de dieta. O escore foi utilizado como uma ferramenta balizadora para avaliar, após o período de intervenção, a relação entre o risco cardiovascular e o potencial terapêutico associado ao controle de crises.

Os preditores de risco incluídos no cálculo do escore de Framingham são: sexo, idade em anos, colesterol total e HDL em mg/dL, pressão arterial sistólica, em mmHg, presença ou ausência do hábito de fumar e diabetes *melittus* (D'AGOSTINO et al., 2008).

O diagnóstico de diabetes *melittus* foi estabelecido pelos antecedentes clínicos, o uso de hipoglicemiantes e/ou se a glicemia de jejum foi maior ou igual a 126 mg/dL (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). O hábito de fumar foi questionado na anamnese nutricional. Aqueles que relataram ter fumado cigarros durante o ano anterior ao exame foram definidos como fumantes (BURKE et al., 2017).

O risco absoluto de doença arterial coronariana nos próximos 10 anos foi classificado como alto quando maior ou igual a 20%, risco médio quando for maior ou igual a 6% e menor que 20% e baixo se for menor que 6% (D'AGOSTINO et al., 2008).

O QRISK 3 é um algoritmo mais recente para estimação do risco cardiovascular. Além dos preditores de risco tradicionalmente utilizados como sexo, idade em anos, etnicidade, razão colesterol total/HDL, pressão arterial sistólica, em mmHg, índice de massa corporal, em kg/cm², presença ou ausência do hábito de fumar e diabetes *melittus*, inclui alguns fatores de risco adicionais como doença mental grave, uso de antipsicóticos atípicos, corticosteroides e enxaquecas (HIPPISEY-COX; COUPLAND; BRINDLE, 2017).

Para o cálculo foi utilizado o software QRISK[®] 3 v. 2018 (*ClinRisk Ltd. Queen St Leeds, UK*), sendo que pontuação menor ou igual a 10% foi considerado como baixo risco (HIPPISEY-COX; COUPLAND; BRINDLE, 2017).

4.5.7 Determinação do Número de Crises Epilépticas

A avaliação do número de crises epilépticas é importante para se determinar a efetividade do tratamento dietoterápico. A determinação do número de crises ocorreu por meio de registro pelo próprio paciente ou responsável em agenda específica para esse fim. Foi contabilizada a quantidade de crises epilépticas por mês em cada consulta do paciente, com objetivo de avaliar se houve controle de crises após a dieta (12 e 24 semanas).

Foi considerada eficácia clínica redução maior ou igual a 50% de crises epilépticas a partir da linha de base (fase pré-dieta) e paciente livre de crises se não apresentar nenhuma crise epiléptica a partir do dia 0.

4.6 MODELO DE ANÁLISE

Nesta pesquisa, foi considerada como exposição principal o consumo da dieta Atkins modificada. Os desfechos estudados foram as alterações nas concentrações séricas relacionadas ao perfil lipídico e glicêmico e no perfil de crises epilépticas.

Tabela 1 - Modelo proposto para análise dos dados (continua)

Categoria	Variável	Tipo	Apresentação dos dados
Caracterização	Sexo	Qualitativa nominal	Masculino Feminino
	Idade	Quantitativa contínua	Anos
	Tipo de Epilepsia	Qualitativa nominal	Focal idiopática Focal sintomática Generalizada idiopática Generalizada sintomática
	FAE	Qualitativa nominal	Tipo
		Quantitativa discreta	Número
Exposição	Carboidratos	Quantitativa contínua	g
		Qualitativa ordinal	≤ 20 g/dia > 20 g/dia
	Gorduras Totais	Quantitativa contínua	g
		Qualitativa ordinal	< 60% VET ≥ 60% VET
	Gorduras Saturadas	Quantitativa contínua	g
	Gorduras Monoinsaturadas	Quantitativa contínua	g
	Gorduras Poli-insaturadas	Quantitativa contínua	g
	Proteínas	Quantitativa contínua	g
Controle	Cetonúria	Quantitativa contínua	mg/dL
		Qualitativa ordinal	< 15 mg/dL ≥ 15 e < 40 mg/dL ≥ 40 e < 80 mg/dL ≥ 80 mg/dL
	Cetonemia	Quantitativa contínua	mmol/L
		Qualitativa ordinal	< 1 mmol/L ≥ 1 e < 2 mmol/L ≥ 2 e < 4 mmol/L ≥ 4 mmol/L

FAE: Fármaco antiepiléptico

Tabela 1 - Modelo proposto para análise dos dados (continua)

Categoria	Variável	Tipo	Apresentação dos dados
Desfecho	Número de crises	Quantitativa discreta	Vezes
		Qualitativa ordinal	Redução < 50% Redução ≥ 50%
	Peso	Quantitativa contínua	kg
	Altura	Quantitativa contínua	m
	IMC	Quantitativa contínua	kg/m ² < 18,5 kg/m ² ≥ 18,5 e < 25 kg/m ² ≥ 25 e < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ²
		Qualitativa ordinal	
	Circunferência cintura	Quantitativa contínua	cm
	Circunferência braço	Quantitativa contínua	cm
	Massa gorda	Quantitativa contínua	g
	Percentual de gordura	Quantitativa contínua	%
	Massa livre de gordura	Quantitativa contínua	g
	Glicemia jejum	Quantitativa contínua	mg/dL
	Insulinemia jejum	Quantitativa contínua	μUI/mL
	Colesterol total	Quantitativa contínua	mg/dL
	Triglicerídeos	Quantitativa contínua	mg/dL
	HDL-C	Quantitativa contínua	mg/dL
LDL-C	Quantitativa contínua	mg/dL	
não-HDL	Quantitativa contínua	mg/dL	

Tabela 1 - Modelo proposto para análise dos dados (conclusão)

	Variável	Tipo	Apresentação dos dados
Desfecho	CT/HDL	Quantitativa contínua	-
	TG/HDL	Quantitativa contínua	-
	HOMA-IR	Quantitativa contínua	índice
	PCR-us	Quantitativa contínua	mg/L
			< 1 mg/L
			Qualitativa ordinal
	Framingham	Qualitativa ordinal	< 6 %
≥ 6 e < 20%			
≥ 20%			
QRISK 3	Qualitativa ordinal	< 10 %	
		≥ 10 e < 20%	
		≥ 20%	

4.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis demográficas (sexo, idade) e clínicas (fármacos antiepilépticos utilizados, número de crises) dos pacientes foram submetidas à análise descritiva para a caracterização da população de estudo. Para as variáveis qualitativas, os resultados foram apresentados como frequências absolutas e relativas.

Previamente à análise estatística, foi realizada a avaliação da distribuição dos dados para verificação da normalidade por meio do teste de Shapiro-wilk. No entanto, para amostras pequenas, os testes de normalidade têm pouco poder para rejeitar a hipótese nula e, portanto, amostras pequenas geralmente passam no teste de normalidade (DWIVEDI; MALLAWAARACHCHI; ALVARADO, 2017; OZTUNA; ELHAN; TUCCAR, 2006). Sendo assim, outros parâmetros foram avaliados como a representação gráfica no histograma, o coeficiente de variabilidade, a assimetria e curtose dos dados.

Para as variáveis quantitativas, as diferenças entre as médias foram avaliadas por meio de teste t pareado e apresentadas como média e desvio padrão, quando a distribuição dos dados era paramétrica, ou teste de Wilcoxon com apresentação sob a forma de mediana e intervalo interquartil, quando a distribuição era não paramétrica.

As mudanças observadas nas variáveis bioquímicas e antropométricas ao longo do tempo foram avaliadas por meio do modelo de Equações de Estimções Generalizadas (GEE). O método de análise de dados longitudinais pelo GEE possibilita um tamanho menor de amostra para conseguir evidenciar o mesmo tamanho de efeito, com um poder de 80%. Além disso, não exige que a variável de resultado tenha uma distribuição específica, o que beneficia estudos com pequeno tamanho amostral em que distribuição de dados é difícil de ser verificada (MA; MAZUMDAR; MEMTSOUDIS, 2012).

Os modelos foram ajustados por sexo, idade e dosagem de FAEs. O ajuste pela dosagem de FAEs foi realizado devido às evidências que propõem associação positiva entre o uso de FAEs e o metabolismo do colesterol (VYAS et al., 2015; YAMAMOTO et al., 2016), além da influência na composição corporal (HAMED, 2015). Para a análise GEE foi utilizado o modelo com distribuição Gamma e função de ligação logarítmica e o teste post-hoc realizado foi o de Bonferroni.

Todos os dados coletados foram armazenados e analisados no software SPSS for Windows, *Standard Version 20.0* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e o programa GraphPad Prism *trial version* (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) foi utilizado para elaboração dos gráficos. Foi considerado um valor de $p < 0,05$ para estabelecer significância estatística.

4.8 PROCEDIMENTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos da UFSC (CEPSH/UFSC - Plataforma Brasil) e aceito através do Parecer Consubstanciado (Número: 2.620.242 e CAAE: 75879417.8.0000.0121) (ANEXO A). Todos os participantes da pesquisa assinaram previamente um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Neste documento constam as informações a respeito da pesquisa, assim como os riscos e benefícios de participar da mesma (APÊNDICE C).

A pesquisa seguiu as recomendações para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos propostas pela Resolução nº 466 de junho de 2012 (BRASIL, 2013), do Conselho Nacional de Saúde e os preceitos estabelecidos na declaração de Helsinki (RICKHAM, 1964).

5 RESULTADOS

Os resultados e a discussão do estudo realizado estão apresentados nesta dissertação no formato de um artigo original e serão apresentados a seguir. O manuscrito está formatado conforme as regras de submissão do periódico científico *Epilepsy Research* (Qualis B1, área Medicina II, fator de impacto: 2.178).

Dieta Cetogênica para adultos com epilepsias farmacorresistentes: uma avaliação do risco cardiometabólico e da eficácia.

Resumo

A dieta cetogênica pode ser uma opção terapêutica para cerca de um terço dos pacientes com epilepsias que permanecem com crises mesmo com o tratamento farmacológico indicado. Apesar do potencial terapêutico da dieta no controle de crises, eventos adversos podem coexistir, exigindo o monitoramento constante do paciente e sua relação com o desenvolvimento de comorbidades. Este estudo experimental, prospectivo, não controlado e não randomizado foi conduzido com o objetivo de avaliar o efeito da dieta cetogênica (Atkins Modificada) sobre parâmetros cardiometabólicos (perfil lipídico, glicêmico e variáveis de composição corporal) e controle de crises de pacientes adultos com epilepsias farmacorresistentes. Os pacientes seguiram a dieta Atkins Modificada (DAM), com restrição de 20 gramas de carboidrato/dia e gorduras *ad libitum* durante 24 semanas. Dos 14 pacientes elegíveis, oito (quatro mulheres com idade média igual a $33,5 \pm 9,9$ anos e quatro homens com idade média igual a $27,5 \pm 9,0$ anos; $p = 0,386$) completaram as 24 semanas de tratamento. A mediana de crises focais disceptivas reduziu de 9,0 (4,0 - 28,0) crises/mês no período inicial para 4,0 (0,5 - 11,2) crises/mês em 12 semanas ($p = 0,028$). A concentração de colesterol total ($p = 0,016$), LDL ($p = 0,037$) e não-HDL ($p = 0,028$) apresentou aumento progressivo ao longo do período de intervenção, sendo significativo em 24 semanas. Redução significativa na glicemia, insulinemia e no índice HOMA-IR foi observada ($p < 0,001$). O risco cardiovascular estimado após o tratamento foi baixo para todos os pacientes avaliados (inferior a 10%). Foi observada redução significativa de peso corporal, IMC, circunferências da cintura e braço ($p < 0,001$), além da redução de massa gorda e massa livre de gordura ($p < 0,001$). Os eventos adversos foram, em geral, leves e tratáveis, sendo os mais comuns a cefaleia, distúrbios gastrointestinais e fraqueza. A DAM se mostrou uma opção terapêutica adequada para adultos com epilepsias farmacorresistentes. Alterações no perfil lipídico potencialmente aterogênicas foram observadas, no entanto, um melhor controle glicêmico e a redução de peso corporal e da circunferência da cintura indicam melhorias nos parâmetros cardiometabólicos. Além disso, um baixo risco para doença cardiovascular foi estimado em todos os casos avaliados após o tratamento.

Palavras-chave: Epilepsia. Epilepsia Farmacorresistente. Dieta Cetogênica. Dieta Atkins Modificada. Perfil lipídico.

1. Introdução

A epilepsia é uma doença neurológica crônica relativamente comum, afetando cerca de 1% da população mundial (Dallérac et al., 2017; Thurman et al., 2011). A base do tratamento é a terapia farmacológica para o controle das crises. No entanto, apesar do desenvolvimento de novos fármacos antiepilépticos (FAEs) pela indústria farmacêutica nos últimos 30 anos, não foi observada redução significativa na proporção de pacientes com crises não controladas (Chen et al., 2017; Martin-McGill et al., 2017). Cerca de um terço dos pacientes permanecem sem um controle satisfatório de crises (Golyala and Kwan, 2017; Kverneland et al., 2018) aumentando o risco de lesões físicas, transtornos de humor, déficit cognitivo, impacto psicossocial adverso, estado epiléptico e até mesmo a morte súbita inesperada em epilepsia (SUDEP) (Nair, 2016). Para estes pacientes, outras opções terapêuticas são necessárias e o tratamento dietoterápico pode ser uma possibilidade.

A dieta cetogênica (DC), caracterizada por alto teor de gordura, baixo teor de carboidrato e adequada em proteína, é um tratamento bem estabelecido para crianças com epilepsias farmacorresistentes e tem se mostrado uma opção de tratamento para controle de crises também para adultos (Cervenka et al., 2017; Nei et al., 2014; Sampaio, 2016). Aproximadamente metade dos adultos que iniciam uma DC tem redução de crises epilépticas igual ou superior a 50% (Felton and Cervenka, 2015; Liu et al., 2018; Masino and Rho, 2018).

Dentre as variações de DC, a Dieta Atkins Modificada (DAM) tem sido cada vez mais usada para pacientes adultos devido à tolerabilidade e praticidade (Sampaio, 2016). A DAM representa tipicamente uma proporção de 1:1 a 2:1 (gramas de gordura: gramas de carboidratos somados à proteína) da dieta, resultando em aproximadamente 65 - 70% da ingestão calórica diária fornecida por lipídeos, 25 - 30% proveniente de proteínas e aproximadamente 5% fornecida por carboidratos. O alto teor lipídico da dieta representa uma barreira na adesão e seguimento do tratamento, haja vista a percepção negativa na comunidade em relação ao risco potencial de dislipidemia e doença cardiovascular, além da palatabilidade e desenvolvimento de efeitos adversos (McDonald et al., 2018).

Concentrações séricas do colesterol total e LDL aumentadas foram documentadas em adultos tratados com a DC (Carrette et al., 2008; Cervenka et al., 2016b; Klein et al., 2010; Kossoff et al., 2008; Kverneland et al., 2018, 2015; Mosek et al., 2009; Nei et al., 2014). Embora pareça existir uma tendência de normalização nesses parâmetros com o seguimento da DC, ou um retorno às concentrações basais após o término do tratamento, danos na função vascular e o risco cardiovascular em adultos a longo prazo necessitam, ainda, de maiores investigações

(McDonald and Cervenka, 2017). Por outro lado, apesar da DC prever uma ingestão muito maior de gorduras saturadas do que as recomendadas para uma dieta saudável - que seria em torno de 7% - alguns estudos apresentam alterações benéficas nas concentrações plasmáticas de lipídeos, com redução do colesterol total, LDL e triglicérides e aumento do HDL, decorrentes da restrição severa de carboidratos, característica da DC (Gershuni et al., 2018; Paoli et al., 2013).

Essa redução de carboidratos na dieta pode ter efeitos também na sensibilidade à insulina e a homeostase da glicose, os quais ainda não estão plenamente esclarecidos (Kinzig et al., 2010; Kosinski and Jornayvaz, 2017). Estudos sugerem que a DC promova melhorias nas características da síndrome metabólica (Volek et al., 2008), com reduções consistentes nas concentrações de glicose, insulina e triglicérides e uma melhora da resistência à insulina (Bertoli et al., 2015; Volek et al., 2009). Por outro lado, estudos experimentais com animais relatam prejuízo na sensibilidade à insulina decorrente do tratamento, demonstrando que o uso de dietas cetogênicas (DCs) para melhorar o metabolismo da glicose é altamente controverso (Bielohuby et al., 2013; Ellenbroek et al., 2014; Jornayvaz et al., 2010).

Considerando o potencial terapêutico da dieta no controle das crises epiléticas e reconhecendo uma lacuna no conhecimento a respeito das alterações metabólicas advindas com o tratamento dietoterápico, objetiva-se avaliar o efeito da DC (Atkins Modificada) sobre parâmetros cardiometabólicos (perfil lipídico, glicêmico e variáveis antropométricas) e controle de crises de pacientes adultos com epilepsias farmacorresistentes.

2. Métodos

2.1 Delineamento do Estudo e Participantes

Trata-se de um estudo experimental, não controlado e não randomizado. Representa um estudo exploratório, inserido na etapa inicial de um estudo de coorte longitudinal intitulado “Dieta cetogênica em pacientes adultos com epilepsia farmacorresistente em um país em desenvolvimento”, realizado no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC), Florianópolis, SC.

Amostra não probabilística por conveniência e saturação temporal entre dezembro de 2017 a outubro de 2018, constituída por pacientes com epilepsias farmacorresistentes (caracterizadas pela não responsividade do paciente a dois esquemas terapêuticos com FAEs, adequadamente escolhidos e bem tolerados, que podem ser utilizados em mono ou politerapia,

para obter um controle de crises de forma sustentada (Kwan et al., 2010)), com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico bem estabelecido e comprovado, seguidos por pelo menos um ano, com contraindicação cirúrgica ou aqueles operados, que não alcançaram controle satisfatório das crises. Foram incluídos pacientes com regime terapêutico estável (mínimo de um mês) de pelo menos um FAE e aqueles que não apresentavam lesão cerebral progressiva ou expansiva documentada previamente por exame de imagem. Foram excluídos gestantes ou nutrízes e pacientes com doenças que inviabilizem o uso da DC: erros inatos do metabolismo, doença cardiovascular, diabetes, nefrolitíase, anorexia, pancreatite, colecistectomia, osteopenia/osteoporose, hipotensão ortostática, insuficiência renal ou hepática, além dos pacientes com crises de origem não-epiléptica e/ou crises psicogênicas.

2.2 Intervenção Dietética

O tratamento dietético seguiu o protocolo adaptado do *Johns Hopkins Adult Epilepsy Diet Center Modified Atkins Diet* (Cervenka et al., 2016a). A DAM foi adotada com ingestão de carboidratos limitada em 20 gramas ao dia, distribuídos proporcionalmente em quatro refeições diárias. Os pacientes receberam explicações detalhadas a respeito da necessidade dessa orientação ser rigorosamente seguida e o uso de balança digital com precisão de 1 grama para pesagem dos alimentos foi exigido.

A ingestão de proteínas e de água não foi restrita e o consumo de gorduras foi incentivado. Os pacientes receberam orientação nutricional individualizada, listas de alimentos com as quantidades de carboidratos, além de exemplos de cardápios completos, com quatro refeições cetogênicas para orientar as escolhas. A composição do cardápio foi estabelecida por meio de grupos alimentares, aos quais foram atribuídas cores para orientar o consumo de acordo com a ingestão de carboidratos. A cor verde sinalizava alimentos de consumo mais liberado, com baixo teor de carboidratos (grupo dos óleos e gorduras e das carnes e ovos). Alimentos com teor moderado de carboidrato foram sinalizados com a cor amarela, representado por alguns vegetais e queijos. Por fim, alimentos que exigiam maior cautela devido ao alto teor de carboidratos foram agrupados na cor vermelha, como frutas e legumes.

Todos os pacientes receberam orientações para suplementação com polivitamínico e minerais durante o período de tratamento, uma vez que a composição da DC não supre as recomendações de micronutrientes conforme uma dieta balanceada. O suplemento indicado foi o Centrum® (Pfizer, São Paulo, SP, Brasil) devido à ausência de carboidratos na formulação.

O protocolo adotado para o atendimento nutricional foi dividido em cinco consultas presenciais e quatro contatos telefônicos intercalados para promover a adesão e o esclarecimento de dúvidas dos pacientes. O tempo total de duração do tratamento foi de 24 semanas.

A verificação da adesão foi realizada através da análise do consumo alimentar dos participantes por meio de Recordatórios de 24h (R24h) em três momentos de acompanhamento, nas semanas 4, 12 e 24. Como critério para avaliar a adesão, foi considerada a ingestão igual ou inferior a 20 gramas de carboidratos ao dia. A análise do teor de gorduras totais da dieta também foi avaliada, sendo que era esperado um teor de lipídeos igual ou superior a 60% do valor energético total. Para a aplicação do R24h, foi utilizado o método dos múltiplos passos (Conway et al., 2004) e as medidas caseiras foram transformadas em gramas ou mililitros de alimento com o auxílio da tabela de referência para medidas caseiras (Pinheiro et al., 2000). Os dados foram analisados por meio do software *NDSR (Nutrition Data System for Research®)* versão *grad pack 2017 (NCC Food and Nutrient Database, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA)*.

2.3 Avaliação Bioquímica

Para o acompanhamento de possíveis alterações bioquímicas decorrentes da DAM, os pacientes realizaram exames bioquímicos, como o perfil lipídico e glicêmico, na fase pré-dieta e posteriormente no seguimento do tratamento, nas semanas 12 e 24.

As concentrações séricas de colesterol, triglicerídeos e glicemia (mg/dL) foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico automatizado, no Equipamento *Dimension RXL® (Siemens Healthcare S.A., Newark, EUA)*. A determinação da concentração sérica da insulina ($\mu\text{UI/mL}$) foi analisada por meio do método de quimioluminescência por micropartículas, equipamento *ADVIA Centaur® XP (Siemens Healthcare S.A., Newark, EUA)*.

O índice HOMA-IR foi calculado com os valores de glicemia e insulinemia de jejum, utilizando o programa *HOMA2 Calculator v. 2.2.3® (Diabetes Trials Unit, University of Oxford, USA)*.

Além do perfil lipídico e das relações colesterol total/HDL e triglicerídeos/HDL, biomarcadores inflamatórios, como a proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), podem ser utilizados para estratificação do risco cardiovascular (Cao et al., 2007; Faludi et al., 2017). Sendo assim, a PCR-us (mg/L) foi mensurada no soro pelo método turbidimétrico no equipamento *Dimension RXL® (Siemens Healthcare S.A., Newark, EUA)*. O ponto de corte para

classificar alto risco para doença cardiovascular foi PCR-us maior ou igual a 2 mg/L (Faludi et al., 2017).

2.4 Estimação do risco de doença cardiovascular

O risco de doença cardiovascular pode ser avaliado usando algoritmos, os quais incluem variáveis como idade, pressão arterial, concentração de colesterol, presença de diabetes *mellitus* e uso de cigarro que podem ter um impacto independente ou sinérgico no risco de doença cardiovascular. Métodos para identificar pacientes com risco aumentado são necessários para identificar aqueles para os quais intervenções ou avaliações mais frequentes podem ser recomendadas. Dentre as ferramentas disponíveis estão o escore de Framingham e o QRISK 3 (Edwards et al., 2018).

O escore de Framingham foi calculado na fase final do estudo, após a conclusão do período de 24 semanas de dieta. O escore foi utilizado como uma ferramenta balizadora para avaliar, após o período de intervenção, a relação entre o risco cardiovascular e o potencial terapêutico associado ao controle de crises. O risco absoluto de doença arterial coronariana nos próximos 10 anos foi classificado como alto quando maior ou igual a 20%, risco médio quando maior ou igual a 6% e menor que 20% e baixo quando menor que 6% (D'Agostino et al., 2008). A medida de pressão arterial foi aferida por esfigmomanômetro de pulso digital (*Omron*[®] *Healthcare Inc., Illinois, USA*).

O QRISK 3 é um algoritmo mais recente para estimação do risco cardiovascular que inclui alguns fatores de risco adicionais como doença mental grave, uso de antipsicóticos atípicos, corticosteroides e enxaquecas (Hippisley-Cox et al., 2017). Para o cálculo foi utilizado o software QRISK[®] 3 v. 2018 (*ClinRisk Ltd. Queen St Leeds, UK*), sendo que pontuação menor ou igual a 10% foi considerada como baixo risco (Hippisley-Cox et al., 2017).

2.5 Avaliação Antropométrica e Composição Corporal

O peso dos participantes foi aferido em balança eletrônica com capacidade máxima de 200 kg e escala de 100 g, de marca *Welmy*[®] (São Paulo, Brasil). A estatura foi aferida em centímetros, por meio de estadiômetro acoplado à balança, de marca *Welmy*[®] (São Paulo, Brasil). O IMC foi calculado dividindo-se o peso aferido (em kg) pela estatura (em metros) ao quadrado. As circunferências da cintura (CC) e do braço (CB) foram aferidas com o auxílio da uma fita métrica inelástica, flexível, graduada em cm, de marca *TBW*[®] (São Paulo, Brasil). A

CC foi medida no ponto médio entre a última costela e a extremidade superior da crista ilíaca. A CB foi aferida no ponto médio do braço, entre o olécrano e o acrômio (Lohman et al., 1988).

A composição corporal foi avaliada por meio de densitometria computadorizada por absormetria radiológica de dupla energia (DXA), modelo *Lunar Prodigy Advance (General Electric-GE®)*. Esta técnica não invasiva e segura permite medir a gordura corporal (em gramas e percentual) e a massa livre de gordura (em gramas). Os dados foram apresentados por meio do software *Lunar enCORE GE Healthcare (GE MEDICAL SYSTEMS LUNAR, General Electric®, Madison, USA)*.

2.6 Determinação do Número de Crises Epilépticas

A determinação do número de crises ocorreu por meio de registro pelo próprio paciente ou responsável em agenda específica para esse fim. Foi contabilizada a quantidade de crises epiléticas por mês em cada consulta do paciente, com objetivo de avaliar se houve controle de crises após o início da dieta, até o final da intervenção (24 semanas).

2.7 Análise Estatística

Para as variáveis qualitativas, os resultados foram apresentados como frequências absolutas e relativas. Para variáveis quantitativas, as diferenças entre as médias foram avaliadas por meio de teste t pareado e apresentadas como média e desvio padrão ou teste de Wilcoxon com apresentação sob a forma de mediana e intervalo interquartil, conforme adequação.

As mudanças observadas nas variáveis bioquímicas e antropométricas ao longo do tempo foram avaliadas por meio do modelo de Equações de Estimações Generalizadas (GEE). O método de análise de dados longitudinais pelo GEE possibilita um tamanho menor de amostra para conseguir evidenciar o mesmo tamanho de efeito, com um poder de 80%. Além disso, não exige que a variável de resultado tenha uma distribuição específica, o que beneficia estudos com pequeno tamanho amostral em que distribuição de dados é difícil de ser verificada (Ma et al., 2012).

Os modelos foram ajustados por sexo, idade e dosagem de FAEs. O ajuste pela dosagem de FAEs foi realizado devido às evidências que propõem associação positiva entre o uso de FAEs e o metabolismo do colesterol (Vyas et al., 2015; Yamamoto et al., 2016), além da influência na composição corporal (Hamed, 2015). Para a análise GEE foi utilizado o modelo

com distribuição Gamma e função de ligação logarítmica e o teste post-hoc realizado foi o de Bonferroni.

Todos os dados coletados foram armazenados e analisados no software SPSS for Windows, *Standard Version 20.0* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e o programa GraphPad Prism *trial version* (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) foi utilizado para elaboração dos gráficos. Foi considerado um valor de $p < 0,05$ para estabelecer significância estatística.

2.8 Procedimentos Éticos da Pesquisa

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos da UFSC (CEPSH/UFSC - Plataforma Brasil) e aceito através do Parecer Consubstanciado (Número: 2.620.242 e CAAE: 75879417.8.0000.0121). Todos os participantes da pesquisa assinaram previamente um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3. Resultados

3.1 Perfil demográfico

Entre o período de dezembro de 2017 e outubro de 2018, foram recrutados 14 pacientes com epilepsias farmacorresistentes para participarem do estudo. Destes, quatro não iniciaram o tratamento. Foram relatados como motivos para a não adesão a dificuldade associada à severa restrição de carboidratos da DAM (3/4) e dificuldades financeiras para manter uma dieta com alto teor de carnes e reduzida em carboidratos processados (1/4). Outros dois pacientes iniciaram a DAM, porém descontinuaram o tratamento antes de completar três semanas devido a eventos adversos como o aumento de crises em um caso, cefaleia e surgimento de acne em outro. O fluxograma de recrutamento dos participantes pode ser observado na figura 1. Oito pacientes completaram efetivamente o estudo, sendo quatro (50%) mulheres com idade média igual a $33,5 \pm 9,9$ anos e quatro (50%) homens com idade média igual a $27,5 \pm 9,0$ anos ($p = 0,386$). O detalhamento do tipo de epilepsia e dos FAEs utilizados por todos os participantes é apresentado na tabela 1. Os pacientes utilizavam em média 3 FAEs (entre 2 e 4) e não foi observada diferença significativa na quantidade e posologia utilizada durante o período de tratamento (tabela 2), com exceção do FAE Clobazam que teve um aumento na quantidade de pacientes em tratamento e na posologia na semana 12 e posterior redução na semana 24.

Figura 1 - Fluxograma de recrutamento de participantes com epilepsias farmacorresistentes entre dezembro de 2017 e outubro de 2018, Florianópolis, SC.

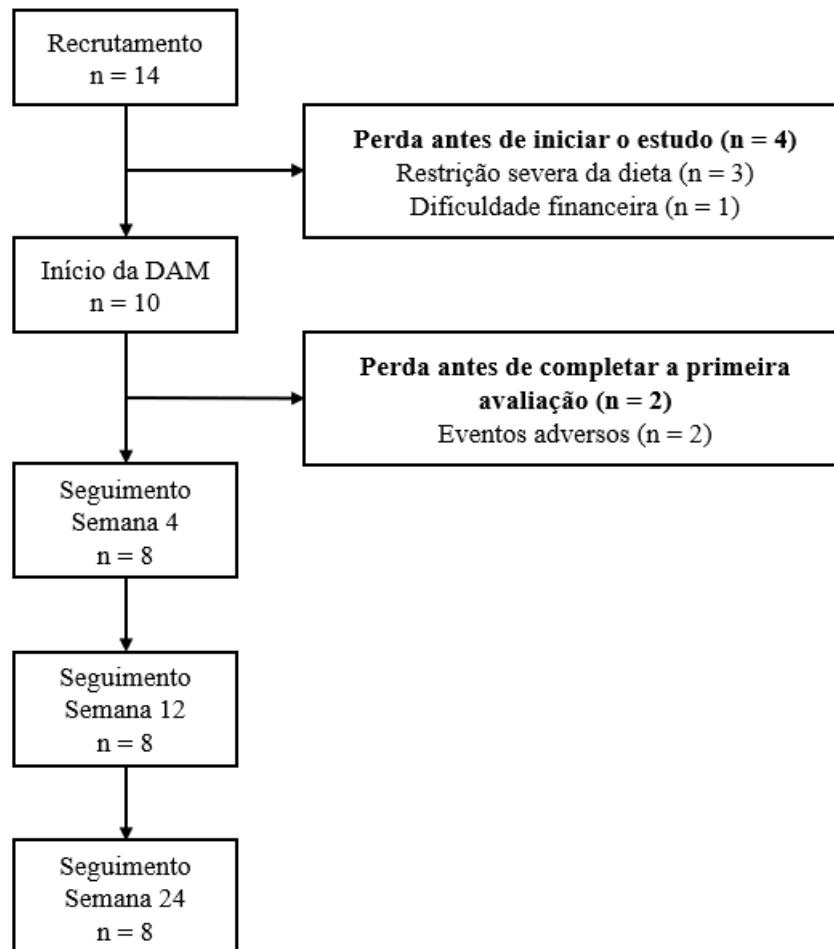


Tabela 1 - Dados demográficos dos participantes com epilepsias farmacorresistentes e FAEs utilizados, Florianópolis, 2017 - 2019.

Paciente	Sexo	Idade	Tipo epilepsia	FAE utilizados
1	M	18	ELF	CBZ, LEV, CLB, VPA
2	M	33	ELT	LTG; VPA; CLO; LEV
3	M	37	ELT	OXCZ, VPA, CLB, LCM
4	F	37	EGI	OXCZ, VPA, CLB
5	F	40	ELT	OXCZ, LTG
6	F	39	ELT	LTG, LEV, CLB
7	F	19	ELT	LEV, CBZ, PB, CLB
8	M	22	ELF	LTG, PHT, PB

M: Masculino; F: Feminino; ELF: Epilepsia lobo frontal; ELT: Epilepsia lobo temporal; EGI: Epilepsia generalizada idiopática; FAE: Fármacos antiepilépticos; CBZ: Carbamazepina; CLB: Clobazam; LCM: Lacosamida; LTG: Lamotrigina; LEV: Levetiracetam; OXCZ: Oxcarbazepina; PB: Fenobarbital; PHT: Fenitoína; VPA: Ácido Valpróico.

Tabela 2 - Frequência e dosagem dos fármacos antiepilépticos utilizados pelos participantes durante período de intervenção, Florianópolis, 2017 - 2019.

FAE	Pré dieta		4 semanas		12 semanas		24 semanas		p
	n (%)	Posologia (mg)	n (%)	Posologia (mg)	n (%)	Posologia (mg)	n (%)	Posologia (mg)	
VPA	3 (38%)	1142 (179)	3 (38%)	1142 (179)	4 (50%)	1063 (240)	3 (38%)	1054 (249)	0,547
CBZ	2 (25%)	1900 (354)	2 (25%)	1900 (354)	2 (25%)	2000 (424)	2 (25%)	1900 (354)	0,157
CLB	5 (63%)	28 (8)	5 (63%)	28 (8)	6 (75%)	33 (11)	4 (50%)	28 (7)	0,053
LCM	1 (13%)	300	1 (13%)	300	2 (25%)	200 (70)	1 (13%)	300	0,251
LTG	4 (50%)	363 (65)	4 (50%)	369 (60)	4 (50%)	313 (72)	4 (50%)	313 (72)	0,303
LEV	4 (50%)	2000 (530)	4 (50%)	2000 (530)	4 (50%)	2000 (530)	4 (50%)	2000 (530)	1,000
OXCZ	3 (38%)	1900 (82)	3 (38%)	1900 (82)	3 (38%)	1700 (216)	3 (38%)	1700 (216)	0,260
PB	2 (25%)	175 (53)	2 (25%)	175 (53)	2 (25%)	175 (53)	2 (25%)	175 (53)	1,000
PHT	1 (13%)	450	1 (13%)	450	1 (13%)	450	1 (13%)	450	1,000

Comparações ao longo do tempo avaliada pela técnica Equações de Estimativa Generalizadas (GEE). Valores apresentados como média (erro padrão da média). FAE: Fármacos antiepilépticos; CBZ: Carbamazepina; CLB: Clobazam; LCM: Lacosamida; LTG: Lamotrigina; LEV: Levetiracetam; OXCZ: Oxcarbazepina; PB: Fenobarbital; PHT: Fenitofina; VPA: Ácido Valpróico.

3.2 Eficácia

Uma redução significativa de crises foi observada em 12 semanas de tratamento com a DAM. A mediana de crises focais disceptivas era de 9,0 (4,0 - 28,0) crises por mês no período inicial e reduziu para 4,0 (0,5 - 11,2) crises/mês em 12 semanas ($p = 0,028$). Em 24 semanas, no entanto, foi observado um aumento na mediana de crises 6,5 (0,0 - 25,5) comparado à avaliação anterior e apesar da redução quando comparada ao momento basal, não houve diferença significativa. Dentre os tipos de crises epiléticas, as crises focais disceptivas eram a de maior representatividade entre os pacientes avaliados, sendo que todos os oito casos apresentavam esse tipo de crises no momento pré-dieta (tabela 3). Nenhum paciente apresentou crises de início generalizado na fase pré-dieta e dois (25%) pacientes apresentaram crises focais perceptivas. Destes, um paciente reduziu em 30% a frequência de crises em 12 semanas e outro obteve redução de 100% das crises focais perceptivas. Em 24 semanas foi observado aumento de crises generalizadas em dois casos.

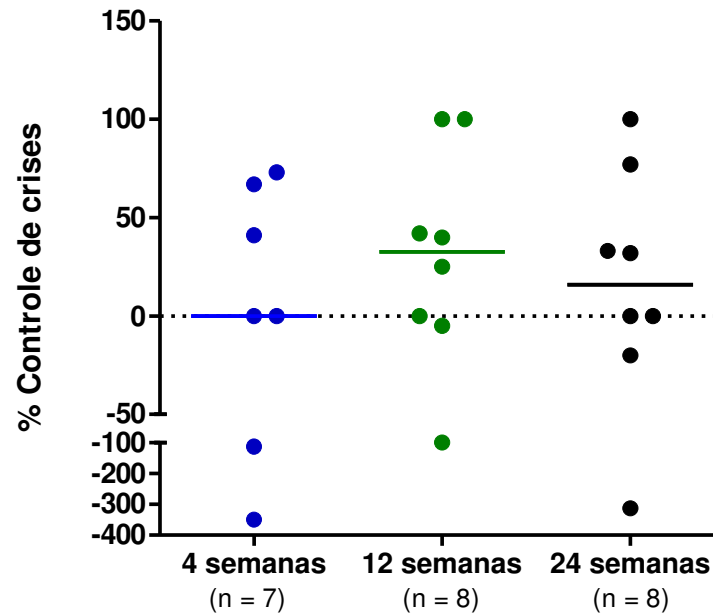
Tabela 3 - Frequência e redução de crises dos participantes durante período de intervenção, Florianópolis, 2017 - 2019.

Paciente	Crise focal perceptiva			Crise focal disceptiva			Crise de início generalizado		
	Pré-dieta	12 semanas	24 semanas	Pré-dieta	12 semanas	24 semanas	Pré-dieta	12 semanas	24 semanas
1	0	0	0	30	0	30	0	0	0
2	0	0	0	10	5	12	0	1	0
3	30	21	0	30	13	12	0	1	2
4	0	0	0	8	6	33	0	0	0
5	0	0	0	1	2	1	0	0	0
6	0	0	2	3	3	0	0	0	0
7	2	0	0	7	0	0	0	0	0
8	0	0	0	22	20	0	0	3	15
Mediana	0,0	0,0	0,0	9,00	4,00	6,50	0,0	0,0	0,0
IIQ	0,0 - 1,5	0,0 - 0,0	0,0 - 0,0	4,0 - 28,0	0,5 - 11,2	0,0 - 25,5	0,0 - 0,0	0,0 - 1,0	0,0 - 1,5
p	*	0,180	0,414	*	0,028	0,463	*	0,102	0,180

* Pré-dieta (referência). Teste de Wilcoxon.

Quando avaliada a frequência total de crises (focais e generalizadas), não foi demonstrada diferença significativa entre os momentos avaliados em relação ao basal (mediana no momento basal: 9,50; IIQ [4,35 – 28,00]; mediana em 4 semanas: 9,00; IIQ [1,00 – 17,00], $p = 1,000$; mediana em 12 semanas 4,50; IIQ [0,50 – 18,75], $p = 0,063$; mediana em 24 semanas: 13,00; IIQ [1,25 – 26,25], $p = 0,463$. No entanto, a análise do percentual de controle na frequência de crises mostrou que 63% (5/8) dos pacientes obtiveram redução na frequência de crises igual ou superior a 25% em 12 semanas e 50% (4/8) em 24 semanas (figura 2).

Figura 2 - Percentual de controle na frequência de crises totais (focais e generalizadas) durante tempo de intervenção comparado ao momento basal. Florianópolis, 2017-2019.



3.3 Efeito da DAM sobre perfil lipídico e parâmetros glicêmicos

A concentração de colesterol total, LDL e não-HDL apresentou aumento progressivo ao longo do período de intervenção, sendo significativo em 24 semanas. A relação CT/HDL apesar da tendência de aumento não apresentou diferença significativa entre os períodos avaliados.

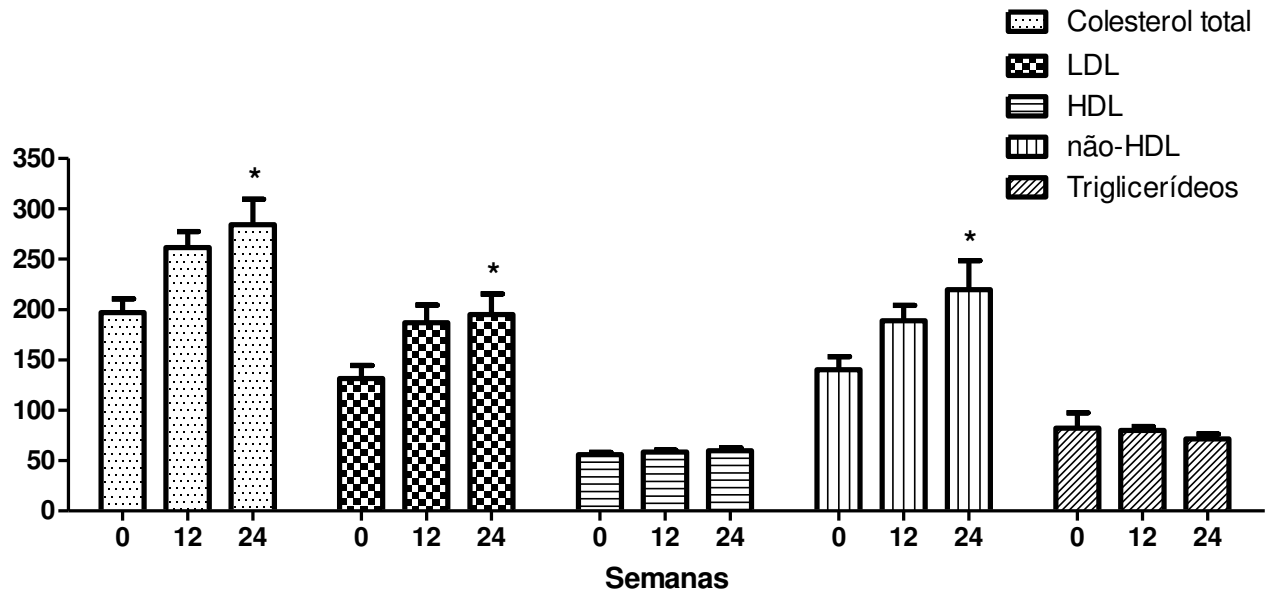
Com relação ao perfil glicêmico, os dados mostram redução significativa na glicemia em 24 semanas e na insulinemia em 12 semanas. O índice HOMA-IR, consequentemente, mostrou redução significativa ao longo do tempo (tabela 4).

Tabela 4 - Parâmetros bioquímicos segundo tempo de intervenção. Florianópolis, 2017-2019.

	Pré dieta T1	12 semanas T2	24 semanas T3	p
Colesterol total (mg/dL)	197,11 ± 13,73	261,41 ± 16,23	284,27 ± 25,45 ^a	0,016
HDL (mg/dL)	55,77 ± 2,35	58,37 ± 2,05	59,62 ± 2,96	0,241
LDL (mg/dL)	131,47 ± 13,19	186,87 ± 17,55	194,85 ± 20,41 ^a	0,037
Triglicerídeos (mg/dL)	82,01 ± 15,13	79,76 ± 4,23	71,207 ± 5,18	0,433
Não-HDL (mg/dL)	140,20 ± 13,04	188,97 ± 15,01	219,75 ± 28,53 ^a	0,028
CT/HDL	3,57 ± 0,27	4,31 ± 0,21	4,59 ± 0,44	0,131
TG/HDL	1,58 ± 0,39	1,35 ± 0,20	1,24 ± 0,13	0,474
Glicemia (mg/dL)	89,70 ± 2,20	85,37 ± 1,39	82,62 ± 1,45 ^a	< 0,001
Insulinemia (μUI/mL)	11,02 ± 1,78	6,20 ± 0,71 ^a	7,07 ± 1,27	< 0,001
HOMA-IR	1,46 ± 0,29	0,82 ± 0,12 ^a	0,91 ± 0,23 ^a	< 0,001
PCR (mg/L)	4,38 ± 1,25	3,84 ± 0,60	6,52 ± 1,80	0,079

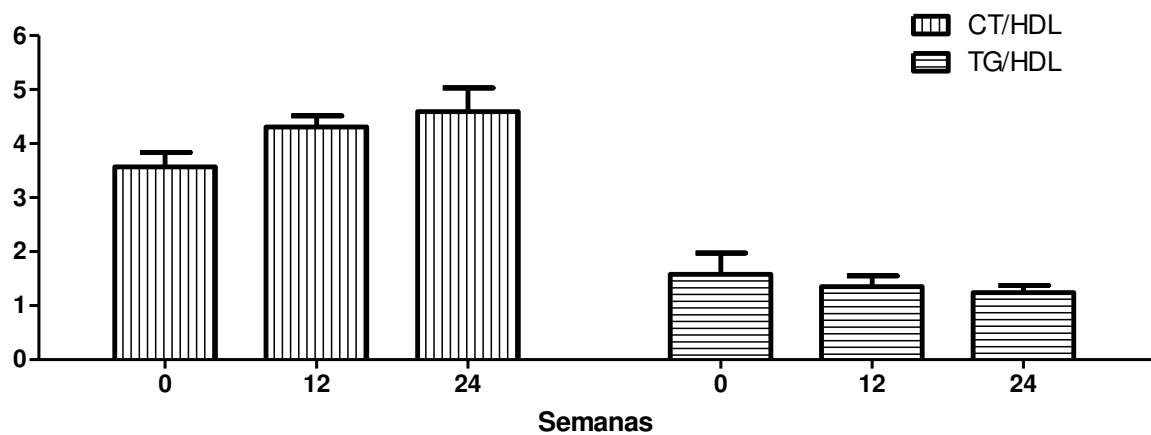
Comparações ao longo do tempo avaliada pela técnica Equações de Estimação Generalizadas (GEE) ajustadas por sexo, idade e dosagem de FAEs. Valores apresentados como média ± erro padrão da média. ^a Diferença significativa em relação ao T1 (p < 0,05).

Figura 8 – Mudanças no perfil lipídico segundo tempo de intervenção. Florianópolis, 2017 - 2019.



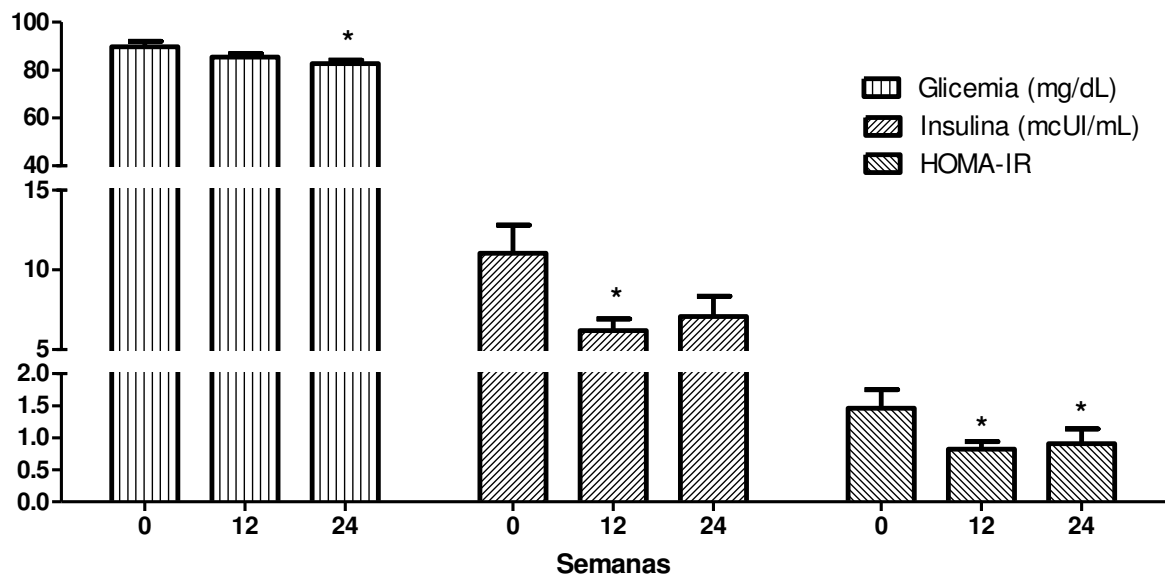
Comparações ao longo do tempo avaliada pela técnica Equações de Estimação Generalizadas (GEE) ajustadas por sexo, idade e dosagem de FAEs. Valores expressos como média e erro padrão da média. * Diferença significativa em relação ao T1 ($p < 0,05$).

Figura 4 – Mudanças nas relações do perfil lipídico segundo tempo de intervenção. Florianópolis, 2017 - 2019.



Comparações ao longo do tempo avaliada pela técnica Equações de Estimação Generalizadas (GEE) ajustadas por sexo, idade e dosagem de FAEs. Valores expressos como média e erro padrão da média. * Diferença significativa em relação ao T1 ($p < 0,05$).

Figura 5 – Mudanças no perfil glicêmico segundo tempo de intervenção. Florianópolis, 2017 - 2019.



Comparações ao longo do tempo avaliada pela técnica Equações de Estimação Generalizadas (GEE) ajustadas por sexo, idade e dosagem de FAEs. Valores expressos como média e erro padrão da média. * Diferença significativa em relação ao T1 ($p < 0,05$).

3.4 Efeito da DAM sobre os parâmetros antropométricos e composição corporal

As variáveis peso corporal, IMC, CC e CB apresentaram redução significativa ao longo do tempo. A partir de 4 semanas de dieta já foi possível observar redução significativa nesses parâmetros. O teor de massa gorda em gramas também mostrou redução significativa a partir de 12 semanas. Os dados são apresentados na tabela 5.

Tabela 5 - Parâmetros antropométricos segundo tempo de intervenção. Florianópolis, 2017-2019.

	Pré dieta T1	4 semanas T2	12 semanas T3	24 semanas T4	p
Peso (kg)	76,28 ± 6,62	73,35 ± 6,41 ^a	69,40 ± 5,13 ^a	69,14 ± 5,63 ^{a,b}	< 0,001
IMC (kg/m ²)	26,41 ± 1,788	25,39 ± 1,82 ^a	24,44 ± 1,35 ^a	24,05 ± 1,58 ^{a,b}	0,001
CC (cm)	87,40 ± 4,98	82,46 ± 4,54 ^a	78,69 ± 3,84 ^{a,b}	78,61 ± 3,94 ^{a,b}	< 0,001
CB (cm)	32,12 ± 1,97	29,74 ± 1,66 ^a	29,19 ± 1,28 ^a	28,98 ± 1,30 ^a	< 0,001
% Gordura	34,67 ± 1,60	33,72 ± 1,68	33,46 ± 1,41	30,72 ± 2,35	0,075
Massa Livre Gordura (g)	48,01 ± 2,75	46,44 ± 2,30	45,53 ± 2,14 ^a	46,60 ± 2,29	< 0,001
Massa Gordura (g)	26,85 ± 3,15	24,65 ± 2,91	23,41 ± 2,45 ^a	21,54 ± 2,64 ^a	< 0,001

Comparações ao longo do tempo avaliada pela técnica Equações de Estimacão Generalizadas (GEE) ajustadas por sexo, idade e dosagem de FAEs. Valores apresentados como média ± erro padrão da média. IMC: Índice de massa corporal. CC: Circunferência da cintura. CB: Circunferência do braço. ^a Diferença significativa em relao ao T1 (p < 0,05). ^b Diferença significativa em relao ao T2 (p < 0,05).

3.5 Risco de doença cardiovascular

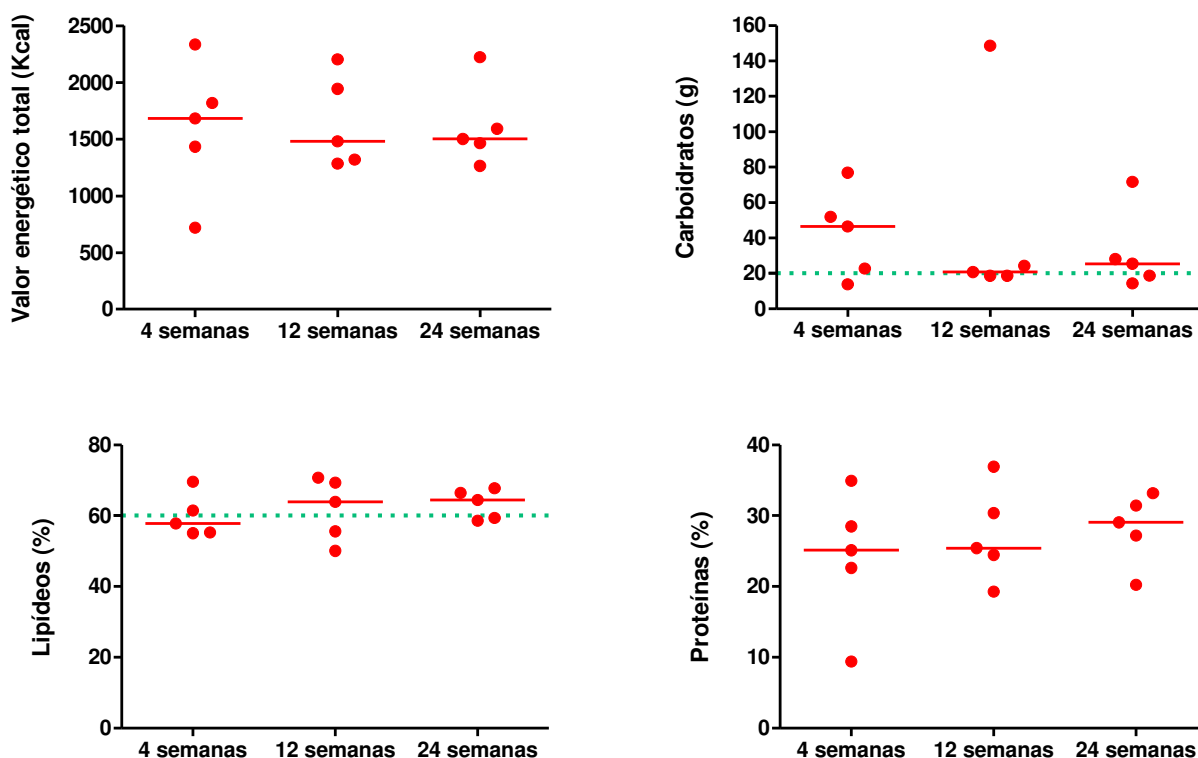
O risco cardiovascular associado ao escore de Framingham após o período de interveno pde ser calculado para quatro casos, nos quais os dados de pressão arterial sistólica estavam disponíveis. Em todos os casos, o risco de doença cardiovascular em 10 anos calculado pelo escore de Framingham foi classificado como baixo (inferior a 6%).

A estimacão do risco cardiovascular pelo escore QRISK 3 também mostrou um baixo risco cardiovascular para todos os pacientes avaliados (inferior a 10%). O escore foi calculado para os cinco (5/8) pacientes com idade igual ou superior a 25 anos. A avaliao em 24 semanas (mediana 0,65; IIQ [0,60 – 1,08]) não diferiu do momento basal (mediana 0,60; IIQ [0,50 – 1,10]; p = 0,317).

3.6 Adesão

Foi possível avaliar os dados de consumo alimentar de cinco participantes (figura 5). Um paciente (paciente 4) ultrapassou a quantidade permitida de carboidratos (20 gramas/dia) em todos os R24h avaliados. No entanto, outros parâmetros como alteraes no perfil lipídico e na composio corporal, assim como a presença de eventos adversos comuns da DC (cefaleia), deram um indicativo de seguimento da dieta.

Figura 6 - Consumo alimentar segundo tempo de intervenção. Florianópolis, 2017-2019.



Representação gráfica do consumo alimentar de cada participante (n = 5). A linha horizontal vermelha representa a mediana e a linha pontilhada verde o parâmetro estabelecido para a DAM (Carboidratos \leq 20 g; Lipídeos \geq 60% do valor energético total).

3.7 Eventos adversos

Durante as primeiras quatro semanas de tratamento com a DAM, sete (87,5%) participantes relataram a presença de algum evento adverso. Cefaleia foi o sintoma mais presente (4/8). Um paciente (paciente 8) desenvolveu constipação severa chegando a ficar dez dias sem evacuar, sendo necessária a indicação de enema para normalização do caso. Durante os primeiros dias da dieta, os pacientes reclamaram de problemas gastrointestinais, como náuseas (1/8), diarreia (1/8) e dor abdominal (1/8). Quatro pacientes (pacientes 2, 3, 4 e 7) relataram fraqueza nas primeiras semanas. Esses sintomas tenderam à normalização após a fase inicial da dieta, com exceção do paciente 8 que permaneceu com a constipação durante todo o período de tratamento. Após as 12 semanas de dieta, dois pacientes (paciente 7 e 8) relataram aumento na disposição e um paciente (paciente 2) relatou melhora na concentração.

4. Discussão

Os resultados desse estudo exploratório proporcionam evidência de algum benefício da DAM para adultos com epilepsias farmacorresistentes. Em 12 semanas de tratamento, 50% (4/8) dos pacientes adquiriram redução de crises focais disperceptivas igual ou superior a 50%, sendo que 25% (2/8) conquistaram controle de crises igual ou superior a 90%. Esses resultados estão de acordo com recente meta-análise, em que a DC se mostrou eficaz para a epilepsia refratária em adultos, com 13% (taxa de eficácia $r = 0,13$; IC 95% = 0,01-0,25; $p < 0,05$) dos pacientes livre de crises, 53% ($r = 0,53$; IC 95% = 0,42-0,63; $p < 0,05$) com redução igual ou superior a 50%, e 27% ($r = 0,27$; IC 95% = 0,18-0,35; $p < 0,05$) com redução menor que 50% do número de crises entre os que concluíram o tratamento (Liu et al., 2018). Essa redução de crises obtida com o tratamento dietoterápico foi superior à maioria dos ensaios com FAEs adjuvantes para o tratamento de adultos com epilepsias farmacorresistentes, com 32-37% dos pacientes tendo redução de crises maior que 50% (French, 2007).

Em 24 semanas, no entanto, essa redução de crises não se mostrou significativa. Um efeito mais pronunciado na redução de crises no período de 12 semanas também foi observado em estudo anterior (Cervenka et al., 2016b), sendo observado ligeiro aumento ou estabilização no período de 24 semanas. Não está claro o porquê de tal fato, mas uma hipótese possível é de que os pacientes estejam mais engajados na fase inicial do tratamento o que contribui para a manutenção da dieta conforme a quantidade permitida de carboidratos. Ao longo do tempo, a dificuldade de variabilidade do cardápio devido à restrição imposta pela DAM pode prejudicar a adesão. A análise do consumo alimentar, mostrou que apenas dois participantes relataram consumo de carboidratos em quantidade inferior a 20 gramas na semana 24. Além disso, existe a possibilidade de que o tratamento com a DC possa levar a uma redução na concentração sérica dos FAEs de pacientes em politerapia, advinda de uma possível interação entre os componentes do FAE e o alto teor lipídico da dieta (Kverneland et al., 2015). Essa poderia ser uma explicação para a estabilização ou o aumento de crises após períodos maiores de tratamento. Ademais, tem sido sugerido que a DC pode ser mais eficaz em pacientes com epilepsia generalizada do que na epilepsia focal (Nei et al., 2014). No presente estudo, as crises focais disperceptivas foram as de maior representatividade entre os pacientes, o que poderia contribuir para a resposta terapêutica modesta encontrada. Ainda assim, a DAM mostrou uma redução de crises que pode beneficiar pacientes com esses tipos de epilepsias visto que, entre os adultos, as epilepsias focais constituem 75% - 80% das epilepsias (Chen et al., 2017).

Apesar da resposta terapêutica encontrada, os resultados mostraram alterações no perfil lipídico dos pacientes adultos em uso da DAM, como documentado em estudos anteriores (Carrette et al., 2008; Cervenka et al., 2016b; Klein et al., 2010; Kossoff et al., 2008; Kverneland et al., 2018, 2015; Mosek et al., 2009; Nei et al., 2014), o que está intimamente relacionado ao aumento do risco para doenças cardiovasculares. No momento basal, 50% (4/8) dos pacientes apresentavam concentrações adequadas de colesterol total (< 200 mg/dL) e LDL (< 130 mg/dL), enquanto nas semanas 12 e 24 todos os pacientes apresentaram valores acima do recomendado. Vale destacar que no momento basal as concentrações médias de colesterol total e LDL já estavam em nível limítrofe para inadequação. No entanto, mesmo que concentrações ótimas fossem apresentadas no momento basal, os valores médios nas semanas 12 e 24 ultrapassariam os valores desejados, caso o mesmo aumento percentual fosse observado, 144% e 148% para o colesterol total e LDL, respectivamente. Elevações crônicas nos níveis séricos de LDL e colesterol total podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares em adultos que fazem uso do tratamento dietoterápico ao longo da vida (Cervenka et al., 2016b). Evidências consistentes de estudos genéticos, epidemiológicos prospectivos, de randomização mendeliana e ensaios clínicos randomizados mostram, em conjunto, que a concentração plasmática de LDL está diretamente relacionada à incidência de eventos coronarianos, sendo um fator causal na fisiopatologia da doença cardiovascular aterosclerótica (FERENCE et al., 2017).

O colesterol não-HDL também aumentou significativamente durante o período do estudo. Dos cinco (5/8) pacientes que apresentavam concentrações adequadas do colesterol não-HDL (< 160 mg/dL) no momento basal, apenas um manteve os valores dentro do recomendado. Supõe-se que o colesterol não-HDL seja um marcador mais sensível do risco de aterosclerose do que o LDL isoladamente (Sniderman et al., 2011) e que o nível sérico de não-HDL está independentemente associado a um maior risco de doença coronariana na população geral (Liu et al., 2017).

Em relação aos demais parâmetros do perfil lipídico, outros estudos mostram que a concentração de HDL aumentou com o uso de uma dieta com baixo teor de carboidratos (Carrette et al., 2008; Cervenka et al., 2016b; Volek et al., 2009), contribuindo dessa forma para a redução do fator de risco para doença arterial coronariana. Ainda que composta por um teor excessivo de lipídeos, incluindo gorduras saturadas, as DCs prevêm uma ingestão restrita de carboidratos o que pode ter um efeito positivo sobre o perfil lipídico e glicêmico. Neste estudo, a DAM não alterou as concentrações do colesterol HDL, mostrando que a quantidade de gordura dietética presente na DAM provoca alterações no perfil lipídico potencialmente

aterogênicas. Importante destacar que nenhuma restrição com relação ao tipo de gordura utilizada foi feita neste estudo. A avaliação do consumo alimentar mostrou que cerca de 23,5% do valor energético total foi proveniente de ácido graxos saturados, enquanto 23,7% e 9,1% (dados não mostrados) foi proveniente de ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados, respectivamente. Uma possível abordagem de pesquisa seria analisar a concentração de HDL mediante uma DAM com incentivo ao consumo de fontes alimentares ricas em ácidos graxos mono e poli-insaturados, priorizando a redução do consumo de ácidos graxos saturados. A utilização de ácidos graxos monoinsaturados de fontes vegetais (mas não animal) foi associada a um menor risco cardiovascular a longo prazo (Zong et al., 2018).

Embora tenha se demonstrado um efeito negativo da DAM sobre o perfil lipídico, estudos sugerem que esses resultados sejam transitórios e tendam à normalização após um período entre 12-48 semanas (Cervenka et al., 2016b). No presente estudo, a avaliação em 24 semanas não mostrou estabilização dos parâmetros analisados, sendo interessante o acompanhamento em períodos mais longos. Em ensaio clínico recente, a avaliação da saúde cardiovascular em adultos tratados com a DAM por período superior a um ano demonstrou a segurança do tratamento, visto que não foi observada diferença significativa entre o grupo controle e o grupo intervenção na espessura da camada íntima-média da parede da carótida. Ainda que tenha sido demonstrado o aumento significativo de partículas pequenas e densas de LDL (McDonald et al., 2018). De fato, no presente estudo, o risco de doença cardiovascular em 10 anos calculado pelo score de Framingham (N = 4) e pelo score QRISK 3 (N = 5) foi classificado como baixo em todos os casos avaliados. A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), um biomarcador inflamatório utilizado para estratificação do risco cardiovascular, apesar da tendência de aumento em 24 semanas não se mostrou significativo. De modo semelhante, em crianças com epilepsia a avaliação do risco cardiovascular não mostrou alterações significativas da PCR-us em decorrência da DC (proporção 3:1 a 4:1), após 12 e 24 meses de tratamento (Kapetanakis et al., 2014). Contudo, apesar de não significativo estatisticamente, o aumento observado na PCR-us em 24 semanas no presente estudo exige cautela e monitoramento, principalmente pelo valor acima do ponto de corte estabelecido para risco aumentado de doença cardiovascular (PCR-us ≥ 2 mg/L). Cabe ressaltar que no momento basal a concentração média da PCR-us dos pacientes já apresentava valores aumentados, característica observada na epilepsia refratária, indicando a associação entre a inflamação e a epilepsia (Alapirtti et al., 2012).

A concentração plasmática de triglicerídeos apresentou uma tendência de redução, como documentado em estudos anteriores de pacientes em dietas com baixo teor de carboidratos

(Kossoff et al., 2008; Martin-McGill et al., 2017; McDonald et al., 2018; Smith et al., 2011). Em contraponto, alguns estudos mostraram tendência de aumento na concentração plasmática de triglicérides em pacientes adultos tratados por período entre 4 e 12 meses (Klein et al., 2010; Mosek et al., 2009). Essa diferença pode estar relacionada ao tipo de DC utilizada. Os estudos que mostraram uma tendência de aumento na concentração de triglicérides utilizaram a dieta cetogênica clássica (DCC), em proporção de 3 a 4:1, enquanto nos demais estudos a DAM foi a empregada, o que consequentemente reduz o percentual de gordura da dieta. Essa pode ser uma vantagem da DAM sobre DCs mais restritivas com alta proporção de gordura. Se ambas as dietas proporcionarem um efeito terapêutico similar, o uso da DAM pode se justificar para a manutenção da concentração de triglicérides dentro do adequado.

Alguns estudos sugerem, no entanto, que a DCC seja mais eficaz do que a DAM no controle de crises. Um estudo mostrou que a mudança da DAM para a DCC pode melhorar modestamente o controle de crises em aproximadamente um terço das crianças tratadas. No entanto, somente crianças que tiveram uma redução de crises durante o tratamento com a DAM obtiveram melhorias após a mudança para a DCC (Kossoff et al., 2010). Os resultados sugerem que as dietas não são terapias independentes. Trata-se de uma terapia única e que, se comparada ao tratamento com FAEs, a DCC representaria uma dosagem maior do fármaco do que a DAM (Kossoff et al., 2010). Essa questão, contudo, ainda não é plenamente esclarecida e somente um ensaio clínico randomizado com adultos comparando a DCC e a DAM poderia responder qual protocolo é mais eficaz para redução de crises, o que serviria como balizador para escolha do tratamento considerando os riscos cardiovasculares e benefícios terapêuticos.

O teor restrito de carboidratos da DAM provavelmente contribuiu para a redução das concentrações séricas de glicose e insulina. O índice HOMA-IR consequentemente mostrou uma redução significativa ao longo do tempo de intervenção indicando uma melhoria do controle glicêmico. Esses achados estão em concordância com estudos anteriores em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e diabéticos do tipo 2 (Boden et al., 2005; Hussain et al., 2012; Partsalaki et al., 2012; Samaha et al., 2003; Volek et al., 2009; Westman et al., 2008) e com crianças com deficiência do Glut1 (Bertoli et al., 2015). Diferentemente, estudos experimentais com animais mostraram um impacto negativo das DCs sobre a homeostase da glicose, com concentrações aumentadas de insulina (Kinzig et al., 2010; Murata et al., 2013) e da glicemia após 12 semanas de dieta (Ellenbroek et al., 2014). Nesses casos, a falta de carboidratos na dieta resultou em redução da tolerância à glicose e resistência à insulina nos animais. Não está claro o motivo dessas diferenças encontradas e estudos futuros com técnicas mais robustas para

avaliação da resistência à insulina como o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico podem ser empregadas.

Outro resultado positivo da DAM, em concordância com estudos anteriores (Cervenka et al., 2016b; McDonald et al., 2018; Mosek et al., 2009), foi o efeito sobre o peso corporal, IMC e redução do teor de massa gorda. No momento basal, 63% (5/8) dos pacientes estavam acima do peso, sendo 25% (2/8) com sobrepeso e 38% (3/8) com obesidade. Apenas um paciente (paciente 8) apresentava baixo peso, com IMC igual a 15,6 kg/m², exigindo acompanhamento especial para o controle de peso. Após 12 semanas de tratamento, somente um paciente (paciente 3) permaneceu com IMC superior a 30 kg/m², indicando obesidade. Os demais, 38% (3/8) foram classificados com sobrepeso, 38% (3/8) em eutrofia e 13% (1/8) com baixo peso. A massa livre de gordura, no entanto, também apresentou uma redução significativa em 12 semanas de tratamento, o que representa um aspecto desfavorável na composição corporal. Porém, essa redução tendeu à estabilização com o tempo e, em 24 semanas, foi observado aumento da massa livre de gordura.

De modo geral, a DAM mostrou-se associada à redução do risco cardiometabólico. Apesar do efeito negativo sobre parâmetros do perfil lipídico, como colesterol total, LDL e não-HDL, foram observadas melhorias em fatores de risco cardiometabólicos, representados pela redução do índice HOMA-IR, glicemia e insulinemia, além da redução de peso corporal, massa gorda e circunferência da cintura. Os benefícios advindos do tratamento dietoterápico para pacientes com epilepsia, tanto no controle de crises quanto na redução de fatores de riscos cardiometabólicos, superaram os riscos associados principalmente ao impacto desfavorável sobre o perfil lipídico.

A eficácia da DC em adultos parece ser menor quando comparada aos resultados obtidos em crianças e adolescentes. Um dos motivos que poderia explicar essa diferença está associado à falta de adesão em adultos (Liu et al., 2018). No presente estudo a taxa de adesão foi de 57%, valor semelhante ao encontrado em meta-análise (Ye et al., 2015), na qual se estabeleceu uma taxa de adesão de 45% para todos os tipos de DC, 38% para a DCC e 56% para a DAM. Essa taxa relativamente baixa se deve à ineficácia do tratamento (redução de crises), aos efeitos adversos, à restrição severa imposta pela dieta e possíveis fatores psicossociais envolvidos (Cervenka et al., 2016a; Ye et al., 2015). Esses achados estão em concordância com os motivos relatados no presente estudo, visto que 50% (3/6) dos que não aderiram ao tratamento indicaram a restrição severa como a principal razão e 33% (2/6) relataram a ocorrência de eventos adversos. Além disso, uma das razões para a não adesão foi a dificuldade financeira para manter uma dieta com baixo teor de carboidratos (1/6), rica em alimentos de origem animal, que

acabam por ser mais onerosos. Esse motivo, principalmente para países de renda média como o Brasil, pode dificultar a adesão em classes menos favorecidas, como a que compôs a amostra deste estudo. O protocolo de DC impõe a substituição de produtos alimentícios comumente mais acessíveis como pães, biscoitos, frutas e cereais por gêneros de maior custo como carnes, ovos e gorduras.

A DAM foi bem tolerada pelos pacientes e os eventos adversos foram, em geral, leves e tratáveis. Na fase inicial da dieta (4 semanas), os eventos adversos mais comuns foram sintomas gastrointestinais (náusea, diarreia, constipação e dor abdominal), cefaleia e fraqueza. Os sintomas tenderam à normalização no decorrer do tratamento, sendo que intervenção terapêutica foi necessária apenas em um caso de constipação. Como descrito em recente meta-análise (Liu et al., 2018), os efeitos colaterais mais comuns da DC em curto prazo foram sintomas gastrointestinais (vômitos, diarreia e constipação). A perda de peso aparece como o evento adverso mais comum a longo prazo, o que corrobora o resultado desse estudo dada a redução significativa do peso médio corporal e IMC entre os pacientes que seguiram a DAM.

Algumas limitações desse estudo devem ser consideradas, principalmente por se tratar de um estudo piloto prospectivo e não controlado com um pequeno tamanho amostral. O número de crises epiléticas e a ingestão alimentar foram auto referidos pelos participantes ou cuidadores, o que pode ser uma limitação, considerando que erros de interpretação ou subestimação podem estar presentes. No entanto, as técnicas mais apropriadas para evitar vieses na coleta de dados de consumo alimentar foram utilizadas, como o método de múltiplos passos. Com relação ao diário de crises foi reforçado em cada consulta e em contatos telefônicos periódicos a importância do registro adequado. Além disso, os pacientes não conseguiram manter registros adequados da cetonemia ou cetonúria, principalmente por limitações financeiras tanto do financiamento do projeto como dos participantes. Desta forma, não foi possível fazer uma análise comparativa do nível de cetose obtido com o tratamento. Apenas um paciente conseguiu mensurar os níveis de cetonemia capilar com o aparelho *FreeStyle® Optium Neo* (Abbott, São Paulo, SP, Brasil) de forma continuada (cerca de 15 avaliações por mês), sendo que a cetonemia média obtida foi de 0,8 mmol/L. Interessante destacar que mesmo sem atingir o valor considerado adequado para a manutenção da cetose (entre 2 e 4 mmol/L (Delft et al., 2010)), o paciente adquiriu controle de crises.

Apesar da existência de estudos anteriores que avaliaram o efeito da DAM sobre as concentrações séricas de lipídeos, este é o primeiro estudo que realizou um rastreamento nos principais parâmetros associados ao risco cardiometabólico em adultos com epilepsias

farmacorresistentes em uso da DAM. Ademais, é pioneiro em demonstrar a viabilidade da aplicação de um protocolo de DC para adultos com epilepsia em um país de média renda.

5. Conclusão

Em conclusão, esse estudo exploratório mostra que a DAM pode constituir um tratamento relevante e viável para pacientes adultos com epilepsias farmacorresistentes, visto que 50% (4/8) dos pacientes obtiveram redução significativa de crises epiléticas em 12 semanas. A dietoterapia mostrou-se associada à redução do risco cardiometabólico, pela redução do peso corporal, circunferência da cintura e massa gorda, além da redução do índice HOMA-IR ao longo do tempo de intervenção indicando uma melhoria do controle glicêmico. Alterações no perfil lipídico foram observadas, com aumento do colesterol total, LDL e não-HDL. No entanto, esse impacto negativo pode ser tratável com fármacos auxiliares quando o paciente obtiver uma redução significativa de crises.

Conflito de Interesses

Não há conflitos de interesses.

Referências

- Alapirtti, T., Waris, M., Fallah, M., Soilu-Hanninen, M., Makinen, R., Kharazmi, E., Peltola, J., 2012. C-reactive protein and seizures in focal epilepsy : A video-electroencephalographic study. *Epilepsia* 53, 790–796. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03449.x>
- Bertoli, S., Neri, G.I., Trentani, C., Ferraris, C., De Amicis, R., Battezzati, A., Veggiotti, P., De Giorgis, V., Tagliabue, A., 2015. Short-term effects of ketogenic diet on anthropometric parameters, body fat distribution, and inflammatory cytokine production in GLUT1 deficiency syndrome. *Nutrition* 31, 981–987. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.02.017>
- Bielohuby, M., Sisley, S., Sandoval, D., Herbach, N., Zengin, A., Fischereder, M., Menhofer, D., Stoehr, B.J.M., Stemmer, K., Wanke, R., Tschöp, M.H., Seeley, R.J., Bidlingmaier, M., 2013. Impaired glucose tolerance in rats fed low-carbohydrate, high-fat diets. *Am. J. Physiol. Metab.* 305, 1059–1070. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00208.2013>
- Boden, G., Sargrad, K., Homko, C., Mozzoli, M., Stein, T.P., 2005. Effect of a Low-Carbohydrate Diet on Appetite, Blood Glucose Levels, and Insulin Resistance in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *Ann. Intern. Med.* 142, 403–411.
- Cao, J.J., Arnold, A.M., Manolio, T.A., Polak, J.F., Psaty, B.M., Hirsch, C.H., Kuller, L.H., Cushman, M., 2007. Association of Carotid Artery Intima-Media Thickness , Plaques ,

- and C-Reactive Protein With Future Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 116, 32–38. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645606>
- Carrette, E., Vonck, K., Herdt, V. De, Dewaele, I., Raedt, R., Goossens, L., Zandijcke, M. Van, Wadman, W., Thadani, V., Boon, P., 2008. A pilot trial with modified Atkins' diet in adult patients with refractory epilepsy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 110, 797–803. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.05.003>
- Cervenka, M.C., Henry-Barron, B.J., Kossoff, E.H., 2017. Is there a role for diet monotherapy in adult epilepsy? *Epilepsy Behav. Case Reports* 7, 6–9. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2016.09.005>
- Cervenka, M.C., Henry, B.J., Felton, E.A., Patton, K., Kossoff, E.H., 2016a. Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: Experience, efficacy and challenges. *Epilepsy Behav.* 58, 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.038>
- Cervenka, M.C., Patton, K., Eloyan, A., Henry, B., Eric, H., Cervenka, M.C., Patton, K., Eloyan, A., Henry, B., Kossoff, E.H., 2016b. The impact of the modified Atkins diet on lipid profiles in adults with epilepsy The impact of the modified Atkins diet on lipid profiles in adults with epilepsy. *Nutr. Neurosci.* 19, 131–137. <https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000162>
- Chen, Z., Brodie, M.J., Liew, D., Kwan, P., 2017. Treatment Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.* 75, 279–286. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
- Conway, J.M., Ingwersen, L.A., Moshfegh, A.J., 2004. Accuracy of Dietary Recall Using the USDA Five-Step Multiple-Pass Method in Men: An Observational Validation Study. *J. Am. Diet. Assoc.* 104, 595–603. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.01.007>
- D'Agostino, R.B.D., Vasan, R.S., Pencina, M.J., Wolf, P.A., Massaro, J.M., Kannel, W.B., 2008. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation* 117, 743–753. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>
- Dallérac, G., Moulard, J., Benoist, J.-F., Rouach, S., Auvin, S., Guilbot, A., Lenoir, L., Rouach, N., 2017. Non-ketogenic combination of nutritional strategies provides robust protection against seizures. *Sci. Rep.* 7, 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05542-3>
- Delft, R. Van, Lambrechts, D., Verschuure, P., Hulsman, J., Majoie, M., 2010. Blood beta-hydroxybutyrate correlates better with seizure reduction due to ketogenic diet than do ketones in the urine. *Seizure* 19, 36–39. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.10.009>
- Edwards, N., Langford-smith, A.W.W., Parker, B.J., Bruce, I.N., Reynolds, J.A., Alexander, M.Y., Mccarthy, E.M., Wilkinson, F.L., 2018. QRISK3 improves detection of cardiovascular disease risk in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci. Med.* 5, e000272. <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000272>
- Ellenbroek, J.H., Dijck, L. Van, Töns, H.A., Rabelink, T.J., Carlotti, F., Ballieux, B.E.P.B., Koning, E.J.P. De, 2014. Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced beta and alfa-cell mass but no weight loss in mice. *Am. J. Physiol. Metab.* 306, 552–558. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00453.2013>

- Faludi, A.A., Izar, M.C. de O., Saraiva, J.F.K., Chacra, A.P.M., Bianco, H.T., Neto, A.A., Al, E., 2017. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. *Arq. Bras. Cardiol.* 109, 1–79.
- Felton, E.A., Cervenka, M.C., 2015. Dietary therapy is the best option for refractory nonsurgical epilepsy. *Epilepsia* 56, 1325–1329. <https://doi.org/10.1111/epi.13075>
- Ference, B.A., Ginsberg, H.N., Graham, I., Ray, K.K., Chris, J., Bruckert, E., Hegele, R.A., Krauss, R.M., Raal, F.J., Schunkert, H., Watts, G.F., Bore, J., 2017. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease . 1 . Evidence from genetic , epidemiologic , and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 38, 2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- French, J.A., 2007. Refractory Epilepsy: Clinical Overview. *Epilepsia* 48, 3–7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00992.x>
- Gershuni, V.M., Yan, S.L., Medici, V., 2018. Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. *Curr. Nutr. Rep.* 7, 97–106.
- Golyala, A., Kwan, P., 2017. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure* 44, 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.022>
- Hamed, S.A., 2015. Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 8, 103–114. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.991716>
- Hippisley-Cox, J., Coupland, C., Brindle, P., 2017. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 357, j2099. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2099>
- Hussain, T.A., Mathew, T.C., Dashti, A.A., Asfar, S., Al-Zaid, N., Dashti, H.M., 2012. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition* 28, 1016–1021. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.016>
- Jornayvaz, F.R., Jurczak, M.J., Lee, H., Birkenfeld, A.L., Frederick, D.W., Zhang, Dongyang, Zhang, Xian-man, Samuel, V.T., Shulman, G.I., Fr, J., Mj, J., Hy, L., Al, B., Zhang, D, Zhang, X, Vt, S., A, S.G.I., 2010. A high-fat, ketogenic diet causes hepatic insulin resistance in mice, despite increasing energy expenditure and preventing weight gain. *Am. J. Physiol. Metab.* 299, 808–815. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00361.2010>
- Kapetanakis, M., Liuba, P., Odermarsky, M., Lundgren, J., Hallbook, T., 2014. Effects of ketogenic diet on vascular function. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 18, 489–494. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.03.006>
- Kinzig, K.P., Honors, M.A., Hargrave, S.L., 2010. Insulin Sensitivity and Glucose Tolerance Are Altered by Maintenance on a Ketogenic Diet. *Endocrinology* 151, 3105–3114. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0175>
- Klein, P., Janousek, J., Barber, A., Weissberger, R., 2010. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* 19, 575–579. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.09.016>
- Kosinski, C., Jornayvaz, F.R., 2017. Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients* 9, 517. <https://doi.org/10.3390/nu9050517>

- Kossoff, E.H., Bosarge, J.L., Miranda, M.J., Wiemer-kruel, A., Kang, H.C., Kim, H.D., 2010. Will seizure control improve by switching from the modified Atkins diet to the traditional ketogenic diet? *Epilepsia* 51, 2496–2499. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02774.x>
- Kossoff, E.H., Rowley, H., Sinha, S.R., Vining, E.P.G., 2008. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 49, 316–319. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01256.x>
- Kverneland, M., Molteberg, E., Iversen, P.O., Veierød, M.B., Taubøll, E., Selmer, K.K., Nakken, K.O., 2018. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. *Epilepsia* 1–10. <https://doi.org/10.1111/epi.14457>
- Kverneland, M., Selmer, K.K., Nakken, K.O., Iversen, P.O., Taubøll, E., 2015. A prospective study of the modified Atkins diet for adults with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 53, 197–201. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.10.021>
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Perucca, E., Wiebe, S., Hauser, W.A., Mathern, G., Moshe, S.L., French, J., 2010. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51, 1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Liu, H., Deng, X., Peng, Y., Zeng, Q., Song, Z., He, W., Zhang, L., Gao, G., Xiao, T., Yu, X., 2017. Meta-analysis of serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease in the general population. *Clin. Chim. Acta* 471, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.05.006>
- Liu, H., Yang, Y., Wang, Y., Tang, H., Zhang, F., Zhang, Y., 2018. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open* 3, 9–17. <https://doi.org/10.1002/epi4.12098>
- Lohman, T.G., Roche, A.F., Martorell, R., 1988. Anthropometric Standardization Reference Manual. Human Kinetics Books, Champaign.
- Ma, Y., Mazumdar, M., Memtsoudis, S.G., 2012. Beyond repeated-measures analysis of variance: advanced statistical methods for the analysis of longitudinal data in anesthesia research. *Reg. Anesth. Pain Med.* 37, 99–105. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e31823ebc74>
- Martin-McGill, K.J., Jenkinson, M.D., Tudur, C., Marson, A.G., 2017. The modified ketogenic diet for adults with refractory epilepsy: An evaluation of a set up service. *Seizure* 52, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.08.013>
- Masino, S.A., Rho, J.M., 2018. Metabolism and epilepsy: Ketogenic diets as a homeostatic link. *Brain Res.* 1703, 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.05.049>
- McDonald, T.J.W., Cervenka, M.C., 2017. Ketogenic Diets for Adults With Highly Refractory Epilepsy. *Epilepsy Curr.* 17, 346–350.
- McDonald, T.J.W., Ratchford, E. V., Henry-barron, B.J., Kossoff, E.H., Cervenka, M.C., 2018. Impact of the modified Atkins diet on cardiovascular health in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 79, 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.035>
- Mosek, A., Natour, H., Neufeld, M.Y., Shiff, Y., Vaisman, N., 2009. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: A prospective pilot study. *Seizure* 18, 30–33. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.06.001>

- Murata, Y., Nishio, K., Mochiyama, T., Konishi, M., Shimada, M., Ohta, H., Itoh, N., 2013. Fgf21 Impairs Adipocyte Insulin Sensitivity in Mice Fed a Low-Carbohydrate, High-Fat Ketogenic Diet. *PLoS One* 8, e69330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069330>
- Nair, D.R., 2016. Management of Drug-Resistant Epilepsy. *Contin. (Minneapolis)* 22, 157–172.
- Nei, M., Ngo, L., Sirven, J.I., Sperling, M.R., 2014. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure* 23, 439–442. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.02.015>
- Paoli, A., Rubini, A., Volek, J.S., Grimaldi, K.A., 2013. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur. J. Clin. Nutr.* 67, 789–796. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.116>
- Partsalaki, I., Karvela, A., Spiliotis, B.E., 2012. Metabolic impact of a ketogenic diet compared to a hypocaloric diet in obese children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 25, 697–704. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0131>
- Pinheiro, A.B. V., Lacerda, E.M.A., Benzecry, E.H., Gomes, M.C.S., Costa, V.M., 2000. Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras, 4 ed. ed. Atheneu, Rio de Janeiro.
- Samaha, F.F., Iqbal, N., Seshadri, P., Chicano, K.L., Daily, D.A., Mcgrory, J., Williams, T., Williams, M., Gracely, E.J., Stern, L., 2003. A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity. *N. Engl. J. Med.* 348, 2074–2081.
- Sampaio, L.B., 2016. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq. Neuropsiquiatr.* 10, 842–848. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160116>
- Smith, M., Politzer, N., Macgarvie, D., Mcandrews, M., 2011. Efficacy and tolerability of the Modified Atkins Diet in adults with pharmaco-resistant epilepsy: A prospective observational study. *Epilepsia* 52, 775–780. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02941.x>
- Sniderman, A.D., Williams, K., Contois, J.H., Monroe, H.M., Mcqueen, M.J., Graaf, J. De, Furberg, C.D., 2011. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 4, 337–345. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247>
- Thurman, D.J., Beghi, E., Begley, C.E., Berg, A.T., Buchhalter, J.R., Ding, D., Hesdorffer, D.C., Hauser, W.A., Kazis, L., Kobau, R., Kroner, B., Labiner, D., Liow, K., Logroscino, G., Medina, M.T., Newton, C.R., Parko, K., Paschal, A., Preux, P.-M., Sander, J.W., Selassie, A., Theodore, W., Tomson, T., Wiebe, S., 2011. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 52, 2–26. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x>
- Volek, J.S., Luz, M., Feinman, R.D., Phinney, S.D., 2008. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog. Lipid Res.* 47, 307–318. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2008.02.003>
- Volek, J.S., Phinney, S.D., Forsythe, C.E., Quann, E.E., Wood, R.J., Puglisi, M.J., Kraemer, W.J., Bibus, D.M., Fernandez, M.L., Feinman, R.D., 2009. Carbohydrate Restriction has a More Favorable Impact on the Metabolic Syndrome than a Low Fat Diet. *Lipids* 44,

297–309. <https://doi.org/10.1007/s11745-008-3274-2>

- Vyas, M. V., Davidson, B.A., Escalaya, L., Costella, J., Saposnik, G., Burneo, J.G., 2015. Antiepileptic drug use for treatment of epilepsy and dyslipidemia: Systematic review. *Epilepsy Res.* 113, 44–67. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.03.002>
- Westman, E.C., Jr, W.S.Y., Mavropoulos, J.C., Marquart, M., Mcduffie, J.R., 2008. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Metab. (Lond)*. 5, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-5-36>
- Yamamoto, Y., Terada, K., Takahashi, Y., Imai, K., Kagawa, Y., Inoue, Y., 2016. Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 127, 101–106. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.08.027>
- Ye, F., Li, X., Jiang, W., Sun, H., Liu, J., 2015. Efficacy of and Patient Compliance with a Ketogenic Diet in Adults with Intractable Epilepsy: A Meta-Analysis. *J. Clin. Neurol.* 11, 26–31.
- Zong, G., Li, Y., Sampson, L., Dougherty, L.W., Willett, W.C., Wanders, A.J., Alsema, M., Zock, P.L., Hu, F.B., Sun, Q., 2018. Monounsaturated fats from plant and animal sources in relation to risk of coronary heart disease among US men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 107, 445–453. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx004>

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento com a DC é ainda incipiente na população adulta e carece de suporte científico robusto a respeito da sua segurança, tolerabilidade, eventos adversos e potencial terapêutico. Por conseguinte, neste estudo, o objetivo principal foi avaliar o efeito da DAM sobre as alterações metabólicas associadas ao perfil lipídico e glicêmico, assim como a eficácia do tratamento no controle de crises de pacientes adultos com epilepsias farmacorresistentes.

Conclui-se que:

- O uso da DAM em adultos pode ser uma opção terapêutica eficiente para os 30% de pacientes que não conquistam um controle de crises satisfatório com os tratamentos antiepilépticos farmacológicos.
- O tratamento favorece alterações no perfil lipídico potencialmente aterogênicas, caracterizadas por um aumento significativo na concentração sérica de colesterol total, LDL e não-HDL em 24 semanas, enquanto houve estabilização do HDL.
- Apesar do impacto negativo na avaliação do perfil lipídico, a estimativa do risco de doença cardiovascular foi classificada como baixo risco para todos os casos avaliados. O achado foi semelhante para os dois algoritmos utilizados (Score de Framingham e QRISK 3). A avaliação da PCR-us também não mostrou alterações significativas ao longo das 24 semanas, porém deve ser monitorada e estudado em período maior.
- O índice HOMA-IR mostrou uma redução significativa ao longo do tempo de intervenção indicando uma melhoria do controle glicêmico. O teor restrito de carboidratos da DAM contribuiu para a redução das concentrações séricas de glicose e insulina.
- A dietoterapia contribuiu para redução do peso corporal, IMC, circunferências da cintura e do braço a partir de 4 semanas, podendo beneficiar pacientes com sobrepeso ou obesidade prévia. Foram observadas mudanças nos parâmetros de composição corporal, com redução da massa gorda em 12 e em 24 semanas e da massa livre de gordura em 12 semanas.

- A DAM foi bem tolerada pelos pacientes e os eventos adversos relatados foram tratáveis e tenderam à normalização após o período de quatro semanas.

Compreender as possíveis alterações nos parâmetros bioquímicos dos pacientes, com relação ao perfil lipídico e glicêmico, pode ser uma etapa inicial para a elucidação dos riscos associados à dietoterapia, principalmente em longo prazo. Este estudo buscou auxiliar na compreensão dos efeitos associados ao uso de uma DC e, principalmente, estabelecer uma relação entre os benefícios associados ao controle de crises e o risco de desenvolvimento de morbidades.

Algumas limitações do presente estudo devem ser consideradas, principalmente por se tratar de um estudo piloto prospectivo e não controlado com um pequeno tamanho amostral. No entanto, trata-se de um estudo exploratório, que objetivou explorar os fatores básicos associados à fase de implementação do ambulatório de DC para pacientes com epilepsias farmacorresistentes e possibilitar melhorias no protocolo. Além disso, atualmente não existe nenhum centro de atendimento ambulatorial para implementação da DC em pacientes adultos com epilepsias farmacorresistentes na região sul do Brasil, sendo, portanto, um projeto pioneiro. Com a ampliação do ambulatório e da disponibilidade do tratamento dietoterápico para mais pacientes, novas pesquisas poderão ser realizadas, especialmente através de ensaios clínicos controlados que corroborem o uso da DC como opção terapêutica para a epilepsia farmacorresistente.

O número de crises epiléticas e a ingestão alimentar foram auto referidos pelos participantes ou cuidadores, o que pode ser uma limitação, considerando que erros de interpretação ou subestimação podem estar presentes. Para minimizar esse efeito, orientação para o registro no diário de crises diariamente foi reforçada em cada consulta ou contato telefônico. Também foram utilizadas as técnicas mais apropriadas para evitar vieses na coleta de dados de consumo alimentar, como o método de múltiplos passos. Além disso, os pacientes não conseguiram manter registros adequados da cetonemia ou cetonúria, principalmente por limitações financeiras tanto do financiamento do projeto como dos participantes. Esse fato dificultou a avaliação da adesão e do seguimento do tratamento, ainda que se tenha realizado a análise do consumo alimentar.

Como perspectivas futuras, seria interessante a ampliação do estudo com uma amostra maior, principalmente por meio de um ensaio clínico controlado. Parâmetros clínicos mais específicas para avaliação do risco cardiovascular, como a espessura da camada íntima-média da carótida e o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico para avaliação da sensibilidade à insulina,

podem ser empregados. Além disso, melhorias no protocolo da DAM podem ser adotadas com o objetivo de minimizar o efeito negativo sobre os lipídeos séricos, como o incentivo ao consumo de fontes alimentares ricas em ácidos graxos mono e poli-insaturados, priorizando a redução do consumo de ácidos graxos saturados.

REFERÊNCIAS

ACCURSO, A., et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. **Nutrition & Metabolism**, v. 5, n. 9, 2008.

ARMIJO J. A., et al. Ion channels and epilepsy. **Current Pharmaceutical Design**, v. 11, n. 15, p. 1975-2003, 2005.

ASATRYAN, A.; BAZAN, N. G. Molecular mechanisms of signaling via the docosanoid neuroprotectin D1 for cellular homeostasis and neuroprotection. **Journal of Biological Chemistry**, v. 292, n. 30, p. 12390-12397, 2017.

AUGUSTIN, K., et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. **Lancet Neurology**, v. 17, p. 84-93, 2018.

BADMAN, M. K., et al. A very low carbohydrate ketogenic diet improves glucose tolerance in ob/ob mice independently of weight loss. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v. 297, n. 5, p. 1197-1204, 2009.

BARKER-HALISKI, M.; WHITE, H. S. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 5, n. 8, 2015.

BAZAN, N. G. The docosanoid Neuroprotectin D1 induces homeostatic regulation of neuroinflammation and cell survival. **Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids**, v. 88, n. 1, p. 127-129, 2013.

BAZZIGALUPPI, P., et al. Hungry Neurons: Metabolic Insights on Seizure Dynamics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 11, 2017.

BERG, A. T., et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676-685, 2010.

BERGQVIST, A.G., et al. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: A prospective, randomized clinical trial of efficacy. **Epilepsia**, v. 46, p. 1810-1819, 2005.

BERTOLI, S., et al. Short-term effects of ketogenic diet on anthropometric parameters, body fat distribution, and inflammatory cytokine production in GLUT1 deficiency syndrome. **Nutrition**, v. 31, p. 981-987, 2015.

BIELOHUBY, M., et al. Impaired glucose tolerance in rats fed low-carbohydrate, high-fat diets. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 305, p. 1059-1070, 2013.

BODEN, G., et al. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. **Annals of Internal Medicine**, v. 142, n. 6, p. 403-411, 2005.

BOUGH, K. J.; RHO, J. M. Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic Diet. **Epilepsia**, v. 48, n. 1, p. 43-58, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012.** Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, Diário Oficial da União, 2012.

BURKE, G. M., et al. Temporal Associations Between Smoking and Cardiovascular Disease, 1971 to 2006 (from the Framingham Heart Study). **The American Journal of Cardiology**, v. 120, n. 10, p. 1787-1791, 2017.

CALDERÓN, N., et al. A ketogenic diet modifies glutamate, gamma-aminobutyric acid and agmatine levels in the hippocampus of rats: A microdialysis study. **Neuroscience Letters**, v. 642, p. 158-162, 2017.

CAO, J. J., et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: The Cardiovascular Health Study. **Circulation**, v. 116, n. 1, p. 32-38, 2007.

ÇARÇAKA, N.; ÖZKARA, C. Seizures and Antiepileptic Drugs: From Pathophysiology to Clinical Practice. **Current Pharmaceutical Design**, v. 23, p. 6376-6388, 2017.

CARRETTE, E., et al. A pilot trial with modified Atkins' diet in adult patients with refractory epilepsy. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 110, p. 797-803, 2008.

CASCINO, G. D. When drugs and surgery don't work. **Epilepsia**, v. 49, n. 9, p. 79-84, 2008.

CERVENKA, M. C.; KOSSOF, E. H. Dietary Treatment of Intractable Epilepsy. **Continuum**, v. 19, n. 3, p. 756-766, 2013.

CERVENKA, M. C.; HENRY-BARRON, B. J.; KOSSOF, E. Is there a role for diet monotherapy in adult epilepsy? **Epilepsy & Behavior Case Reports**, v. 7, p. 6-9, 2016.

CERVENKA, M. C., et al. Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: Experience, efficacy and challenges. **Epilepsy & Behavior**, v. 58, p. 61-68, 2016a.

CERVENKA, M. C., et al. The impact of the modified Atkins diet on lipid profiles in adults with epilepsy. **Nutritional Neuroscience**, v. 19, n. 3, p. 131-137, 2016b.

Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. **Epilepsia**, v. 22, n. 4, p. 489-501, 1981.

COMSTOCK, J. P.; GARBER, A. J. Ketonuria. In: Walker H. K., Hall W. D., Hurst J. W. **Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations**. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. cap. 4, p. 658-661.

CONWAY, J. M.; INGWERSEN, L. A.; MOSHFEGH, A. J. Accuracy of dietary recall using the USDA five-step multiple-pass method in men: an observational validation study. **Journal of The American Dietetic Association**, v. 104, n. 4, p. 595-603, 2004.

COPPOLA, G., et al. Low glycemic index diet in children and young adults with refractory epilepsy: First Italian experience. **Seizure**, v. 20, p. 526-528, 2011.

D'AGOSTINO, R. B., et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 117, n. 6, p. 743-753, 2008.

DAHLIN, M., et al. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 64, p. 115-125, 2005.

DALLÉRAC, G., et al. Non-ketogenic combination of nutritional strategies provides robust protection against seizures. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 5496, 2017.

DASHTI, H. M., et al. Long term effects of ketogenic diet in obese subjects with high cholesterol level. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 286, p. 1-9, 2006.

DI MAIO, R. Neuronal mechanisms of epileptogenesis. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 21, p. 8-29, 2014.

DOURIS, N., et al. Adaptive changes in amino acid metabolism permit normal longevity in mice consuming a low-carbohydrate ketogenic diet. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1852, p. 2056-2065, 2015.

DWIVEDI, A. K.; MALLAWAARACHCHI, I.; ALVARADO, L. A. Analysis of small sample size studies using nonparametric bootstrap test with pooled resampling method. **Statistics in Medicine**, v. 36, n. 4, p. 2187-2205, 2017.

ELLENBROEK et al. Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced α - and β -cell mass but no weight loss in mice. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 306, p. 552-558, 2014.

ERECINSKA, M., et al. Regulation of GABA level in rat brain synaptosomes: fluxes through enzymes of the GABA shunt and effects of glutamate, calcium, and ketone bodies. **Journal of Neurochemistry**, v. 67, 2325-2334, 1996.

FARRÉS, J., et al. Revealing the molecular relationship between type 2 diabetes and the metabolic changes induced by a very-low-carbohydrate low-fat ketogenic diet. **Nutrition & Metabolism**, v. 7, n. 88, 2010.

FELTON, E. A.; CERVENKA, M. C. Dietary therapy is the best option for refractory nonsurgical epilepsy. **Epilepsia**, v. 56, n. 9, p. 1325-1329, 2015.

FENTON, C.; CHEE, C. M.; BERGQVIST, C. Manipulation of Types of Fats and Cholesterol Intake Can Successfully Improve the Lipid Profile While Maintaining the Efficacy of the Ketogenic Diet. **ICAN: Infant, Child, & Adolescent Nutrition**, v. 1, p. 338-341, 2009.

FISHER, R. S., et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-482, 2014.

FISHER, R. S., et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p.522-530, 2017.

FORSYTHE, C. E., et al. Limited effect of dietary saturated fat on plasma saturated fat in the context of a low carbohydrate diet. **Lipids**, v. 45, n. 10, p. 947- 962, 2010.

GANNON, M. C.; NUTTALL, F. Q. Control of blood glucose in type 2 diabetes without weight loss by modification of diet composition. **Nutrition & Metabolism**, v. 3, n. 16, 2006.

GERSHUNI V. M.; YAN S. L.; MEDICI, V. Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. **Current Nutrition Reports**, v. 7, n. 3, p. 97-106, 2018.

GOLYALA, A.; KWAN, P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. **Seizure**, v. 44, p. 147-156, 2017.

GÜZEL, O., et al. The effect of olive oil-based ketogenic diet on serum lipid levels in epileptic children. **Neurological Sciences**, v. 37, p. 465-470, 2016.

HAMED, S. A. Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 8, n. 1, p. 103-114, 2015.

HEUSSINGER, N., et al. 10 patients, 10 years e Long term follow-up of cardiovascular risk factors in Glut1 deficiency treated with ketogenic diet therapies: A prospective, multicenter case series. **Clinical Nutrition**, v. 11, p 1-6, 2017.

HIPPISLEY-COX, J.; COUPLAND, C.; BRINDLE P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. **BMJ**, 2017.

HUBERFELD, G.; BLAUWBLOMME, T.; MILES, R. Hippocampus and epilepsy: findings from human tissues. **Revue Neurologique**, v. 171, n. 3, p. 236-251, 2015.

HUSSAIN, T. A., et al. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. **Nutrition**, v. 28, n. 10, p. 1016-1021, 2012.

HUTTENLOCHER, P. R., et al. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. **Neurology**, v. 21, n. 11, p. 1097-1103, 1971.

INUZUKA-NAKAHARADA, L. M. Dieta Cetogênica e Dieta de Atkins Modificada no Tratamento da Epilepsia Refratária em Crianças e Adultos. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 14, n. 2, p. 65-69, 2008.

JARROTT B. Epileptogenesis: biochemical aspects. In: EADIE, M. J; VAJDA F. J. E. (Eds). **Antiepileptic drugs pharmacology and therapeutics**. Berlín: Springer, 1999. p 87-121.

JORNAYVAZ, F. R., et al. A high-fat, ketogenic diet causes hepatic insulin resistance in mice, despite increasing energy expenditure and preventing weight gain. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 299, n. 5, p. 808-815, 2010.

JUGE, N., et al. Metabolic Control of Vesicular Glutamate Transport and Release. **Neuron**, v. 68, n. 1, p. 99-112, 2010.

- KANDEL, E. R., et al. **Princípios de Neurociências**. 5ª edição. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- KAPETANAKIS, M., et al. Effects of ketogenic diet on vascular function. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 18, n. 4, p. 489-494, 2014.
- KARIMZADEH, P., et al. Low glycemic index treatment in pediatric refractory epilepsy: the first Middle East report. **Seizure**, v. 23, p. 570-572, 2014.
- KAWAMURA Jr., M., et al. Ketogenic diet sensitizes glucose control of hippocampal excitability. **The Journal of Lipid Research**, v. 55, p. 2254-2260, 2014.
- KINZIG, K. P.; HONORS, M.; HARGRAVE, S. L. Insulin Sensitivity and Glucose Tolerance Are Altered by Maintenance on a Ketogenic Diet. **Endocrinology**, v. 151, n. 7, p. 3105-3114, 2010.
- KLEIN, P., et al. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 19, p. 575-579, 2010.
- KLEIN P.; TYRLIKOVA I.; MATHEWS G. C. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: a review. **Neurology**, v. 83, n. 21, p. 1978-1985, 2014.
- KOPPEL, S. J.; SWERDLOW, R. H. Neuroketotherapeutics: A modern review of a century-old therapy. **Neurochemistry International**, v. 117, p. 114-125, 2018.
- KOSINSKI, C.; JORNAYVAZ, F. Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. **Nutrients**, v. 9, n. 5, p. 517, 2017.
- KOSSOF, E. H., et al. The impact of early versus late anticonvulsant reduction after ketogenic diet initiation. **Epilepsy & Behavior**, v. 5, n. 4, p. 499-502, 2004.
- KOSSOF, E. H., et al. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. **Epilepsy & Behavior**, v. 10, n. 3, p. 432-436, 2007.
- KOSSOF, E. H., et al. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. **Epilepsia**, v. 49, n. 2, p. 316-319, 2008.
- KOSSOF, E. H., et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. **Epilepsia**, v. 50, n. 2, p. 304-317, 2009.
- KOSSOF, E. H.; WANG, H. Dietary Therapies for Epilepsy. **Biomed Journal**, v. 36, n. 1, p. 2-8, 2013.
- KOSSOF, E. H., et al. A decade of the modified Atkins diet (2003-2013): Results, insights, and future directions. **Epilepsy & Behavior**, v. 29, n. 3, p. 437-442, 2013.
- KOSSOF, E. H., et al. What are the minimum requirements for ketogenic diet services in resource-limited regions? Recommendations from the International League Against Epilepsy Task Force for Dietary Therapy. **Epilepsia**, v. 56, p. 1337-1342, 2015.

KVERNELAND, M., et al. A prospective study of the modified Atkins diet for adults with idiopathic generalized epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 53, p. 197–201, 2015.

KVERNELAND, M., et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. **Epilepsia**, p. 1-10, 2018.

KWAN, P.; BRODIE, M. J. Early Identification of Refractory Epilepsy. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 5, p. 314-319, 2000.

KWAN, P., et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, v. 51, n. 6, p. 1069-1077, 2010.

KWITEROVICH et al. Effect of a High-Fat Ketogenic Diet on Plasma Levels of Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins in Children. **Journal of the American Medical Association**, v. 290, n. 7, p. 912-920, 2003.

LAMBRECHTS, D. A. J. E., et al. The ketogenic diet as a treatment option in adults with chronic refractory epilepsy: Efficacy and tolerability in clinical practice. **Epilepsy & Behavior**, v. 23, n. 3, p. 310-314, 2012.

LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R.; HERMANS, M. P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. **Diabetes Care**, v. 21, p. 2191-2192, 1998.

LIMA, P. A., et al. Effect of classic ketogenic diet treatment on lipoprotein subfractions in children and adolescents with refractory epilepsy. **Nutrition**, v. 33, p. 271-277, 2017.

LIMA, P. A.; SAMPAIO, L. P. B.; DAMASCENO, N. R. T. Ketogenic diet in epileptic children: impact on lipoproteins and oxidative stress. **Nutritional Neuroscience**, v. 18, n. 8, p. 337-344, 2015.

LIU, Y. C., et al. Can Children with Hyperlipidemia Receive Ketogenic Diet for Medication-Resistant Epilepsy? **Journal of Child Neurology**, v. 28, n. 4, p. 479-483, 2013.

LIU, Y. C., et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. **Epilepsia Open**, v. 3, n. 1, p. 9-17, 2018.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTORELL, R. **Anthropometric Standardization Reference Manual**. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1988.

LÓPEZ GONZÁLEZ, F. J., et al. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. **Neurologia**, v. 30, n. 7, p. 439-446, 2015.

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

MA, Y.; MAZUMDAR, M.; MEMTSOUDIS, S. G. Beyond Repeated measures ANOVA: advanced statistical methods for the analysis of longitudinal data in anesthesia research. **Reg Anesth Pain Med.**, 2012, p. 99-105.

MAALOUF, M.; RHO, J. M.; MATTSON, M. P. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. **Brain Research Reviews**, v. 59, n. 2, p. 293-315, 2009.

MARTIN-MC-GILL, K. J., et al. The modified ketogenic diet for adults with refractory epilepsy: an evaluation of a set up service. **Seizure**, v. 52, p. 1-6, 2017.

MASINO, S. A., et al. Adenosine, Ketogenic Diet and Epilepsy: The Emerging Therapeutic Relationship Between Metabolism and Brain Activity. **Current Neuropharmacology**, v. 7, p. 257-268, 2009.

MASINO, S.A., et al. A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A1 receptors. **Journal of Clinical Investigation**, v. 121, p. 2679-2683, 2011.

MASINO, S. A.; RHO, J. M. Metabolism and epilepsy: Ketogenic diets as a homeostatic link. **Brain Research**, 2018.

MATTHEWS, D. R., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-419, 1985.

MCDONALD, J. W., et al. Altered excitatory and inhibitory amino acid receptor binding in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. **Annals of Neurology**, v. 29, n. 5, p. 529-541, 1991.

MCDONALD, T. J. W.; CERVENKA, M. C. Ketogenic Diets for Adults with Highly Refractory Epilepsy. **Epilepsy Currents**, v. 17, n.6, p. 346-350, 2017.

MCDONALD, T. J. W., et al. Impact of the modified Atkins diet on cardiovascular health in adults with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 79, p. 82-86, 2018.

MCNALLY, M. A.; HARTMAN, A. L. Ketone Bodies in Epilepsy. **Journal of Neurochemistry**, v. 121, n. 1, p. 28-35, 2012.

MEIDENBAUER, J.J.; ROBERTS, M.F. Reduced glucose utilization underlies seizure protection with dietary therapy in epileptic EL mice. **Epilepsy & Behavior**, v. 39, p. 48-54, 2014.

MOSEK, A., et al. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: A prospective pilot study. **Seizure**, v. 18, p. 30-33, 2009.

MURATA, Y., et al. Fgf21 impairs adipocyte insulin sensitivity in mice fed a low-carbohydrate, high-fat ketogenic diet. **PLoS One**, v. 8, n. 7, 2013.

MUZYKEWICZ, D.A., et al. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. **Epilepsia**, v. 50, p. 1118-1126, 2009.

NAIR, D. R. Management of Drug-Resistant Epilepsy. **Continuum (Minneap Minn)**, v. 22, n. 1, p. 157-172, 2016.

NEI, M., et al. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. **Seizure**, v. 23, n. 6, p. 439-442, 2014.

NIZAMUDDIN, J., et al. Management and Risk Factors for Dyslipidemia with the Ketogenic Diet. **Journal of Child Neurology**, v. 23, n. 7, p. 758-761, 2008.

NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISA EM ALIMENTAÇÃO - NEPA. **Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO**. 4. ed. rev. e ampl. Campinas: UNICAMP/NEPA, 2011. 161 p.

NUMAO, S., et al. Short-term low carbohydrate/high-fat diet intake increases postprandial plasma glucose and glucagon-like peptide-1 levels during an oral glucose tolerance test in healthy men. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 66, n. 8, p. 926-931, 2012.

OLIVA M.; BERKOVIC S. F.; PETROU S. Sodium channels and the neurobiology of epilepsy. **Epilepsia**, v. 53, n. 11, p. 1849-59, 2012.

OZDEMIR, R., et al. The Effect of the Ketogenic Diet on the Vascular Structure and Functions in Children with Intractable Epilepsy. **Pediatric Neurology**, v. 56, p. 30-34, 2016.

OZTUNA, D.; ELHAN, A. H.; TUCCAR, E. Investigation of four different normality tests in terms of type 1 error rate and power under different distributions. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 36, n. 3, p. 171-176, 2006.

PAOLI, A., et al. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, n. 8, p. 789-796, 2013.

PARTSALAKI, I.; KARVELA, A.; SPILIOTIS, B. E. Metabolic impact of a ketogenic diet compared to a hypocaloric diet in obese children and adolescents. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 25, n. 7-8, p. 697-704, 2012.

PINHEIRO, A. B., et al. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. Rio de Janeiro: 4 ed. ATHENEU, 2000.

RADZIUK, J. Homeostatic Model Assessment and Insulin Sensitivity/Resistance. **Diabetes**, v. 63, n. 6, p. 1850-1854, 2014.

REZAEI, S., et al. Efficacy of low glycemic index treatment in epileptic patients: a systematic review. **Acta Neurologica Belgica**, v.118, p. 339-349, 2018.

RICKHAM, P. P. Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. **British Medical Journal**, v. 2, n. 5402, p. 177, 1964.

SAMAHA, F. F., et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 348, p. 2074-2081, 2003.

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

SCHEFFER, I. E., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the

ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 512-521, 2017.

SCHOELER, N. E.; CROSS, J. H. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. **Practical Neurology**, v. 16, p. 208-214, 2016.

SCHWECHTER, E.M., et al. Correlation between extracellular glucose and seizure susceptibility in adult rats. **Annals of Neurology**, v. 53, p. 91-101, 2003.

SHARMA, S.; JAIN, P. The Modified Atkins Diet in Refractory Epilepsy. **Epilepsy Research and Treatment**, 2014.

SHARMA, S., et al. Seizure control and biochemical profile on the ketogenic diet in Young children with refractory epilepsy - Indian experience. **Seizure**, v. 18, p. 446-449, 2009.

SHORVON, S. D. The etiologic classification of epilepsy. **Epilepsia**, v. 52, n. 6, p. 1052-1057, 2011.

SINGH, A.; TREVICK, S. The Epidemiology of Global Epilepsy. **Neurologic Clinics**, v. 34, n. 4, p. 837-847, 2016.

SMITH, M., et al. Efficacy and tolerability of the Modified Atkins Diet in adults with pharmacoresistant epilepsy: A prospective observational study. **Epilepsia**, v. 52, n. 4, p. 775-780, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, p. 1-103, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 1-76, 2017.

STEIN M. A.; KANNER A. M. Management of newly diagnosed epilepsy: a practical guide to monotherapy. **Drugs**, v. 69, n. 2, p. 199-222, 2009.

SULLIVAN, P. G., et al. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. **Annals of Neurology**, v. 55, n. 4, p. 576-580, 2004.

THURMAN, D. J., et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. **Epilepsia**, v. 52, n. 7, p. 2-26, 2011.

TREIMAN, D. M. GABAergic Mechanisms in Epilepsy. **Epilepsia**, v. 42, n. 3, p. 8-12, 2001.

VAN DELFT, R., et al. Blood beta-hydroxybutyrate correlates better with seizure reduction due to ketogenic diet than do ketones in the urine. **Seizure**, v. 19, p. 36-39, 2010.

VAN OOL, J. S., et al. Psychogenic nonepileptic seizures in adults with epilepsy and intellectual disability: A neglected area. **Seizure**, v. 59, p. 67-71, 2018.

VOLEK, J. S., et al. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. **Progress in Lipid Research**, v. 47, n. 5, p. 307-318, 2008.

VOLEK, J. S., et al. Carbohydrate Restriction has a More Favorable Impact on the Metabolic Syndrome than a Low Fat Diet. **Lipids**, v. 44, n. 4, p. 297-309, 2009.

VYAS, M. V., et al. Antiepileptic drug use for treatment of epilepsy and dyslipidemia: Systematic review. **Epilepsy Research**, v. 113, p. 44-67, 2015.

WANG, Z. J., et al. In vivo measurement of brain metabolites using two-dimensional double-quantum mr spectroscopy—exploration of gaba levels in a ketogenic diet. **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 49, p. 615-619, 2003.

WEIERGRÄBER M.; STEPHANI, U.; KÖHLINGD, R. Voltage-gated calcium channels in the etiopathogenesis and treatment of absence epilepsy. **Brain Research Reviews**, v. 62, p. 245-271, 2010.

WEINSHENKER, D. The contribution of norepinephrine and orexigenic neuropeptides to the anticonvulsant effect of the ketogenic diet. **Epilepsia**, v. 49, n. 8, p. 104-107, 2008.

WESTMAN, E. C., et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. **Nutrition & Metabolism**, v. 5, n. 36, 2008.

WHELESS, J. W. History and Origin of the Ketogenic Diet. In: STAFSTROM, C. E; RHO, J. M. **Epilepsy and the ketogenic diet**. New Jersey: Humana Press, 2004. p. 31-50.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee**. WHO technical report series, 854. Geneva: WHO, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **BMI classification**. Geneva, Switzerland. WHO, 2008.

XU, D.; MILLER, S. D.; KOH, S. Immune mechanisms in Epileptogenesis. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 7, n. 195, 2013.

YACUBIAN, E. M. T.; KOCHEN, S. **Semiologia das crises epilépticas**. São Paulo: Casa Leitura Médica, 2014. 95p.

YACUBIAN, E. M. T; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL, L. **Tratamento Medicamentoso das Epilepsias**. São Paulo: Leitura Médica Ltda., 2014, 298 p.

YAMAMOTO, Y. et al. Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients. **Epilepsy Research**, v. 127, p. 101-106, 2017.

YE F., et al. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. **Journal of Clinical Neurology**, v. 11, n. 1, p. 26-31, 2015.

YOUNGSON, N. A.; MORRIS, M. J.; BALLARD, W. O. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. **Seizure**, v. 52, p. 15-19, 2017.

YUDKOFF M., et al. Effects of ketone bodies on astrocyte amino acid metabolism. **Journal of Neurochemistry**, v. 69, p. 682-692, 1997.

YUDKOFF M., et al. Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine, and GABA. **Epilepsia**, v. 49, n. 8, p. 73-75, 2008.

ZAMANI, G. R., et al. The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures. **Acta Neurologica Belgica**, v. 116, p. 529-534, 2016.

ZARE, M., et al. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. **Iranian Journal of Neurology**, v. 16, n. 2, p. 72-77, 2017.

ZHANG, X., et al. Long-term ketogenic diet contributes to glycemic control but promotes lipid accumulation and hepatic steatosis in type 2 diabetic mice. **Nutrition Research**, v. 36, n. 4, p. 349-358, 2016.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Protocolo Atendimento Nutricional - Etapas

PROTOCOLO ATENDIMENTO NUTRICIONAL

FASE PRÉ-DIETA (**VISITA: 1** / **SEMANA: -4**)

- ✓ Anamnese Nutricional (aspectos sociodemográficos, hábitos alimentares, levantamento de informações sobre alergias e aversões, medicações utilizadas, etc.).
- ✓ Conversa explicativa (PCE + cuidador) sobre a dieta cetogênica, informações gerais da dieta, potencial terapêutico, possíveis efeitos adversos, esclarecimento de dúvidas e fornecimento de manual/material suplementar por escrito com informações gerais.
- ✓ Explicações sobre a importância da medição da cetonúria ou cetonemia na fase inicial. Fornecer orientações por escrito para compra das fitas para medição da cetonúria (marcas indicadas e sugestão de locais onde o paciente possa encontrar). Importante enfatizar que o paciente deve adquirir a fita para o início da dieta na próxima visita e informar que, caso a compra seja realizada pela internet, o prazo para entrega pode ser longo e, sendo assim, a compra deve ser antecipada.
- ✓ Informações sobre a pesagem dos alimentos (principalmente fontes de carboidratos) durante a dieta e orientações para a compra de balança digital.
- ✓ Orientações por escrito para a realização do DXA na próxima visita.
- ✓ Fornecer diário para controle de crises, anotações referentes a sintomas relacionados à alimentação ou anotações que o paciente achar relevante.
- ✓ Orientar a respeito do registro alimentar de 3 dias. O paciente deverá anotar durante 3 dias (2 dias durante a semana e 1 dia no final de semana) todo o seu consumo alimentar com detalhes. Quantidades consumidas e marcas, quando possível. Esse registro alimentar poderá ser enviado por e-mail aos pesquisadores ou entregue na próxima visita.

INÍCIO DA DIETA (**VISITA: 2** / **SEMANA: 0**)

- ✓ Avaliação e registro do quadro de crises do paciente (fase pré-dieta até o momento).
- ✓ Entrega e explicação do plano alimentar proposto para o início da dieta. Conversa com duração aproximada de 90 minutos. Importante explicar calmamente todo o plano alimentar, orientar sobre os alimentos liberados (gorduras e proteínas – sinal verde) e os alimentos controlados (sinal amarelo e vermelho) e exemplificar como o paciente pode fazer substituições através da lista fornecida.

- ✓ Orientações sobre os suplementos multivitamínicos e minerais que devem ser iniciados (Centrum®).
- ✓ Entrega da lista de marcas sugeridas de produtos com menor teor de carboidrato no mercado. Fornecer orientações gerais sobre a leitura de rótulos referente aos carboidratos.
- ✓ Entrega e explicação do livro de receitas.
- ✓ Orientar para hidratação livre e, quando possível, recomendar o controle da quantidade de água ingerida (anotar no diário fornecido quantos copos de água/dia).
- ✓ Orientações sobre como proceder para a medição da cetonúria ou cetonemia com as fitas já compradas. Inicialmente deve-se checar a cetonúria diariamente, preferencialmente na primeira urina do dia, usando a tira reagente indicada. Quando mergulhada na urina, a tira muda de coloração conforme a quantidade de corpos cetônicos na urina, sendo a cor púrpura escura desejada (espera-se durante a realização da dieta a manutenção de medição de cetonúria entre 80 e 160 mg/dL). O paciente deve ser orientado a anotar os valores correspondentes em cada medição no diário fornecido.
- ✓ Orientar para continuar fazendo o controle de crises no diário do paciente.
- ✓ Exames bioquímicos para serem realizados no dia (contato telefônico nos dias anteriores para solicitar jejum de 12 horas): Hemograma, glicemia de jejum, insulina de jejum, perfil lipídico, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, bicarbonato (CO₂), cloreto, cálcio, vitamina D, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina, eletrólitos (sódio, potássio, bicarbonato, cálcio, magnésio e fosfato), zinco, selênio, carnitina, níveis séricos dos FAEs, Beta-HCG (para mulheres em idade fértil) e perfil hormonal.
- ✓ Condução dos pacientes até o Laboratório de Antropometria, no departamento de Nutrição – UFSC, para realização da avaliação antropométrica e composição corporal através do DXA (densitometria computadorizada por absorvometria radiológica de dupla energia).
- ✓ Determinação de peso e altura do paciente, além de circunferência da cintura e do braço.
- ✓ Esclarecer todas as dúvidas e receios e promover um ambiente motivador para o paciente iniciar a dieta. Fornecer contatos telefônicos da equipe para quaisquer dúvidas que possam surgir durante a terapêutica.

CONTATO TELEFÔNICO (SEMANA: 2)

- ✓ Fornecer suporte ao seguimento da dieta por meio de contato telefônico. Questionar sobre a adesão, dificuldades encontradas e existência de efeitos adversos. Esclarecer dúvidas e promover a motivação do paciente e/ou familiares.

RETORNO (VISITA: 3 / SEMANA: 4)

- ✓ Acompanhamento da fase inicial da dieta: questionar a respeito do seguimento do plano alimentar, adesão, dificuldades encontradas, palatabilidade das preparações sugeridas, quantidade aproximada ingerida, presença de fome ou saciedade excessiva, uso das receitas indicadas no livro, uso da lista de substituição (fácil ou difícil compreensão).
- ✓ Questionar a respeito de efeitos adversos relacionados à dieta: diarreia, constipação, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, dores de cabeça, fraqueza excessiva, sonolência, irritabilidade, mudanças comportamentais, etc.
- ✓ Avaliação e registro do quadro de crises do paciente (fase início da dieta até o momento).
- ✓ Avaliação e registro do controle da cetonúria ou cetonemia realizado pelo paciente. Caso a cetonúria não tenha alcançado os valores desejados, avaliar possíveis razões (seguimento da dieta corretamente? / uso das marcas recomendadas com menor teor de carboidrato? / necessidade de aumentar a relação gordura: proteína + carboidratos?).
- ✓ Se o paciente descontinuou a dieta, verificar o motivo e, se for o caso, sugerir adaptações ou ajustes que possam melhorar a adesão da dieta.
- ✓ Orientar para o seguimento do plano alimentar proposto e, caso seja necessária alguma alteração em particular, fornecer adaptações posteriormente por e-mail ou na próxima visita.
- ✓ Seguimento da suplementação multivitamínica e mineral indicada (Centrum®).
- ✓ Orientações para dar seguimento no registro de controle de crises e cetonúria ou cetonemia no diário do paciente.
- ✓ Condução dos pacientes até o Laboratório de Antropometria, no departamento de Nutrição – UFSC, para realização da avaliação antropométrica e composição corporal através do DXA (densitometria computadorizada por absormetria radiológica de dupla energia).
- ✓ Determinação de peso do paciente, circunferência da cintura e do braço.

CONTATO TELEFÔNICO (SEMANA: 8)

- ✓ Fornecer suporte ao seguimento da dieta por meio de contato telefônico. Questionar sobre a adesão, dificuldades encontradas e existência de efeitos adversos. Esclarecer dúvidas e promover a motivação do paciente e/ou familiares.

ACOMPANHAMENTO (VISITA: 4 / SEMANA: 12)

- ✓ Monitoramento em relação ao seguimento da dieta cetogênica.
- ✓ Fornecimento de atualizações no livro de receitas, com novas preparações doces e salgadas, e sempre que possível, adaptadas às preferências do paciente.
- ✓ Questionar a respeito de efeitos adversos relacionados à dieta: diarreia, constipação, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, dores de cabeça, fraqueza excessiva, sonolência, irritabilidade, mudanças comportamentais, etc.

- ✓ Avaliação e registro do quadro de crises do paciente (semana 4 até o momento).
- ✓ Avaliação e registro do controle da cetonúria ou cetonemia realizado pelo paciente. Caso a cetonúria tenha se estabilizado em valores adequados e já se tenha alcançado algum controle de crises, verificar a possibilidade de reduzir a medição da cetonúria para 2 vezes por semana.
- ✓ Se o paciente descontinuou a dieta, verificar o motivo e, se for o caso, sugerir adaptações ou ajustes que possam melhorar a adesão da dieta.
- ✓ Orientar para o seguimento do plano alimentar proposto e, caso seja necessária alguma alteração em particular, fornecer adaptações posteriormente por e-mail ou na próxima visita.
- ✓ Seguimento da suplementação multivitamínica e mineral indicada (Centrum®).
- ✓ Orientações para dar seguimento no registro de controle de crises e cetonúria no diário do paciente.
- ✓ Exames bioquímicos para serem realizados no dia (contato telefônico nos dias anteriores para solicitar jejum de 12 horas): Hemograma, glicemia de jejum, insulina de jejum, perfil lipídico, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, bicarbonato (CO₂), cloreto, cálcio, vitamina D, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina, eletrólitos (sódio, potássio, bicarbonato, cálcio, magnésio e fosfato), zinco, selênio, carnitina, níveis séricos dos FAEs, Beta-HCG (para mulheres em idade fértil) e perfil hormonal.
- ✓ Condução dos pacientes até o Laboratório de Antropometria, no departamento de Nutrição – UFSC, para realização da avaliação antropométrica e composição corporal através do DXA (densitometria computadorizada por absormetria radiológica de dupla energia).
- ✓ Determinação de peso do paciente, circunferência da cintura e do braço.

CONTATO TELEFÔNICO (SEMANA: 16)

- ✓ Fornecer suporte ao seguimento da dieta por meio de contato telefônico. Questionar sobre a adesão, dificuldades encontradas e existência de efeitos adversos. Esclarecer dúvidas e promover a motivação do paciente e/ou familiares.

CONTATO TELEFÔNICO (SEMANA: 20)

- ✓ Fornecer suporte ao seguimento da dieta por meio de contato telefônico. Questionar sobre a adesão, dificuldades encontradas e existência de efeitos adversos. Esclarecer dúvidas e promover a motivação do paciente e/ou familiares.

ACOMPANHAMENTO (VISITA: 5 / SEMANA: 24)

- ✓ Monitoramento em relação ao seguimento da dieta cetogênica.

- ✓ Fornecimento de atualizações no livro de receitas, com novas preparações doces e salgadas, e sempre que possível, adaptadas às preferências do paciente.
- ✓ Questionar a respeito de efeitos adversos relacionados à dieta: diarreia, constipação, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, dores de cabeça, fraqueza excessiva, sonolência, irritabilidade, mudanças comportamentais, etc.
- ✓ Avaliação e registro do quadro de crises do paciente (semana 12 até o momento).
- ✓ Avaliação e registro do controle da cetonúria ou cetonemia realizado pelo paciente.
- ✓ Se o paciente descontinuou a dieta, verificar o motivo e, se for o caso, sugerir adaptações ou ajustes que possam melhorar a adesão da dieta.
- ✓ Orientar para o seguimento do plano alimentar proposto e, caso seja necessária alguma alteração em particular, fornecer adaptações posteriormente por e-mail ou na próxima visita.
- ✓ Seguimento da suplementação multivitamínica e mineral indicada (Centrum®).
- ✓ Orientações para dar seguimento no registro de controle de crises e cetonúria no diário do paciente.
- ✓ Exames bioquímicos para serem realizados no dia (contato telefônico nos dias anteriores para solicitar jejum de 12 horas): Hemograma, glicemia de jejum, insulina de jejum, perfil lipídico, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, bicarbonato (CO₂), cloreto, cálcio, vitamina D, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina, eletrólitos (sódio, potássio, bicarbonato, cálcio, magnésio e fosfato), zinco, selênio, carnitina, níveis séricos dos FAEs, Beta-HCG (para mulheres em idade fértil) e perfil hormonal.
- ✓ Condução dos pacientes até o Laboratório de Antropometria, no departamento de Nutrição – UFSC, para realização da avaliação antropométrica e composição corporal através do DXA (densitometria computadorizada por absormetria radiológica de dupla energia).
- ✓ Determinação de peso do paciente, circunferência da cintura e do braço.

CONTATO TELEFÔNICO (**SEMANA: 28, 32, 36, 40, 44**)

- ✓ Fornecer suporte ao seguimento da dieta por meio de contato telefônico. Questionar sobre a existência de efeitos adversos. Esclarecer dúvidas e promover a motivação do paciente e/ou familiares.

ACOMPANHAMENTO (**VISITA: 6 / SEMANA: 48**)

(VISITA: 7 / SEMANA: 72)

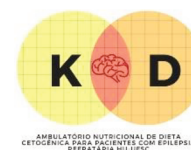
(VISITA: 8 / SEMANA: 96)

- ✓ Monitoramento em relação ao seguimento da dieta cetogênica.
- ✓ Fornecimento de atualizações no livro de receitas, com novas preparações doces e salgadas, e sempre que possível, adaptadas às preferências do paciente.

- ✓ Questionar a respeito de efeitos adversos relacionados à dieta.
- ✓ Avaliação e registro do quadro de crises do paciente (semana 24 até o momento).
- ✓ Avaliação e registro do controle da cetonúria ou cetonemia realizado pelo paciente.
- ✓ Se o paciente descontinuou a dieta, verificar o motivo e, se for o caso, sugerir adaptações ou ajustes que possam manter a adesão.
- ✓ Orientar para o seguimento do plano alimentar proposto e, caso seja necessária alguma alteração em particular, fornecer adaptações posteriormente por e-mail ou na próxima visita.
- ✓ Seguimento da suplementação multivitamínica e mineral indicada (Centrum®).
- ✓ Orientações para dar seguimento no registro de controle de crises e cetonúria no diário do paciente.
- ✓ Exames bioquímicos para serem realizados no dia (contato telefônico nos dias anteriores para solicitar jejum de 12 horas): Hemograma, glicemia de jejum, insulina de jejum, perfil lipídico, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, bicarbonato (CO₂), cloreto, cálcio, vitamina D, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina, eletrólitos (sódio, potássio, bicarbonato, cálcio, magnésio e fosfato), zinco, selênio, carnitina, níveis séricos dos FAEs, Beta-HCG (para mulheres em idade fértil) e perfil hormonal.
Condução dos pacientes até o Laboratório de Antropometria, no departamento de Nutrição – UFSC, para realização da avaliação antropométrica e composição corporal através do DXA (densitometria computadorizada por absormetria radiológica de dupla energia). (EXCEÇÃO PARA VISITA 7 – SEMANA 72 ONDE NÃO SERÁ REALIZADO DXA)
- ✓ Determinação de peso do paciente, circunferência da cintura e do braço.

APÊNDICE B - Composição do Cardápio e Lista de Alimentos

COMPOSIÇÃO CARDÁPIO



Refeição	Grupos Alimentares	Quantidade	Gramas de carboidrato
Café da Manhã	Ovos		Até 5 gramas
	Óleos e Gorduras		
	Lácteos (Queijos)	Ver lista	
	Fruta	Ver lista	
Almoço	Carnes		Até 5 gramas
	Óleos e Gorduras		
	Hortaliça Grupo I	Ver lista	
	Hortaliça Grupo II	Ver lista	
Lanche	Ovos		Até 5 gramas
	Óleos e Gorduras		
	Lácteos (Queijos)	Ver lista	
	Fruta	Ver lista	
Jantar	Carnes		Até 5 gramas
	Óleos e Gorduras		
	Hortaliça Grupo I	Ver lista	
	Hortaliça Grupo II	Ver lista	
Total (máximo de carboidratos por dia)			20 gramas



Alimentos isentos ou com baixo teor de carboidratos.



Alimentos com moderado teor de carboidratos. Exigem cautela.
Alimentos isentos ou com baixo teor de carboidratos.



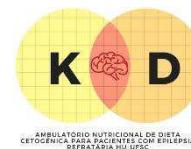
Alimentos com alto teor de carboidratos. Consumo em pequenas porções, conforme recomendação.
Alimentos com moderado teor de carboidratos. Exigem cautela.

Alimentos com alto teor de carboidratos. Consumo em pequenas porções, conforme recomendação.



Bebidas permitidas: Água, chás sem açúcar, suco em pó sem açúcar (Clight®), águas aromatizadas.

OPÇÃO CARDÁPIO 1



Refeição	Alimentos	Medida Caseira	Gramas	Kcal	Gramas de carboidrato
Café da Manhã	Ovo	2 unidades	100	138	0
	Queijo Muçarela	2 fatias	30	91	0,8
	<i>Cream cheese</i> (Danúbio®)	2 c. sopa	30	74	0,6
	Café preto (infusão)	1 xíc.	130	7	1,95
	Adoçante (opcional)				
Sugestão de Preparo: Ovos mexidos cremosos – Na frigideira, prepare os ovos mexidos com o cream cheese. Desligue o fogo e coloque o queijo muçarela picado por cima.					
Almoço	Bife de fraldinha na frigideira		150	290	0
	Manteiga sem sal	1 c. sobremesa	8	58	0,01
	Couve-flor	5 c. s cheias	120	33	4,94
	Chicória		10	1	0,29
	Azeite oliva	2 c. sopa	36	324	0
Sugestão de Preparo: Fazer o bife grelhado na frigideira com manteiga. Refogar a couve-flor cozida e picada em pedaços pequenos (ou triturada no processador) com um pouco de azeite, como se fosse um arroz de couve-flor.					
Lanche	Torresmo	2 punhados	30	179	0
	Ovo	1 unidade	50	69	0
	Farinha de coco	1 c. sopa	15	49	1,41
	Coco seco ralado (s/ açúcar)	1 c. sopa	10	65	1,50
	Adoçante (opcional)				
Sugestão de Preparo: Panqueca de coco: Bater com um garfo o ovo, misturar a farinha de coco e o coco ralado, se desejar acrescentar adoçante. Colocar a mistura em uma frigideira untada com óleo em fogo baixo, quando estiver firme virar a panqueca e finalizar.					
Jantar	Sobrecoxa com pele assada	1 un. média	135	343	0
	Coração de galinha grelhado		80	158	0
	Berinjela	1 un. média	110	19	4,95
	Queijo Parmesão	3 c. s cheias	48	216	0,82
	Alface		15	1	0,26
	Azeite oliva	1 c. sopa	18	162	0
Sugestão de Preparo: Cortar a berinjela em fatias (espessura de 1 dedo aproximadamente), temperar com sal e ervas finas. Colocar em uma assadeira com o queijo parmesão por cima e levar ao forno para gratinar.					
Total			2277 Kcal	17,5 gramas	

RESUMO MACRONUTRIENTES	
CARBOIDRATOS	17,5 g (3%)
PROTEÍNAS	153,6 g (27%)
GORDURAS TOTAIS	178 g (70%)

LISTAS DOS ALIMENTOS



CARNES E OVOS – SINAL VERDE

Carnes	Gramas de carboidratos em 100g do alimento
Carne bovina	0
Carne de frango	0
Carne suína	0
Linguiça	0
Torresmo (Toucinho frito)	0
Peixes	0
Atum, conserva em óleo	0
Sardinha, conserva em óleo	0
Ovo de galinha	0
Ovo de codorna	0

ÓLEOS E GORDURAS – SINAL VERDE

Óleos e Gorduras	Gramas de carboidratos em 100g do alimento
Azeite de oliva	0
Óleo de coco	0
Óleos vegetais (soja, milho, canola, girassol)	0
Banha de porco	0
Bacon	1
Manteiga	0,1
Cream cheese	2
Nata	3,5
Creme de leite	4,5
	Gramas de carboidratos em 1 colher de sopa do alimento
Tahine (1 colher de sopa)	3
Pasta de amendoim (1 colher de sopa)	3,2

HORTALIÇAS GRUPO I – SINAL AMARELO

Consumo médio 2 porções (50g do alimento) no almoço e jantar

Vegetal	Gramas de carboidratos em:	
	25g do alimento (1 porção)	50g do alimento (2 porções)
Alface americana crua	0,425	0,85
Alface crespa crua	0,425	0,85
Pepino cru	0,5	1,0
Rúcula crua	0,55	1,1
Agrião cru	0,575	1,15
Alface lisa crua	0,6	1,2
Alface roxa crua	0,625	1,25
Espinafre Nova Zelândia cru	0,65	1,3
Rabanete cru	0,675	1,35
Chicória crua	0,725	1,45
Abobrinha cozida	0,75	1,5
Tomate com semente cru	0,775	1,55
Almeirão cru	0,825	1,65
Manjericão cru	0,9	1,8
Repolho branco cru	0,975	1,95
Couve-flor cozida	0,975	1,95
Nabo cru	1,025	2,05
Espinafre Nova Zelândia refogado	1,05	2,1
Abobrinha refogada	1,05	2,1
Aipo cru	1,075	2,15
Couve manteiga crua	1,075	2,15
Palmito juçara em conserva	1,075	2,15
Brócolis cozido	1,1	2,2
Berinjela cozida	1,125	2,25
Acelga crua	1,15	2,3

Chuchu cozido	1,2	2,4
Pimentão verde cru	1,225	2,45
Alfavaca crua	1,3	2,6
Vagem crua	1,325	2,65
Palmito pupunha em conserva	1,375	2,75
Pimentão vermelho cru	1,375	2,75
Almeirão refogado	1,425	2,85

HORTALIÇAS GRUPO II – SINAL VERMELHO

Consumo médio 1 porção (25g do alimento) no almoço/jantar

Vegetal	Gramas de carboidratos em:	
	25g do alimento (1 porção)	50g do alimento (2 porções)
Abóbora moranga refogada	1,5	3,0
Pimentão amarelo cru	1,5	3,0
Jiló cru	1,55	3,1
Quiabo cru	1,6	3,2
Cenoura cozida	1,675	3,35
Alho-poró cru	1,725	3,45
Beterraba cozida	1,8	3,6
Repolho roxo cru	1,8	3,6
Repolho roxo refogado	1,9	3,8
Cenoura crua	1,925	3,85
Broto de feijão cru	1,95	3,9
Couve manteiga refogada	2,175	4,35
Cebola crua	2,225	4,45

FRUTAS – SINAL VERMELHO

Fruta	Gramas de carboidratos em 50g do alimento
Abacate	3
Morango	3,4
Limão galego	3,5
Melão	3,7
Acerola	4
Melancia	4
Laranja Pêra	4,45
Pêssego Aurora	4,8
Tangerina	4,9

QUEIJOS – SINAL AMARELO

Queijos	Gramas de carboidratos em:	
	50g do alimento	100g do alimento
Catupiry	0,00	0,00
Gorgonzola	0,30	0,6
Cheddar	0,80	1,6
Parmesão	0,85	1,7
Prato	0,95	1,9
Provolone	1,07	2,14
Gouda	1,11	2,22
Requeijão cremoso	1,2	2,4
Muçarela	1,50	3,00
Minas Frescal	1,60	3,2
Cottage	1,82	3,64
Ricota	1,90	3,8

VARIADOS

Variados	Gramas de carboidratos em 50g do alimento
Leite de coco Ducoco® (pronto para beber)	0,25
Leite de coco	2,2
Azeitona verde	2,05

FARINHAS**(Para uso em receitas)**

Farinhas	Gramas de carboidratos em 50g do alimento
Farinha de coco	2,5
Farinha de castanha do Pará	6,15
Farinha de avelãs	8,5
Farinha de amêndoas	9,90
Farinha de linhaça	14
Farinha de gergelim	11,95

APÊNDICE C - Termo De Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



UFSC
Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde - Departamento de Clínica Médica
Campus Universitário - Trindade - Florianópolis-SC

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - PACIENTES

Eu _____
(nome do paciente) entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia. O objetivo geral é ajudar (em associação aos medicamentos que você já utiliza normalmente) a melhorar o controle das crises epilépticas do meu tipo de epilepsia participando do estudo: **“DIETA CETOGÊNICA EM PACIENTES ADULTOS COM EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EM UM PAÍS EM DESENVOLVIMENTO”**. As informações médicas a meu respeito, que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com epilepsia. Estou ciente que, concordando em participar deste estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a meu respeito e dos meus antecedentes médicos.

Este é um documento chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Ele contém uma explicação dos procedimentos que serão realizados durante o estudo e do tratamento que você poderá vir a fazer.

Antes que você decida participar deste estudo, é importante que você leia com atenção as informações que serão apresentadas e após todas as suas dúvidas terem sido esclarecidas, caso você decida participar, será solicitado que você assine este termo de consentimento (ver última página) e você terá direito a uma cópia do mesmo para você levar para casa. Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será impresso em duas vias rubricadas em todas as suas páginas e assinadas ao seu término pelo convidado a participar da pesquisa, assim como pelo pesquisador responsável ou pela pessoa por ele delegada, ficando uma em poder do participante.

A participação no estudo é voluntária e depende exclusivamente da sua vontade, você está livre para retirar-se do mesmo a qualquer momento, sem multas nem perda dos benefícios aos quais você já teria direito.

Quais os objetivos do estudo?

A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico que compromete a qualidade de vida de 2-5% da população mundial. Desses, 20-30% não obtêm controle satisfatório das crises epiléticas mesmo com o advento de modernos fármacos antiepiléticos e diversas modalidades de tratamento cirúrgico. Assim sendo, nos últimos anos, observou-se o ressurgimento da dieta cetogênica (DC) como alternativa terapêutica para estes pacientes com epilepsia farmacorresistentes e não-candidatos cirúrgicos, sendo a variante mais utilizada atualmente, a dieta Atkins modificada que caracteriza-se por uma menor restrição alimentar e maior tolerabilidade e efetividade. Inicialmente indicada para a população pediátrica, com efetividade em torno de 30-60% na redução de pelo menos 50% da frequência de crises epiléticas após 6 meses de tratamento, ainda são escassos os estudos acerca da DC em pacientes adolescentes e adultos. Há poucos centros de referência para o tratamento das epilepsias no Brasil e no mundo que oferecem a DC, a maioria concentrados nos EUA. Desse modo, é objetivo deste projeto implementar um centro de referência em DC para adultos com epilepsia farmacorresistente em SC, pioneiro no Brasil, e fornecer esta alternativa terapêutica para os pacientes atendidos em nossa instituição com epilepsia de difícil controle. Além disso, mediremos a eficácia clínica e segurança da DC e seus impactos sobre a qualidade de vida da pessoa com epilepsia.

Eu posso participar do estudo?

Para participar do estudo, você deverá preencher alguns requisitos, chamados de critérios de inclusão e exclusão, que serão avaliados e discutidos pelo médico.

Eu deixarei de me tratar com os medicamentos que já tomo para a epilepsia?

Não. Os medicamentos que você já utiliza para epilepsia, serão registrados nas consultas e, deverão ser utilizados da mesma forma que você já vinha tomando anteriormente, conforme orientação médica.

O que eu terei que fazer?

Durante o estudo, você deverá comparecer ao consultório em cerca de oito visitas ao longo de até 2 anos de estudo. As visitas terão sua duração variada, porém é previsto que você não permanecerá no centro por mais de 3 horas, a partir do início da sua avaliação.

É importante, para os resultados do estudo, sua adesão ao programa de visitas. No caso de não poder comparecer à data marcada, por favor, contate o seu médico e verifique a possibilidade de retornar o quanto antes para a realização da visita.

Durante o estudo serão feitas coletas de sangue para exames laboratoriais que irão garantir que você não apresente risco aumentado de desenvolver complicações, e que não há contraindicações médicas à sua participação nesse estudo e para as mulheres capazes de engravidar, poderá ser solicitado o teste de gravidez (beta-HCG).

Você será orientado quanto às tomadas dos medicamentos, e também o registro da dieta e das crises que deverá ser feito no diário que será entregue a você durante as visitas.

Serão realizados os seguintes procedimentos durante o estudo:

1. Fase pré-dieta (Semana -8) - Visita 1

- a) Avaliação nutricional
- ✓ Peso, altura e índice de massa corpórea
 - ✓ Registro alimentar dos últimos 3 dias para cálculo da ingestão calórica habitual pré-dieta
 - ✓ Entrevista (paciente + cuidador) com médico, nutricionista e psicóloga do estudo em uma sessão instrucional de 60-90 min. sobre a DC, com fornecimento de manual/material suplementar por escrito, bem como levantamento de preferências alimentares/práticas (p. ex. religiosas) que possam interferir na dieta, alergias, intolerâncias e aversões
 - ✓ O paciente será instruído a comparecer no Dia 0 tendo feito jejum absoluto – sem ingestão de água e alimentos – prévio de 12 horas
 - ✓ Nos intervalos entre as consultas, os pacientes terão acesso irrestrito 24h/7d/semana à equipe através do fornecimento dos contatos telefônicos e de e-mail dos mesmos, para esclarecimento de dúvidas, relatos de eventos adversos, comunicação de uso de medicamentos não previstos no protocolo, internações ou outras eventualidades
- b) Avaliação laboratorial
- ✓ Hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, bicarbonato (CO₂), cloreto, cálcio, glicemia de jejum, perfil lipídico, vitamina D, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina
 - ✓ Eletrólitos: sódio, potássio, bicarbonato, cálcio, magnésio e fosfato
 - ✓ Zinco, selênio, carnitina
 - ✓ Níveis séricos dos medicamentos antiepiléticos
 - ✓ Beta-HCG (para mulheres em idade fértil)
 - ✓ Perfil hormonal
- c) Rastreamento para fatores de risco cardiovascular e cerebrovascular, história de nefrolitíase
- d) Realização de questionários: avaliação neuropsicológica, QOLIE-31, HADS, ASRS-18, ZCBI, ESS ou ESS-CHAD, SSS, PSQI
- e) Entrega de uma agenda para registro de diário alimentar, diário de crises, registro do ciclo menstrual e indicação para paciente adquirir fitas de cetonúria e balança de cozinha de precisão a 1 g.

2. Fase da dieta (Dia 0) - Visita 2

- a) Prescrição da dieta
- ✓ Dieta de Atkins Modificada limitada a 20 g de carboidratos/dia - plano alimentar calculado e planejado de maneira individualizada
 - ✓ Ingestão de gorduras *ad libitum*
 - ✓ Suplementação de multivitamínicos e minerais (Centrum^(R) + Vitamina D e Cálcio)
 - ✓ Hidratação à vontade
 - ✓ Esclarece-se também a necessidade de fazer mais um jejum absoluto de 12 horas na noite seguinte ao início da dieta cetogênica, para favorecer a cetose necessária para o bom funcionamento da terapêutica dietética
 - ✓ Inicialmente, nos primeiros 3 meses da dieta, não haverá alteração da terapêutica farmacológica prévia dos pacientes, portanto o cálculo dos carboidratos encontrados nos medicamentos de uso regular será considerado nos cálculos do plano alimentar individual

b) Monitorização

- ✓ Diário de crises
- ✓ Adesão: cetonúria diariamente até 40 mg/dL, depois 2x/semana - Será mantida mensalmente a distribuição de tiras reagentes para análise de urina, bem como será fornecida uma escala de cores possíveis como resultado desta averiguação, proporcionando um resultado entre 0, 5, 15, 40, 80 e 160 mg/dL (concentração urinária do corpo cetônico ácido acetoacético), sendo que este último valor deixará a fita de cor púrpura escura; espera-se durante a realização da dieta a manutenção de medição de cetonúria entre 80 e 160 mg/dL para um bom controle de crises³⁶
- ✓ Pesagens semanais e registro em agenda
- ✓ Registro menstrual e registro em agenda

3. Fase de seguimento I (Semanas 4, 12, 24, 48, 72 e 96) - Visitas 3-8

a) Monitorização

- ✓ Será considerada eficácia clínica a redução de $\geq 50\%$ de crises epiléticas a partir da linha de base (fase pré-dieta) e paciente livre de crises se não apresentar nenhuma crise epilética a partir do dia 0.
- ✓ Cetonúria
- ✓ Registro alimentar e adesão ao tratamento
- ✓ Mensuração do índice de massa corpórea
- ✓ Efeitos adversos
- ✓ Realização de questionários: avaliação neuropsicológica (semanas 48 e 96), QOLIE-31, HADS, ASRS-18, ZCBI, ESS ou ESS-CHAD, SSS, PSQI (semanas 12, 24, 48, 72 e 96)
- ✓ b) Avaliação laboratorial (semanas 12, 24, 48, 72 e 96)
 - ✓ Hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, bicarbonato (CO₂), cloreto, cálcio, glicemia de jejum, perfil lipídico, vitamina D, vitamina B12, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina
 - ✓ Zinco, selênio, carnitina
 - ✓ Níveis séricos dos FAEs
 - ✓ Beta-HCG (para mulheres em idade fértil)
 - ✓ Perfil hormonal
- c) Realização de exames (semanas 12, 24, 48, 72 e 96)
 - ✓ USG de vias urinárias, eletrocardiograma

4. Fase de seguimento II (Semanas 8, 16, 20, 28, 32, 36, 40 e 44)

a) Contato telefónico

- ✓ Serão realizados contatos telefónicos com os pacientes com o objetivo de esclarecimento ativo de dúvidas, monitorização de critérios de descontinuação e presença de efeitos adversos

Detalhes sobre todos os procedimentos (testes, tratamentos, exercícios etc.).

Terei de responder a perguntas sobre minha doença e autorizo o uso de dados epidemiológicos que constam no meu prontuário médico.

Meu sangue será coletado para análises laboratoriais, ou seja, substâncias produzidas pelo meu corpo que possam ter relação com minha epilepsia. A coleta será feita através de punção venosa,

ou seja, retirada de sangue da minha veia através de uma agulha. Em geral esta punção é feita no braço/antebraço.

O que acontecerá se eu não quiser participar do estudo?

Nada. Você continuará sendo tratado neste mesmo serviço com a mesma atenção que lhe foi dada até hoje. Você não abrirá mão de seus direitos legais ao assinar este termo de consentimento.

Posso desistir do estudo a qualquer momento?

Sim, você é totalmente livre para desistir do estudo a qualquer momento, não devendo temer quaisquer consequências negativas.

Como serão coletados os dados?

Serão coletados pelo seu médico durante suas consultas de acompanhamento ambulatorial. Toda a informação obtida a partir de sua participação neste estudo será tratada de forma confidencial, ficando sua identidade, sob todas as hipóteses, mantida em sigilo.

Serão coletadas informações sobre o início e características do quadro clínico, antecedentes pessoais e familiares, medicamentos usados, exames complementares e outras informações referentes à evolução da doença.

Local onde será realizado:

No Hospital / Instituição onde faço as minhas consultas de acompanhamento.

Eu serei de alguma forma ressarcido pelas despesas decorrentes da participação neste estudo?

De acordo com a Resolução No. 466, de 12 de dezembro de 2012, ressarcimento corresponde à compensação material, exclusivamente de despesas do participante e seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação, sendo de responsabilidade do pesquisador e sua equipe. Não haverá ônus econômico-financeiro adicional ao paciente ou familiares.

Não vou pagar nada e também não receberei dinheiro por minha participação na pesquisa, conforme previsto pelas leis brasileiras. O custo de quaisquer medicamentos não relacionados ao estudo que você venha a usar durante o estudo será de sua responsabilidade.

Compensação e tratamento por lesões médicas

Se ocorrer alguma lesão imediata ou tardia relacionada à participação deste estudo, previsível ou não, você receberá assistência integral e imediata (inclusive a medicação necessária, assistência médica ou de enfermagem), pelo tempo que for necessário. Os custos dessas despesas serão de responsabilidade da equipe do estudo, as instituições e/ou organizações envolvidas, bem como os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano

resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no termo de consentimento livre e esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador e sua equipe e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa. Ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, você não abre mão de nenhum direito ao qual já teria direito, inclusive o direito de obter indenização por qualquer lesão decorrente da participação no estudo. Em caso de incidentes, procure assistência médica imediatamente e entre em contato com o médico do estudo o quanto antes. Ele (a) dará a você todas as informações necessárias.

Quais os riscos e desconfortos que podem ocorrer?

Poderei sentir o desconforto natural de uma coleta de sangue, porém, trata-se de um procedimento sem maiores riscos. Poderão ocorrer, menos frequentemente, irritação no local da punção (flebite) e extravasamento de sangue (formação de hematoma). Os exames poderão ser realizados entre 15-30 minutos. Pode ocorrer tontura durante ou pouco após a coleta de sangue. Outros riscos de participar deste estudo são os decorrentes da possibilidade de apresentar efeitos colaterais relacionados à dieta cetogênica. Os mais conhecidos são: efeitos gastrointestinais como náusea e vômitos, refluxo gastroesofágico, constipação ("prisão de ventre") ou diarreia, dor abdominal, flatulência ("peidos"), fraqueza, letargia, irregularidade menstrual, nefrolitíase ("pedra nos rins"), acidose metabólica, perda de peso, hiperuricemia ("ácido úrico alto"), osteopenia ("fraqueza nos ossos") e hiperlipidemia ("colesterol alto"). Outro efeito adverso potencial é a deficiência vitamínica e de minerais (principalmente hipovitaminose D, hipocalcemia, hipomagnesemia, deficiência de zinco e selênio) secundária à restrição de carboidratos, o que pode ser prontamente corrigida pela reposição através de suplementos alimentares.

Não é esperado que você venha a sofrer algum problema de saúde por participar deste estudo. Porém, em casos de eventuais danos à sua saúde causados comprovadamente pela dieta cetogênica, você será indenizado de acordo com a legislação vigente e receberá tratamento adequado, sem custo algum, independentemente de tratar-se de riscos previstos ou não.

Assim é importante que você relate todos os eventos adversos imediatamente para o médico do estudo, de forma que as ações necessárias possam ser tomadas para minimizar os efeitos das condições adversas descritas nessa seção. Seu quadro clínico pode não melhorar ou pode piorar durante a participação neste estudo. Esta dieta deverá ser utilizada somente pela pessoa a quem ela foi prescrita. Pode haver riscos também que, no momento, não podem ser previstos. Novos achados significativos que podem se desenvolver durante o estudo e afetar sua vontade de continuar participando deste estudo serão informados a você pelo médico do estudo ou sua equipe. Assim como todas as medicações, podem ocorrer eventos adversos e eventos adversos adicionais, inclusive eventos de longo prazo, que atualmente são desconhecidos.

Você pode apresentar leve desconforto ou irritação durante a colocação e/ou remoção dos adesivos dos eletrodos do eletrocardiograma. O eletrocardiograma e a ultrassonografia abdominal não causarão quaisquer desconfortos adicionais.

Seguir as instruções do médico do estudo e da equipe do estudo sobre como tomar as medicações do estudo e o que fazer durante os procedimentos do estudo pode ajudar a minimizar os eventos adversos descritos acima.

O efeito da dieta cetogênica sobre o feto é incerto, mas pode ser prejudicial. Como a segurança da dieta cetogênica durante a gestação e amamentação é desconhecida, gestantes e lactantes não podem participar deste estudo, para a segurança do bebê. Se você for mulher em idade fértil (que pode engravidar), você deverá apresentar um teste de gravidez negativo no início e durante todo o estudo, a fim de continuar a participação, para sua própria segurança.

Existem tratamentos alternativos?

Sim. Existem medicamentos de baixo custo normalmente utilizados e com poucos riscos de serem tóxicos ao seu organismo. Seu médico poderá indicar a associação ou o uso de outros medicamentos que possam ser mais eficazes e mais seguros para a redução de suas crises, bem como outros procedimentos caso haja necessidade, como estimulação do nervo vago, cirurgia de epilepsia, dentre outros.

Você poderá discutir em detalhes com o seu médico todas essas possibilidades.

Quais os meus benefícios e vantagens em fazer parte deste estudo?

Compreendo que a participação neste estudo poderá trazer mudanças benéficas ao meu diagnóstico e tratamento. Ao participar deste estudo, você terá a oportunidade de ter um melhor controle de suas crises epiléticas. Além disso, esta pesquisa pode oferecer vantagens para outras pessoas com epilepsia, possibilitando um melhor diagnóstico e um tratamento mais adequado.

Com quem poderei entrar em contato se não me sentir bem durante o tratamento?

No caso de você precisar de orientações ou esclarecimentos de qualquer dúvida, ou tenha algum efeito colateral, você deverá entrar em contato com o médico do estudo, conforme abaixo, o mais breve possível:

Dra. Katia Lin - investigadora principal

Hospital Universitário - Departamento de Clínica Médica / CCS - UFSC

Rua Prof. Maria Flora Pausewang, S/N - Caixa Postal 5199 - 3 andar

Campus Universitário - Trindade - CEP: 88040-900 - Florianópolis, SC, Brasil

Telefone: 48-37219134 / 48-37212037

Telefone 24 horas: 48-999360851

Este estudo está de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde (resolução 466/2012) que asseguram proteção aos voluntários envolvidos em estudos clínicos e será conduzido de acordo com Boas Práticas Clínicas. Se você tiver quaisquer dúvidas sobre os seus direitos como um sujeito de pesquisa ou sobre a ética do estudo, favor contatar o:

CEPSH - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC
Reitoria II - Rua Desembargador Vitor Lima, N. 222, 4 andar, sala 401
Campus Universitário - Trindade - CEP 88040-400
Florianópolis SC
Telefone: 48-37216094
E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

O que acontecerá quando este estudo terminar?

Após o final do estudo, seu médico irá garantir o seu retorno aos cuidados usuais praticados nessa instituição. Caso seja demonstrado que há mais benefícios do que riscos para você, de acordo com o julgamento do seu médico e se você aceitar, você poderá continuar a dieta cetogênica sob supervisão médica.

ANEXOS

ANEXO A - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa: DIETA CETOGÊNICA EM PACIENTES ADULTOS COM EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EM UM PAÍS EM DESENVOLVIMENTO	
Pesquisador: Katia Lin	
Área Temática:	
Versão: 3	
CAAE: 75879417.8.0000.0121	
Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina	
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio	
DADOS DO PARECER	
Número do Parecer: 2.620.242	
Apresentação do Projeto:	
<p>Estudo de coorte longitudinal, prospectivo, aberto e multicêntrico de um grupo de 50 pacientes com diagnóstico bem estabelecido de epilepsia farmacorresistente de acordo com os critérios da ILAE que possuam história clínica compatível, semiologia de crises epilépticas, eletrencefalografia e ressonância magnética (RM) de encéfalo, seguidos por pelo menos 1 ano, recrutados consecutivamente em dois centros de referência para o tratamento compreensivo das epilepsias, localizados no Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) e Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC). Todos os pacientes serão avaliados e submetidos à DC no HU/UFSC, que preenche todos os critérios mínimos para a implementação da DC de acordo com a ILAE. Todos os PCE farmacorresistentes, não-candidatos cirúrgicos e/ou candidatos cirúrgicos, mas que não desejam ou não possam ser submetidos à cirurgia e/ou PCE já operados, mas que não obtiveram controle satisfatório das crises, também serão convidados a participar do estudo.</p>	
Objetivo da Pesquisa:	
Objetivo Primário:	
<p>Em virtude da carência de estudos sobre a DC na população adolescente e adulta, o objetivo geral deste projeto é implementar um centro de referência em DC para PCE adultos farmacorresistentes em SC, pioneiro no Brasil, e desenvolver subprojetos de pesquisa multicêntricos visando analisar</p>	
Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Decembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401 Bairro: Trindade CEP: 88.040-400 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br	

Continuação do Parecer: 2.620.242

uma coorte aberta, a longo prazo destes pacientes, tendo como desfechos a eficácia clínica e a segurança da DC; os impactos da DC sobre aspectos cognitivos, atencionais, psiquiátricos, de sono, sociais, qualidade de vida e na sobrecarga do cuidador; bem como identificar fatores preditivos de melhor resposta à DC.

Objetivo Secundário:

- Subprojeto 1: Implementação do Centro de Referência em DC para PCE adultos farmacorresistentes de Santa Catarina. Avaliação dos efeitos da DC no estado nutricional e parâmetros metabólicos. A proposta deste atendimento consiste na utilização da DAM, com implementação ambulatorial como alternativa terapêutica para PCE farmacorresistentes adultos no Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC) localizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) e análise da sua eficácia, adesão e segurança, bem como avaliação de seus efeitos no estado nutricional e metabolismo individuais.

- Subprojeto 2: Efeitos da DC no comportamento, comorbidades psiquiátricas, qualidade de vida e atenção dos PCE adultos farmacorresistentes e sobrecarga do cuidador. Avaliação bianual dos PCE submetidos à DC através de questionários padronizados, amplamente utilizados internacionalmente, previamente validados no Brasil: HADS, QOLIE-31, ASRS-18, ZCBI.

- Subprojeto 3: Avaliação neuropsicológica longitudinal de PCE adultos farmacorresistentes submetidos à DC. Realização de anamnese psicológica/neuropsicológica e aplicação de testes neuropsicológicos para avaliação cognitiva longitudinal dos PCE submetidos à DC antes, um ano e dois anos depois de instituída a DC.

- Subprojeto 4: Qualidade do sono em PCE adultos farmacorresistentes submetidos à DC. Avaliação bianual da qualidade de sono dos PCE submetidos à DC através de questionários padronizados, amplamente utilizados internacionalmente, previamente validados no Brasil: ESS ou ESS-CHAD, SSS, PSQI.

- Subprojeto 5: Perfil hormonal (inclusive esteróides sexuais) em PCE adultos farmacorresistentes submetidos à DC. Registro mensal do ciclo menstrual e dosagem periódica (vide protocolo) de hormônios como prolactina, LH, FSH, estradiol, testosterona, androstenediona, SDHEA, 17-alfa-

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.620.242

hidroxiprogesterona, cortisol, TSH e T4 livre.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados, tanto no projeto quanto no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto vem assinada pelo pesquisador responsável e pelo coordenador do curso de graduação em medicina. Consta declaração da instituição autorizando a pesquisa nos termos da res. 466/12. O cronograma prevê o recrutamento dos participantes a partir de abril de 2017 até julho de 2018. O orçamento é de R\$ 65.270,00 com financiamento próprio (projeto de pesquisa). O TCLE está muito bem redigido e contempla essencialmente todas as exigências da res. 466/12.

Recomendações:

Reformatar o TCLE para fazer com que as assinaturas do participante e do pesquisador estejam na mesma página (item IV.5.d da res. 466/12).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_984565.pdf	12/04/2018 11:08:16		Aceito
Outros	RESPOSTAPENDENCIAS_CEP_Lin.pdf	12/04/2018 11:07:17	Katia Lin	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DC_V3.pdf	09/04/2018 15:07:32	Katia Lin	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declara_instituicao_projeto_dieta_cetogenica.pdf	02/09/2017 17:46:19	Katia Lin	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PQ2_KETODIET_Katia_Lin_CEP_25082017.pdf	29/08/2017 14:17:29	Katia Lin	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-400

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-6094

E-mail: cep.proceso@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.620.242

Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Katia_Lin.pdf	25/08/2017 12:09:44	Katia Lin	Aceito
----------------	------------------------------	------------------------	-----------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 25 de Abril de 2018

Assinado por:
Luiz Eduardo Toledo
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br