

MAIARA CRISTINA DE LIMA

**EFEITO DA DIETA CETOGÊNICA NOS MARCADORES HORMONAIS E
NA QUALIDADE DE VIDA EM INDIVÍDUOS ADULTOS COM EPILEPSIA
FARMACORRESISTENTE: UM ESTUDO PILOTO**

Defesa de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina em cumprimento ao requisito para a obtenção do título de Mestre em Nutrição, na linha de pesquisa Estudo Dietético e Bioquímico relacionado com o Estado Nutricional, sob orientação da Professora Dr^a Débora Kurrle Rieger Venske.

FLORIANÓPOLIS

2020

MAIARA CRISTINA DE LIMA

**EFEITO DA DIETA CETOGÊNICA NOS MARCADORES HORMONAIS E
NA QUALIDADE DE VIDA EM INDIVÍDUOS ADULTOS COM EPILEPSIA
FARMACORRESISTENTE: UM ESTUDO PILOTO**

Defesa de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina em cumprimento ao requisito para a obtenção do título de Mestre em Nutrição, na linha de pesquisa Estudo Dietético e Bioquímico relacionado com o Estado Nutricional, sob orientação da Professora Dr^a Débora Kurrle Rieger Venske.

FLORIANÓPOLIS

2020

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

Cristina de Lima, Maiara

Efeito da dieta cetogênica nos marcadores hormonais e na qualidade de vida em indivíduos adultos com epilepsia farmacorresistente: um estudo piloto / Maiara Cristina de Lima ; orientadora, Débora Kurrle Rieger Venske, 2020.
94 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Epilepsia. 3. Dieta Cetogênica. 4. Hormônios . 5. Qualidade de Vida. I. Kurrle Rieger Venske, Débora . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. III. Título.

Maiara Cristina de Lima

Título: Efeito da dieta cetogênica nos marcadores hormonais e na qualidade de vida em indivíduos adultos com epilepsia farmacorresistente: um estudo piloto.

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

Mark William Lopes, Ph.D.
UNIDAVI.

Elisa Brietzke, Dra.
Queen's University.

Yara Maria Franco Moreno, Dra.
UFSC.

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.

Profa. Dr^a Patrícia Faria Di Pietro
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Profa. Dr^a Débora Kurrle Rieger Venske.
Orientadora

Florianópolis, 2020

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, devo agradecer aos pacientes com epilepsia que aceitaram participar do estudo.

Agradeço imensamente a minha família por ser meu exemplo de estudo, dedicação e muito esforço.

Ao meu marido Henrique Lucini Rocha que me acompanha e me incentiva sempre a continuar em busca de mais conhecimentos.

Agradeço a minha querida orientadora Professora Dr^a Débora Kurrle Rieger Venske, que me abriu os olhos para os conhecimentos da área de neurociências, que com tanto amor desenvolve os projetos e nos estimula a sempre aprender mais.

Agradeço a todos os membros do meu grupo de pesquisa que investigam temáticas relevantes sobre a área de neurociências.

Agradeço em especial as professoras Júlia Dubois Moreira, Katia Lin, e Letícia Carina Ribeiro e às alunas do Programa de Pós-Graduação em Nutrição e da Graduação em Nutrição, Gabriela de Souza Neves, Bruno Zirke e Mariana Gabiatti, colegas de pesquisa por me auxiliarem sempre ao longo do projeto e permitir esse trabalho ser possível.

RESUMO

Introdução: A epilepsia é uma doença neurológica crônica que compromete a qualidade de vida de 2% 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 tratamentos cirúrgicos. Nos últimos 20 anos, observou-se o ressurgimento da dieta cetogênica (DC) como alternativa terapêutica para estes pacientes com epilepsia farmacorresistentes e não-candidatos a tratamento cirúrgico, sendo a dieta Atkins modificada (DAM) a que apresenta menor restrição alimentar, maior tolerabilidade e melhor palatabilidade. Sabe-se que a redução do número de crises, aumenta a qualidade de vida destes pacientes. O número de crises também pode ser afetado por oscilações hormonais que podem acometer ambos os sexos. Variações hormonais dos ciclos menstruais afetam o aparecimento das crises nas mulheres; hormônios andrógenos quando em níveis mais elevados podem influenciar o controle das crises epiléticas; enquanto que elevações no estradiol parecem aumentar o número de crises.

Objetivo: analisar o efeito da DC em pacientes com epilepsia (PCE) farmacorresistente, em um hospital público, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago SC/BRASIL, em marcadores hormonais e a qualidade de vida dos pacientes com epilepsia.

Método: ensaio clínico não randomizado com aplicação da DAM, os pacientes foram recrutados ao longo do período de março de 2017 a janeiro de 2020. A mensuração dos hormônios e do QOLIE-31 foi avaliado no momento pré dieta, 4 semanas e 12 semanas. Efeitos adversos e controle de crises foi acompanhado.

Resultados: Encontrou-se redução significativa ($p < 0.001$) para crises focais tanto no sexo masculino quando no sexo feminino, e apesar das crises bilaterais também apresentarem redução no número total, não foi significativa ao longo do tempo. Em relação a avaliação da qualidade de vida, encontrou-se melhora significativa ($p < 0.001$) do escore (QOLIE-31) total ao longo do estudo apenas para o sexo masculino. Para oscilações hormonais no sexo feminino houve uma redução significativa no FSH ($p = 0.006$), progesterona ($p < 0.001$) e estradiol ($p < 0.001$) do momento pré-dieta para 12 semanas. Uma redução significativa ($p < 0.001$) de LH de 4 para 12 semanas, um aumento significativo de cortisol ($p < 0.001$) de 4 para 12 semanas e um aumento de testosterona ($p < 0.001$) do momento pré-dieta para 4 semanas e de 4 semanas para 12 semanas. Já o sexo masculino a prolactina reduziu de forma significativa ($p = 0.041$) em relação aos valores pré-dieta para 4 semanas e TSH reduziu significativamente ($p < 0.001$) dos valores pré-dieta para 4 e 12 semanas.

Conclusão: A DC foi eficaz na redução das crises. A DC mostrou um aumento na qualidade de vida dos pacientes em ambos sexos, sendo significativo apenas no sexo masculino. As variações hormonais são importantes de serem aprofundadas para melhorar a compreender os mecanismos que as mesmas desencadeiam no controle de crises e na qualidade de vida do PCE.

Palavras-chave: Adultos; Epilepsia; Farmacorresistência; Dieta Cetogênica; Dieta Atkins, Hormônios, Qualidade de Vida, QOLIE-31

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a chronic neurological disease that compromises the quality of life of 2% of the world population. Of these, 20-30% do not obtain satisfactory control of epileptic seizures even with the advent of modern antiepileptic drugs and various types of surgical treatments. In the last 20 years, there has been a resurgence of the ketogenic diet (CD) as a therapeutic alternative for these patients with drug-resistant epilepsy and who are not candidates for surgical treatment, with the modified Atkins diet (DAM) having the least food restriction, greatest tolerability and better palatability. It is known that reducing the number of seizures increases the quality of life of these patients. The number of seizures can also be affected by hormonal fluctuations that can affect both sexes. Hormonal variations in menstrual cycles affect the onset of seizures in women; androgen hormones when at higher levels can influence the control of epileptic seizures; while elevations in estradiol appear to increase the number of seizures.

Objective: to analyze the effect of CD in patients with drug-resistant epilepsy (PCE), in a public hospital, Polydoro Ernani University Hospital of São Thiago SC / BRAZIL, in hormonal markers and the quality of life of patients with epilepsy.

Method: non-randomized clinical trial with the application of DAM, patients were recruited from March 2017 to January 2020. The measurement of hormones and QOLIE-31 was assessed at pre-diet, 4 weeks and 12 weeks. Adverse effects and crisis control were followed.

Results: A significant reduction ($p < 0.001$) was found for focal crises in both males and females, and although bilateral crises also showed a reduction in the total number, it was not significant over time. Regarding the assessment of quality of life, a significant improvement ($p < 0.001$) of the total score (QOLIE-31) was found throughout the study for males only. For hormonal fluctuations in females, there was a significant reduction in FSH ($p = 0.006$), progesterone ($p < 0.001$) and estradiol ($p < 0.001$) from the pre-diet moment for 12 weeks. A significant reduction ($p < 0.001$) in LH from 4 to 12 weeks, a significant increase in cortisol ($p < 0.001$) from 4 to 12 weeks and an increase in testosterone ($p < 0.001$) from the pre-diet to 4 weeks and from 4 weeks to 12 weeks. In the male sex, prolactin decreased significantly ($p = 0.041$) in relation to the pre-diet values for 4 weeks and TSH significantly reduced ($p < 0.001$) the pre-diet values for 4 and 12 weeks.

Conclusion: CD was effective in reducing crises. CD showed an increase in the quality of life of patients in both sexes, being significant only in males. Hormonal variations are important to deepen in order to better understand the mechanisms they trigger in the control of crises and in the quality of life of the PCE.

Keywords: Adults; Epilepsy; Pharmacoresistance; Ketogenic Diet; Atkins Diet, Hormones, Quality of Life, QOLIE-31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo teórico conceitual, estruturado em níveis para análise da dieta cetogênica em pacientes com epilepsia farmacorresistente na qualidade de vida e nas oscilações hormonais.....	25
Figura 2. Etapas da pesquisa. Elaborada 20 de julho de 2020 pela autora.	32
Figura 3. Fluxograma de recrutamento de participantes com epilepsias farmacorresistentes entre dezembro de 2017 e março de 2020.....	36
Figura 4. Consumo de carboidratos ao longo dos 3 meses da DAM.	39
Figura 5. Variação da pontuação do QOLIE-31 em ambos os sexos.....	41
Figura 6. Variação hormonal após 3 meses de intervenção da DAM no sexo feminino.....	43
Figura 7. Variação hormonal após 3 meses de intervenção da DAM no sexo feminino.....	44
Figura 8. Variação hormonal após 3 meses de intervenção da DAM no sexo masculino.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição geral dos diferentes macronutrientes nos protocolos da DC.	20
Tabela 2. Características clínicas e demográficas dos pacientes no início do estudo.	37
Tabela 3. Número de crises ao longo do tempo.	37
Tabela 4. Parâmetros de composição corporal.....	38
Tabela 5. Marcadores do perfil glicídico ao longo da intervenção da DAM.....	39
Tabela 6. Pontuação do QOILE -31 ao longo da intervenção da DAM	41
Tabela 7. Marcadores hormonais ao longo da intervenção da DAM.....	42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Erros inatos do metabolismo que contraindicam o uso da DC.	28
Quadro 2. Etapas do atendimento nutricional para pacientes com epilepsia farmacorresistente.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

- CB - Circunferência do braço
CC - Circunferência da cintura
DAM - Dieta Atkins modificada
DC - Dieta cetogênica
DCC - Dieta cetogênica clássica
DXA - Densitometria computadorizada por absormetria radiológica de dupla energia
EEG – Eletroencefalografia
FAE - Fármaco antiepiléptico
FR - Farmacorresistente
GABA - Ácido gama-aminobutírico
HGCR - Hospital Governador Celso Ramos
HOMA-IR - *homeostatic model assessment of insulin resistance*
HU - Hospital Universitário
IBE - *Internacional Bureau for Epilepsy*
ILAE - *International League Against Epilepsy*
IMC - Índice de massa corpórea
QOLIE – Questionário de qualidade de vida
R24h - Recordatório alimentar de 24 horas
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	14
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA.....	14
1.2	OBJETIVOS.....	16
1.2.1	<i>Objetivo geral</i>	16
1.2.2	<i>Objetivos específicos</i>	16
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1	A EPILEPSIA E SUAS COMORBIDADES	17
2.2	QUALIDADE DE VIDA NA EPILEPSIA.....	17
2.2.1	<i>Questionários para mensurar qualidade de vida na epilepsia</i>	18
2.3	DIETOTERAPIA PARA PACIENTES COM EPILEPSIA	19
2.3.1	<i>Dieta cetogênica clássica e Dieta de Atinkins modificada</i>	19
2.4	ALTERAÇÕES HORMONAIS NA EPILEPSIA.	21
2.5	MODELO DE ANÁLISE.....	25
3	POPULAÇÃO E MÉTODOS.....	26
3.1	CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTUDO.....	26
3.2	CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	26
3.3	DESCRIÇÃO DO LOCAL DO ESTUDO	26
3.4	PARTICIPANTES	27
3.4.1	<i>Critérios de inclusão</i>	27
3.4.2	<i>Critérios de exclusão</i>	27
3.4.3	<i>Critérios de descontinuação</i>	27
3.5	DETERMINAÇÃO DA AMOSTRA	28
3.6	DETERMINAÇÃO DO NÚMERO DE CRISES EPILÉPTICAS.....	29
3.7	CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES	29
3.8	PROCESSO DE COLETA DE DADOS.....	29
3.9	ETAPAS DA PESQUISA	29
3.10	MONITORIZAÇÃO.....	32
3.10.1	<i>Consumo alimentar</i>	32
3.10.2	<i>Avaliação da composição corporal</i>	33

3.10.3	<i>Dosagem de biomarcadores</i>	34
3.10.4	<i>Questionário de qualidade de vida Quality of life in epilepsy – QOLIE</i>	34
3.11	PROCEDIMENTOS ÉTICOS DO ESTUDO.....	34
3.12	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	35
4	RESULTADOS	36
5	DISCUSSÃO	45
6	CONCLUSÃO	53
7	PERSPECTIVAS	54
8	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	55
9	REFERÊNCIAS	56
10	APÊNDICES	68
11	ANEXOS	81

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

1.1 Apresentação do problema e justificativa

A epilepsia é um doença neurológica crônica caracterizada por crises epiléticas repetidas, separadas por no mínimo 24 horas de intervalo e por uma convulsão com forte potencial de recorrência (FISHER et al., 2014). Pessoas que sofrem de epilepsia representam 1-2% da população global e em torno de 20-30% deste grupo apresenta epilepsia farmacorresistente (FR) (BRODIE et al., 2012; OMS, 2019). Estes pacientes não respondem clinicamente as terapias farmacológicas existentes, mesmo aos fármacos antiepiléticos modernos, e muitas vezes também não são candidatos aos tratamentos cirúrgicos (ENGEL, 2014).

Pacientes com epilepsia, especialmente FR, podem apresentar menor qualidade de vida (QV) devido a uma variedade de causas (SMEETS et al 2007; JACOBY 2008), dentre elas podemos destacar o aparecimento súbito de convulsões, efeitos adversos das drogas antiepiléticas (AED), preocupações com o funcionamento psicossocial, aprendizagem e habilidades cognitivas prejudicadas, perda de oportunidades de emprego, perda de independência (LI S. et al 2010, WHELESS 2006). Ainda importante destacar a baixa autoeficácia no gerenciamento de suas condições e a percepção de maior estigma em termos de emprego e casamento em comparação com aqueles não possuem epilepsia (LIM et al 2009).

O instrumento Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-89) foi desenvolvido nos Estados Unidos e publicado em 1993 com o objetivo de medir a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) em pessoas com epilepsia (STAVEM et al., 1999). A versão QOLIE-31 é a mais utilizada mundialmente por ser breve e de fácil avaliação (CRAMER et al., 1998). Seu uso em outros países, no entanto, requer adaptações linguísticas, culturais e análise de suas propriedades psicométricas (KNUT et al., 2000). No QOLIE-31 são avaliados os seguintes domínios: preocupação com as crises epiléticas, aspectos emocionais, vitalidade, sociabilidade, efeitos adversos das fármacos antiepiléticos (FAE), aspectos cognitivos e QV global (CRAMER et al., 1998).

A melhora na qualidade de vida dos pacientes está atrelada ao bom controle de crises (JACOBY A., et al 2009). Portanto protocolos terapêuticos que visam diminuir o número de crises podem favorecer uma melhor QV nestes pacientes.

Nos últimos 20 anos, observou-se o ressurgimento da terapia nutricional com dieta cetogênica (DC) como alternativa terapêutica custo-efetiva para pacientes com epilepsia FR, cirúrgicos que não obtiveram sucesso e que não são candidatos a tratamento cirúrgico.

Este ressurgimento também se deve ao fato de que para além da efetividade terapêutica, com redução das crises epiléticas, a DC também demonstrou exercer benéficos na cognição, principalmente em indivíduos adultos. A melhoria da atenção também é um conhecido como efeito da aplicação da DC (HALLBOOK et al., 2007; KOSSOFF et al., 2004; KINSMAN et al., 1992).

A recomendação de quantidade de proteína dentro da DC clássica se encontra entre de 0,75 a 1,0g de proteína / kg de peso corporal, independente da faixa etária (KOSSOFF et al., 2004). A quantidade de gordura e proteínas em relação ao valor calórico total foi baseado na razão de macronutrientes estabelecida de 4:1, na qual aproximadamente 90% do valor calórico total é derivado de gorduras, e os 10% restantes da soma de proteínas e carboidratos (NONINO-BORGES et al., 2004).

A Dieta Atkins Modificada (DAM), é um dos modelos de DC, porém a mesma visa proporcionar maior flexibilidade e palatabilidade, com uma proporção de 2:1 a 1:1 de gordura para carboidratos e proteínas, e contém cerca de 65% de gordura, 25% de proteína e 10% de carboidratos (PAYNE et al., 2018). A gordura é incentivada e a ingestão de carboidratos é limitada a 10 a 20 g/dia em crianças e 15 a 20 g/dia em adultos (KOSSOFF et al, 2004; KOSSOFF E DORWARD, 2008).

Um dos mecanismos estudados em relação aos efeitos da DC no controle das crises nesses pacientes é o controle da excitabilidade neuronal. Esta pode ser alterada por diversos hormônios já citados na literatura, como IGF-1 (JIANG et al, 2015), por elevações nos níveis de hormônios como estradiol (BEYENBURG et al, 2001), e quedas de progesterona e testosterona. (BEYENBURG et al., 2001; SCHARFMAN & MACLUSKY, 2006; FRYE CA, RHODES ME 2005).

Também podemos observar alterações endocrinológicas associadas à epilepsia podem ser observadas. (MURIALDO et al., 1995; MORRIS & VANDERKOLK, 2005). A atividade neuronal pode ser modulada por " neuro-esteróides " sintetizados nas gônadas e glândulas supra-renais. Estes esteróides cruzam facilmente a barreira hematoencefálica e podem, portanto, influenciar a neurotransmissão e a função de receptores e canais iônicos de membrana envolvidos na epileptogênese (BEYENBURG et al., 2001). É necessário ainda considerar o efeito dos fármacos antiepiléticos (FAE), que interferem na síntese, metabolismo e biodisponibilidade de esteroides, aumentando sua ligação com a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) (ISOJARVI, 2008).

Considerando que a DC apresenta potencial para melhorar a qualidade de vida em pacientes com epilepsia, e que um possível mecanismo da terapia esteja associado a

variações nos marcadores metabólicos hormonais, que sabidamente sofrem alterações em virtude da doença de base e dos medicamentos, nosso objetivo neste trabalho foi avaliar os efeitos da intervenção nutricional com a DC em pacientes adultos com epilepsia FR sobre a avaliação da qualidade de vida e sobre os marcadores hormonais.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos da intervenção nutricional com DC modelo Atkins modificada em pacientes adultos com epilepsia FR sobre a avaliação da qualidade de vida e marcadores hormonais antes do início da dieta e após 4 e 12 semanas.

1.2.2 Objetivos específicos

- Investigar os efeitos da DC em pacientes com epilepsia FR no perfil glicídico antes do início da dieta e após 4 e 12 semanas;
- Investigar os efeitos da DC em pacientes com epilepsia FR nos parâmetros de composição corporal: percentual de gordura e massa magra antes do início da dieta e após 4 e 12 semanas;
- Investigar os efeitos da DC em pacientes com epilepsia FR nos níveis séricos dos hormônios: insulina, cortisol, fator de crescimento do tipo insulina I (IGF-1), prolactina, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), estradiol, testosterona, androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), 17-alfa-hidroxiprogesterona, hormônio estimulador da tireoide (TSH) antes do início da dieta e após 4 e 12 semanas;
- Investigar os efeitos da DC em pacientes com epilepsia FR nos 7 pontos do questionário QOLIE-31 e de forma global antes do início da dieta e após 4 e 12 semanas.

HIPÓTESES:

H0 – A dieta cetogênica não modifica os parâmetros hormonais e a qualidade de vida em pacientes com epilepsia FR.

H1 – A dieta cetogênica modifica os parâmetros hormonais e de qualidade de vida em pacientes com epilepsia FR.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A epilepsia e suas comorbidades

Apesar da característica marcante da epilepsia ser a recorrência de convulsões espontâneas, as comorbidades podem ser igualmente prejudiciais para o paciente e sua qualidade de vida. Dentre as comorbidades podemos citar as comorbidades cognitivas (problemas de memória, aprendizagem e concentração) e comorbidades comportamentais/psicológicas (ansiedade, depressão, espectro do autismo) (ERTEM et al., 2017; HELMSTAEDTER, WITT, 2017).

As comorbidades cognitivas mais conhecidas em pacientes com epilepsia são: deficiência intelectual, baixa velocidade de processamento, dificuldades de destreza motora fina, déficit de memória de trabalho, déficit de memória verbal (atribuído a comprometimento de longo prazo), problemas na função executiva, problemas comportamentais, autismo e déficit de atenção e hiperatividade (NICKELS et al., 2016).

2.2 Qualidade de vida na epilepsia

Qualidade de vida (QV) é definida como a percepção de um indivíduo sobre saúde física, estado psicológico e nível de independência, relações sociais e crenças pessoais (MORIDI H., et al 2015). A epilepsia é uma doença neurológica crônica comum que causa limitações na vida cotidiana e na qualidade de vida maiores quando comparadas a outras doenças crônicas (ALTAF SAADI, M.D et al., 2016).

A duração e a frequência das crises epiléticas, os efeitos colaterais dos medicamentos antiepiléticos, a falta de apoio social e limitações na realização de atividades diárias contribuem para a baixa QV nesses pacientes (JACOBY et al., 2008). As crises convulsivas podem frequentemente levar a lesões que diminuem ainda mais a QV em pacientes com epilepsia, podendo necessitar de hospitalização e causar incapacidade (CAMFIELD C, CAMFIELD P., 2015).

Os tipos de lesões relacionadas a convulsões incluem queimaduras, traumatismo craniano, traumatismos dentários, fraturas, lesões corporais graves, traumas penetrantes, lesões na estrada e afogamento (ASADI-POOYA, 2012), todas afetando diretamente a autonomia desses pacientes e colocando suas vidas em constante e elevado risco.

O objetivo de abordar a QV com os indivíduos que apresentam epilepsia se dá em melhorar a qualidade multidisciplinar do atendimento ao paciente (CRAMER, 1994). Os principais domínios da QV são questões físicas, psicológicas e sociais (WHO, 1958). Essas áreas vão bem além da avaliação tradicional da frequência de crises e gravidade e efeitos

adversos dos medicamentos, se referem à uma compreensão do impacto da epilepsia na vida diária (CRAMER JA, 1998).

2.2.1 Questionários para mensurar qualidade de vida na epilepsia

No início da década de 80 começaram a surgir estudos quantitativos voltados para a avaliação da qualidade de vida (QV) de pessoas com epilepsia. Em 1992, a Liga Internacional contra a Epilepsia promoveu um evento em Portugal, com a finalidade de discutir questões relativas à QV e criar instrumentos que permitissem sua mensuração. Esses instrumentos deveriam ser padronizados e terem suas propriedades psicométricas, bem como sua confiabilidade e validade, testadas (DEVINSKY, PERY, 1993).

O instrumento *Quality of Life in Epilepsy Inventory* (QOLIE-89) foi desenvolvido nos Estados Unidos e publicado em 1993 com o objetivo de medir a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) em pessoas com epilepsia (STAVEM et al., 1999). Contém uma parte genérica (SF-36) complementada por questões que avaliam o impacto da epilepsia (KNUT et al., 2000; BULLINGER et al., 2001) e é subdividido em 17 domínios.

O desenvolvimento do QOLIE-89 inaugurou uma nova etapa para o estudo da QV na epilepsia. A abrangência de seus temas proporcionou avanços no entendimento de como as crises epiléticas afetam a vida das pessoas na percepção do estigma, na vergonha de apresentar uma crise em público, na sociabilidade e na inserção no mercado de trabalho (DEVINSKY E PERRY, 1993). As formas abreviadas QOLIE-31 e 10 (CRAMER, 1998) foram empiricamente selecionadas dos 89 itens, baseando-se em questões relevantes da vida das pessoas afetadas por esse distúrbio (BULLINGER et al., 2001).

A versão QOLIE-31 é a mais utilizada mundialmente por ser breve e de fácil avaliação (CRAMER e col., 1998). Seu uso em outros países, no entanto, requer adaptações linguísticas, culturais e análise de suas propriedades psicométricas (KNUT et al., 2000). O QOLIE-31 demonstrou-se uma escala de fácil aplicação para a população brasileira, com fácil entendimento pelos participantes, sendo traduzido e adaptado culturalmente ao Brasil (SILVA et al., 2006).

No QOLIE-31 são avaliados os seguintes domínios: preocupação com as crises epiléticas, aspectos emocionais, vitalidade, sociabilidade, efeitos adversos dos fármacos antiepiléticos (FAE), aspectos cognitivos e QV global (CRAMER et al., 1998). Seus resultados podem auxiliar os profissionais da área da saúde a mensurar e qualificar protocolos terapêuticos, como exemplo, a DC, muito utilizada como coadjuvante do tratamento da epilepsia.

2.3 Dietoterapia para pacientes com epilepsia

O uso moderno da dietoterapia para pacientes com epilepsia começou no início dos anos 20 (WHELESS, J. W., 2008). Em 1921, duas descobertas importantes foram feitas. Woodyatt observou que acetona e o ácido beta-hidroxibutírico (BHB) aparecem na circulação por jejum ou dietoterapia com baixa concentração de carboidratos e elevada gordura (Woodyatt, 1921). Enquanto isso Wilder propôs os benefícios do jejum na epilepsia através da cetonemia induzida (Wilder, 1921).

Com o surgimento de novas drogas antiepilépticas próximo de 1940, a DC foi sendo cada vez menos utilizada, principalmente após o conhecimento da aplicabilidade do valproato de sódio, a dieta foi tendo cada vez menos justificativas de implementação (WHELESS, J. W., 2008). Pediatras e neurologistas apoiaram fortemente a concepção que os medicamentos antiepilépticos eram a esperança para o futuro. Como resultado menos crianças foram colocadas em DC, resultando em menos nutricionistas treinados para o uso da dieta.

Em 2000 o ressurgimento da DC ocorre proveniente da história de Charlie, um menino de 2 anos com convulsões generalizadas, sem resposta ao tratamento medicamentoso atual, que busca o Hospital Johns Hopkins para tratamento, iniciando rapidamente a DC (WHELESS, J. W., 2008). Charlie tornou-se livre de convulsões e a Fundação Charlie foi formada pelo seu pai. Esta fundação disseminou vídeos informativos para pais, médicos e nutricionistas sobre a DC (Charlie Foundation, 2019). Isso também ajudou a financiar a publicação inicial de *The Epilepsy Diet Tratamento: A Introdução à Dieta Cetogênica* (Freeman et al., 1994).

2.3.1 Dieta cetogênica clássica e Dieta de Atkins modificada

A dieta cetogênica clássica tem como composição nutricional uma faixa de proteínas entre 0,75 a 1,0g/kg de peso corporal, independente da faixa etária (KOSSOFF et al., 2004). A quantidade de gordura em relação ao valor calórico total foi baseado na razão de macronutrientes estabelecida 4:1 (quatro partes de gordura para 1 parte de carboidratos e proteínas), na qual aproximadamente 90% do valor calórico total é derivado de gorduras, e os 10% restantes da soma de proteínas e carboidratos (NONINO-BORGES et al., 2004).

Em 1970, Robert C. Atkins desenvolveu uma dieta para perda de peso que restringia a ingestão de carboidratos (SHARMA E JAIN, 2014), e essa dieta foi posteriormente avaliada para tratamento de pacientes com epilepsia com sucesso na redução do número de

crises, demonstrada claramente na revisão de literatura realizada por LIU et al. (2018). Em comparação a DC clássica a DAM visa proporcionar maior flexibilidade e palatabilidade, com uma proporção de 2:1 a 1:1 de gordura para carboidratos e proteínas, e contém cerca de 65% de gordura, 25% de proteína e 10% de carboidratos (PAYNE et al., 2018). A gordura é incentivada e a ingestão de carboidratos é limitada a 10 a 20 g/dia em crianças e 15 a 20 g/dia em adultos (KOSSOFF et al, 2004; KOSSOFF E DORWARD, 2008).

O primeiro paciente com epilepsia farmacoresistente em dieta Atkins foi uma menina de 7 anos de idade, que usou a dieta por uma semana com objetivo de adaptação. Após 3 dias, suas crises epiléticas cessaram por completo e com tratamento dietético contínuo, a ausência de crises permaneceu por 3 anos (KOSSOFF et al., 2013). Em 2006, essa dieta foi formalmente referida como Dieta Atkins Modificada, (DAM) para distingui-la da Dieta de Atkins (KOSSOFF et al., 2013).

Conforme demonstrado na Tabela 1, Adaptado de Charlie Foundation (2019) pela autora, existem protocolos diferentes de DC, permitindo maior flexibilidade de execução no padrão dietético da mesma.

Tabela 1. Composição geral dos diferentes macronutrientes nos protocolos da DC

Dieta cetogênica e distribuição de macronutrientes/ Percentual de calorias			
Macronutrientes	Gorduras	Proteínas	Carboidratos
Cetogênica Clássica (4:1)	90%	6%	4%
Cetogênica Modificada (3:1)	87%	10%	3%
Cetogênica Modificada (2:1)	82%	12%	6%
Cetogênica Modificada (1:1)	70%	15%	15%
MCT Óleo (1.9:1)	* 50%/21%	19%	10%
LGIT (2:3)	60%	28%	12%
DAM (0.8:1)	65%	29-32%	3-6%

* 50% MCT / 21% LCT
MCT: triglicerídeos de cadeia média, LCT: triglicerídeos de cadeia longa,
LGIT: dieta de baixo índice glicêmico, DAM: dieta Atkins Modificada.

Devido à restrição de carboidratos, a DAM também pode levar a detecção da presença de cetonas na urina (CARRETTE et al., 2008). A DAM não exige pesagem de alimentos em escala de grama, nem restrição de calorias, proteínas ou líquidos, e pode ser uma boa opção para pacientes que não conseguem tolerar uma dieta mais restritiva, como a DC (CERVENKA et al., 2012).

Por ser um dos modelos de DC, é necessário acompanhar o paciente que inicia a mesma, em relação aos efeitos adversos, bem como orientá-los sobre o que podem observar clinicamente ao iniciar a dieta (KOSSOFF et al., 2009). Os efeitos adversos agudos incluem desidratação, hipoglicemia, letargia, acidose metabólica e sintomas gastrointestinais. Pode envolver ainda a perda de peso, altos níveis de lipoproteína de baixa densidade e colesterol total elevado (LIU et al., 2018). Outro importante efeito adversos são sintomas gastrointestinais, que incluem constipação, diarreia, vômito e dor abdominal. A nefrolitíase também pode se desenvolver durante a aplicação do protocolo (KOSSOFF et al., 2018).

Também é de extrema importância avaliar a eficácia da dieta. Para conseguir avaliar a eficácia da intervenção, o tratamento dietoterápico deve ser seguido por um período de pelo menos 3 meses a partir do momento em que o paciente atinge a cetose, e deve atingir uma redução mínima de 50% nas crises epiléticas. Neste contexto da dieta é importante o estímulo a continuidade durante esse período sem alterar a medicação (KOSSOFF et al., 2009).

De 2005 a 2007, Kossof et al (2008a) realizou um estudo prospectivo com a DAM para adultos com epilepsia FR, trinta adultos participantes da pesquisa receberam 15 g / CHO/dia. A DAM funcionou rapidamente (média de 2 semanas) apresentando 47% de redução de convulsões > 50% em 3 meses e 33% em 6 meses. Apenas um paciente ficou sem crises. Kossof et al (2008) demonstra que a DAM pode ser eficaz em adultos com epilepsia FR, mas é mais provável que leve a uma redução de convulsão de 50-90% e não necessariamente ao estado livre de crises.

2.4 Alterações hormonais na epilepsia.

Disfunção reprodutiva e distúrbios endócrinos são comuns entre homens e mulheres com epilepsia. Nas mulheres, distúrbios menstruais, ovários policísticos, amenorréia hipotalâmica, menopausa prematura e fertilidade reduzida foram descritos, enquanto nos homens a potência reduzida e anormalidades no esperma foram encontrados (HERZOG AG 2008; ISOJÄRVI J 2008; TAUBØLL E 2008). Em ambos os sexos, problemas sexuais como diminuição do desejo sexual, diminuição da capacidade de resposta, disfunções orgásticas, bem como redução do fluxo sanguíneo genital em mulheres e distúrbios de ejaculação em homens têm sido descritos (HARDEN CL, 2008; HELLMIS E, 2008; MORRELL MJ et al 1994).

Muitas vezes é difícil determinar se alterações hormonais na epilepsia ocorrem devido à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise relacionada à epilepsia ou a efeitos colaterais dos FAEs utilizados (LUEF & RAUCHENZAUNER, 2009). Sabe-se por exemplo que a resistência à insulina pode ser induzida por valproato (LUEF G et al., 2002), que em alguns casos podendo levar à resistência a leptina (HAMED SA, 2007).

Os hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) regulam muitos aspectos da função das gonadas masculinas e femininas. Sua secreção pelas células pituitárias anteriores é regulada pela liberação do hormônio gonadotrofina (GnRH) das células do hipotálamo, enquanto a liberação do GnRH está sujeita ao controle de feedback por hormônios gonadais, incluindo estrogênio e testosterona (HERZOG et al., 1986; BLISS SP et al., 2010).

Sabe-se que os hormônios estrogênio, testosterona, e dehidroepiandrosterona (DHEAS), têm efeitos nos órgãos terminais sexuais. As concentrações de esses hormônios e seus efeitos nos órgãos finais podem ser influenciadas por LH, FSH e prolactina, e seu metabolismo pode ser influenciado por uma ampla variedade de fatores. (HERZOG et al., 1986; BLISS et al., 2010).

Toone et al. (1983) relataram que os níveis de LH, FSH e prolactina estavam elevados em 72 pacientes do sexo masculino com epilepsia recebendo terapia FAE de longo prazo. Rodin et al. (1984) relataram que 33 pacientes do sexo masculino com epilepsia tiveram níveis significativamente maiores de FSH, LH e PRL do que 11 controles da mesma idade.

Os estrógenos apresentam um efeito pró-convulsivo (VELISKOVA E DESANTIS, 2013; REDDY, 2013). A administração de estrógenos em modelos experimentais com animais também levou ao aumento da suscetibilidade a convulsões (WOOLLEY, 2000; EDWARDS et al., 1999), enquanto o bloqueio a síntese de estrogênio parece suprimir convulsões prolongadas no status epilepticus (SATO e WOOLLEY, 2016).

Essas ações excitatórias dos estrógenos são mediadas através do aumento transmissão glutamatérgica (OBERLANDER e WOOLLEY, 2016). Um possível mecanismo é o aumento da expressão da subunidade GluA1 de receptores AMPA via ativação do receptor de estrogênio (ER)- β (LIU et al., 2008; TADA et al., 2015).

Os estrogênios também afetam o sistema gabaérgico ao longo do tempo. Em uma série de estudos Woolley (2009), demonstrou que uma exposição longa (superior a 24 horas) de estradiol levou à supressão de neurônios gabaérgicos do hipocampo, o que pode

estar relacionado a menor liberação de GABA, e conseqüentemente menor frequência de sinapses inibitórias, aumentando a excitabilidade.

Ao contrário dos estrógenos, a progesterona é um agente anticonvulsivante endógeno e existe uma correlação inversa entre os níveis de progesterona e a frequência de crises (BÄCKSTRÖM, 1976; EDWARDS et al 2001). Da mesma forma, a administração aguda de progesterona também reduziu a suscetibilidade a convulsões evocadas por agentes químicos ou estimulação elétrica em modelos experimentais (FRYE et al., 2002; REDDY et al., 2004; REDDY E RAMANATHAN, 2012).

Os andrógenos podem ter efeitos anticonvulsivos em ambos os sexos. Homens com epilepsia que receberam um andrógeno sintético, apresentaram uma redução na incidência e gravidade de suas crises (BADALIAN et al., 1991). Por sua vez, mulheres com epilepsia catamenial (crises exacerbadas próximo ao ciclo menstrual), geralmente apresentam menor número de crises durante a fase lútea do ciclo menstrual (HERZOG et al., 1997). Na epilepsia catamenial, as convulsões podem ocorrer próximas à menstruação (quando os níveis de andrógenos, progesterona diminuem), em torno da ovulação (quando níveis de estradiol aumentam) ou durante uma fase lútea inadequada (quando os níveis de andrógenos e progesterona estão baixos) (FRYE, 2006).

Outro exemplo da uma influência direta da epilepsia no sistema endócrino reprodutivo é refletida por alterações agudas na prolactina e gonadotrofina após crises generalizadas e parciais, sugerindo uma possível relação entre os efeitos temporolímbricos das descargas epilépticas e distúrbios endócrinos reprodutivos específicos (HERZOG, 1993).

No contexto hormonal, o IGF-1 é geralmente considerado um potente neuroprotetor. Estudos recentes demonstraram que o IGF-1 aumentou a excitabilidade dos neurônios, que pode estar relacionado à formação de circuitos neurais. (JIANG et al., 2015). A excitabilidade neuronal exacerbada é a base do desenvolvimento de convulsões na epilepsia e o IGF-1 parece desempenhar um papel importante neste processo (JIANG et al., 2015).

Ainda nesse contexto das influências hormonais na epilepsia, é importante salientar que o uso de FAEs afetam as mudanças hormonais que podem ser observadas em pacientes com epilepsia. Até o momento, sabe-se que a resistência à insulina pode ser induzida por valproato (LUEF G et al., 2002), que em alguns casos podendo levar à resistência a leptina (HAMED SA, 2007). Este mecanismo é considerado um possível fator fisiopatológico subjacente ao ganho de peso associado ao uso do valproato, FAE.

A influência dos FAEs na função tireoidiana em pacientes com epilepsia é bem reconhecida (VERROTTI et al., 2009; MIKATI et al., 2007). A politerapia com mais de um FAE e a duração da terapia de 6 a 24 meses, são fatores de risco para hipotireoidismo subclínico (MIKATI MA et al., 2007). Vale salientar que poucos estudos na literatura investigaram o efeito da DC no curto e longo prazo na função tireoidiana (VOLEK et al., 2002) o que demonstra a necessidade de mais estudos para termos maiores compreensões sobre a mudança desse hormônio além efeitos dos FAE já citados.

Além disso, foi descoberto que a carbamazepina aumenta o cortisol livre na urina de 24 horas, o cortisol plasmático noturno e capacidade de aglutinação de cortisol à globulina quando administrada a voluntários saudáveis, possivelmente por interferir com um mecanismo de feedback negativo na hipófise (PERINI GI et al 1992). Já Galimberti et al (2005) observaram que os níveis diminuídos de DHEAs se correlacionaram com a atividade e duração da epilepsia e com as terapias com FAEs.

Percebe-se o quão complexo é o emaranhado de influências que a epilepsia pode ter sobre as alterações hormonais e vice-versa. Bem como o uso de fármacos e as alterações hormonais que podem ser diferentes para cada sexo, idade e composição corporal. Neste sentido, o *Instituto de Medicina*, uma filial da Academia Nacional de Ciências dos EUA, formou um comitê para explorar a compreensão das diferenças entre os sexos e as bases biológicas dessas diferenças na saúde dos seres humanos.

Em 2003 o relatório do *Instituto de Medicina*, identificou barreiras ao progresso de pesquisas baseadas no sexo. Recomendações para enfrentar esses desafios incluiu a indicação de que estudos longitudinais devem ser realizados para que os resultados possam ser analisados por sexo, e que pesquisas interdisciplinares sobre diferenças de sexo devem ser encorajadas.

Estes dados ressaltam a relevância e originalidade da presente pesquisa, que se propõe a aprofundar quais são as influências que os hormônios exercem nos pacientes com epilepsia, e como o tratamentos dietoterápico com DC afeta essas variações hormonais.

2.5 Modelo de análise

Na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** está sendo apresentado o modelo de análise. As variáveis de controle foram: sexo, medicamentos e escolaridade.

Proposta de Modelo de Análise

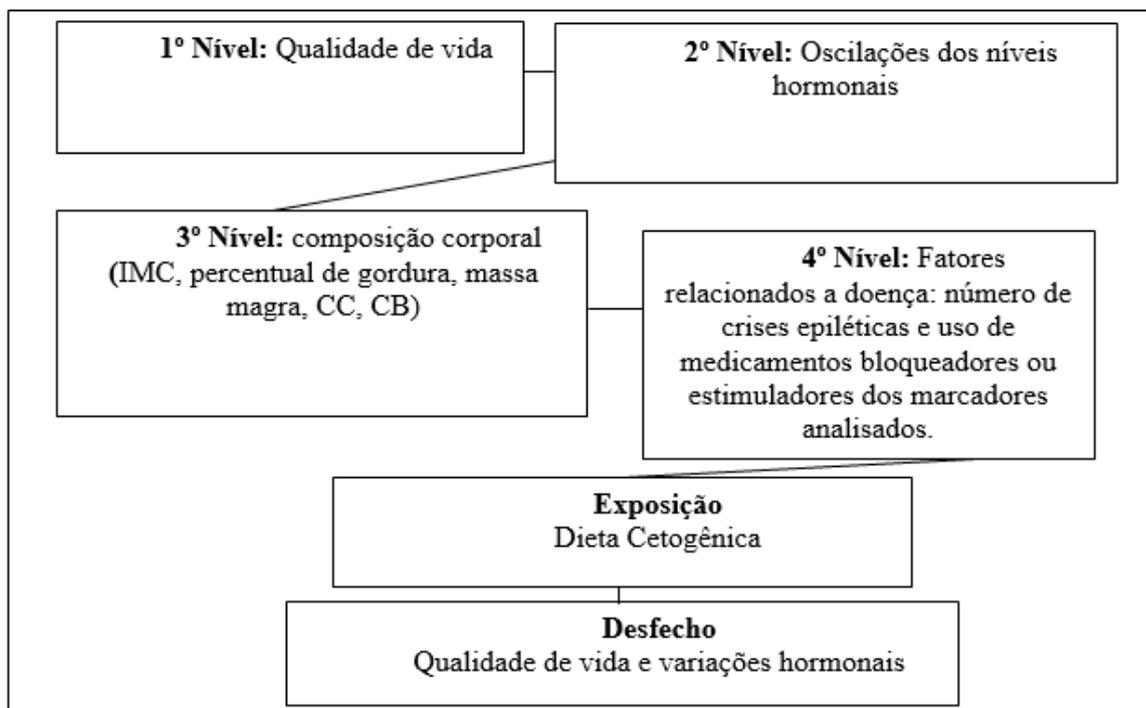


Figura 1. Modelo teórico conceitual, estruturado em níveis para análise da dieta cetogênica em pacientes com epilepsia farmacorresistente na qualidade de vida e nas oscilações hormonais.

Fonte: Elaborado pela autora

3 POPULAÇÃO E MÉTODOS

3.1 Contextualização do estudo

O presente estudo piloto está inserido em um projeto maior chamado “*Ketodiet-SC*, dieta cetogênica para o tratamento das epilepsias FR em adultos: mecanismos neurobioquímicos relacionados à eficácia clínica, melhora cognitiva e psicossocial”. O mesmo é um estudo de coorte longitudinal, prospectivo, aberto e multicêntrico de um grupo de 50 pacientes com diagnóstico bem estabelecido de epilepsia FR de acordo com os critérios da ILAE (FISHER et al., 2014) que possuam história clínica compatível, semiologia de crises epilépticas, eletroencefalografia e ressonância magnética (RM) de encéfalo, acompanhados por pelo menos 2 anos por neurologista, recrutados consecutivamente em quatro centros de referência para o tratamento abrangente das epilepsias, localizados no Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC).

O atual projeto tem fomento aprovado, em novembro de 2019, no Edital Chamada Pública “FAPESC/CNPq nº 04/2019 - Programa de Apoio a Núcleos Emergentes - PRONEM”.

3.2 Caracterização do estudo

Estudo piloto, com intervenção da DAM em pacientes com epilepsia com diagnóstico bem estabelecido de epilepsia FR de acordo com os critérios da ILAE (THURMAN et al., 2011).

3.3 Descrição do local do estudo

Os pacientes foram recrutados em quatro centros de referência para o tratamento de epilepsias em Santa Catarina, localizados no Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) , Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), ambulatório de atendimento especializado em Neurologia da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) e Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), encaminhados ao Ambulatório Nutricional de Dieta Cetogênica para Pacientes com Epilepsia FR do HU/UFSC.

3.4 Participantes

3.4.1 Critérios de inclusão

1. Pacientes com epilepsia FR, não-candidatos cirúrgicos e/ou candidatos cirúrgicos, mas que não desejam ou não possam ser submetidos à cirurgia e/ou pacientes com epilepsia já operados, mas que não obtiveram controle satisfatório das crises;
2. Pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de epilepsia definido e comprovado, seguidos por pelo menos 2 anos em acompanhamento neurológico;
3. A presença de um responsável legal de acordo com a necessidade que, em conjunto com o paciente com epilepsia, sejam aptos a entender e fornecer consentimento informado por escrito e capazes de permitir a adesão ao tratamento e às exigências do protocolo;
4. Ausência de lesão cerebral progressiva ou expansiva, documentada previamente por tomografia computadorizada, ressonância magnética ou outro exame de imagem aplicável;
5. Sujeito com regime terapêutico estável (mínimo de 1 mês) de pelo menos um fármaco antiepilético (estimulação do nervo vago há 4 semanas que antecedem à fase pré-dieta e uso de benzodiazepínicos durante mais de 7 dias consecutivos serão consideradas como fármacos antiepiléticos concomitantes).

3.4.2 Critérios de exclusão

1. Gestantes ou mulheres nutrízes;
2. Pacientes com doenças que contraindiquem a DC: erros inatos do metabolismo (Quadro 1);
3. Presença de fatores de risco cardiovascular, história de diabetes, nefrolitíase, anorexia, desnutrição, pancreatite, colecistectomia, osteopenia/osteoporose, hipotensão ortostática, insuficiência renal ou hepática;
4. Indivíduos com crises de origem não-epilética e/ou crises psicogênicas (e também aqueles que possuam concomitantemente crises epiléticas e crises psicogênicas).

3.4.3 Critérios de descontinuação

1. Retirada de consentimento: sujeito de pesquisa que por qualquer motivo retirar o consentimento livre e esclarecido;

2. Abandono e/ou violação de protocolo (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);
3. Perda de seguimento: não retorno do sujeito de pesquisa na data prevista da visita e após pelo menos 3 tentativas de contato telefônico ou por telegrama;
4. Qualquer condição clínica que, a critério do médico pesquisador, impeça a continuidade do sujeito da pesquisa no protocolo, descrevendo o motivo, com respectiva comprovação;
5. Evento adverso que impossibilite continuidade do estudo, inclusive gestação;
6. Presença de perda de peso inaceitável;
7. Diagnósticos de doença no decorrer do estudo que faça parte dos critérios de exclusão.

Quadro 1. Erros inatos do metabolismo que contraindicam o uso da DC.

Deficiência primária de carnitina
Deficiência da carnitina palmitoiltransferase I ou II
Deficiência da carnitina translocase15
Defeitos da beta-oxidação
Deficiência da acil-desidrogenase de cadeia média
Deficiência da acil-desidrogenase de cadeia longa
Deficiência da acil-desidrogenase de cadeia curta
Deficiência da 3-hidroxiacil-coenzima A de cadeia longa
Deficiência da 3-hidroxiacil-coenzima A de cadeia média
Deficiência da piruvato-carboxilase Porfíria

3.5 Determinação da Amostra

A amostra foi não probabilística por conveniência constituída por pacientes adultos com epilepsia FR, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico bem estabelecido e comprovado de epilepsia, que obedeceram aos critérios de inclusão estabelecidos previamente.

O tamanho amostral foi definido por saturação temporal de acordo com o encaminhamento de pacientes pelos centros de referência para o tratamento de epilepsias entre o período de março de 2017 a janeiro de 2020.

3.6 Determinação do número de crises epiléticas

A avaliação do número de crises epiléticas é importante para determinar a efetividade do tratamento dietoterápico. A determinação do número de crises se deu por meio de registro pelo próprio paciente ou responsável em agenda específica para esse fim. Foram contabilizadas as quantidades de crises epiléticas por mês em cada consulta do paciente, com objetivo de avaliar se houve controle de crises após a dieta. Foi considerada eficácia clínica redução maior ou igual a 50% de crises epiléticas a partir da linha de base (fase pré-dieta) e paciente livre de crises aquele que não apresentar nenhuma crise epilética no mês avaliado.

3.7 Caracterização dos Participantes

Os participantes do estudo passaram por uma anamnese realizada na fase inicial da dieta, na visita 1 (conforme cronograma) dos pacientes ao ambulatório nutricional de dieta cetogênica do HU-UFSC. Todos os pacientes com epilepsia completaram um questionário com dados sociodemográficos (idade, sexo, profissão, nível educacional, estado marital, classificação socioeconômica do IBGE) e clínicos (idade de início da epilepsia, duração da doença, número de crises por mês, resultado de exames de EEG e RM, tratamento medicamentoso), sendo todas as informações posteriormente validadas através de revisão de prontuário.

3.8 Processo de Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada no ambulatório nutricional de DC para pacientes com epilepsia FR, localizado no HU-UFSC. O ambulatório iniciou suas atividades em setembro de 2017, com a implementação experimental da dieta em três pacientes. A partir de março de 2018, com a introdução de novos pacientes no protocolo terapêutico, iniciou-se a coleta de dados o nosso estudo até março de 2020. As avaliações antropométricas e de composição corporal foram realizadas no Laboratório de Antropometria, no Departamento de Nutrição da UFSC, e os parâmetros bioquímicos foram coletados juntamente ao laboratório de análises bioquímicas do HU.

3.9 Etapas da Pesquisa

Os pacientes encaminhados para o ambulatório nutricional de DC 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., 2016). O quadro 2 resume o protocolo adotado para o atendimento nutricional. Foi previsto um período de duração de 96 semanas (24 meses) para o tratamento com a DC. Para aqueles que permaneceram livre de crises, o tratamento foi oferecido por tempo indeterminado ou até que efeitos adversos inviabilizassem a manutenção da dieta. No entanto, para esse estudo, as análises foram focadas nas alterações ocorridas entre as semanas 0-12.

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

Quadro 2. Etapas do atendimento nutricional para pacientes com epilepsia farmacorresistente.

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 (pacientes com epilepsia + cuidador) sobre a DC, informações gerais da dieta, potencial terapêutico, possíveis efeitos adversos, esclarecimento de dúvidas e fornecimento de manual/material suplementar por escrito com informações gerais. ▪ Registro Menstrual, data da última menstruação e alterações menstruais relatadas pelas pacientes. ▪ Entrega de uma agenda para registro de diário de crises. ▪ Indicação para paciente adquirir aparelho para monitoramento de cetonemia e balança de cozinha de precisão a 1 g. ▪ Orientações por escrito para a realização da avaliação antropométrica 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. Explicação detalhada de todo o plano alimentar, orientação sobre os alimentos liberados e os alimentos controlados. ▪ Capacitação dos pacientes com epilepsia e/ou cuidador sobre como fazer substituições através da lista de alimentos fornecida. <ul style="list-style-type: none"> ✓ DAM limitada a 20 gramas de carboidratos/dia. ✓ Ingestão de gorduras <i>ad libitum</i> ✓ Suplementação de multivitamínicos e minerais (Centrum (R) + Vitamina D e Cálcio) ✓ Hidratação <i>ad libitum</i> ▪ Avaliação nutricional: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Peso, altura e índice de massa corpórea. 		

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Circunferência da cintura e do braço. ✓ Composição corporal ▪ Avaliação da qualidade de vida <ul style="list-style-type: none"> ✓ QOLIE-31 ▪ Avaliação laboratorial: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Glicemia de jejum; ✓ Insulina; ✓ IGF-1 ✓ Hemoglobina Glicada ✓ Progesterona ✓ SDHEA ✓ Testosterona total ✓ Estradiol ✓ Prolactina ✓ LH ✓ FSH ✓ TSH ▪ Monitorização: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Diário de crises. ✓ Orientação para medição de cetonemia até até 2 mmol/L, depois 2x/semana. (espera-se durante a realização da dieta a manutenção de medição de cetonemia entre 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	
Questionar sobre adesão, dificuldades encontradas e existência de efeitos adversos. Esclarecer dúvidas e promover a motivação do paciente e/ou familiares.		
Fase de seguimento I	Semanas 4, 12	Visitas 3-4
<p>Monitorização:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dificuldades encontradas, palatabilidade das preparações sugeridas, quantidade aproximada ingerida, presença de fome ou saciedade excessiva. ✓ Eventos adversos. ✓ Registro de crises. Foi 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. <p>Avaliação nutricional:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Peso, altura e índice de massa corpórea. ✓ Circunferência da cintura e do braço. ✓ Composição corporal ✓ Seguimento do plano alimentar: ✓ Suplementação de multivitamínicos e minerais Centrum® (Pfizer, São Paulo, Brasil) <p>Avaliação da qualidade de vida</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ QOLIE-31 ▪ Avaliação laboratorial (semanas 4, 12): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Glicemia de jejum; 		

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Insulina; ✓ IGF-1 ✓ Hemoglobina Glicada ✓ Progesterona ✓ SDHEA ✓ Testosterona total ✓ Estradiol ✓ Prolactina ✓ LH, FSH ✓ TSH 	
Fase de seguimento II	Semanas 8, 16
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. (2016)

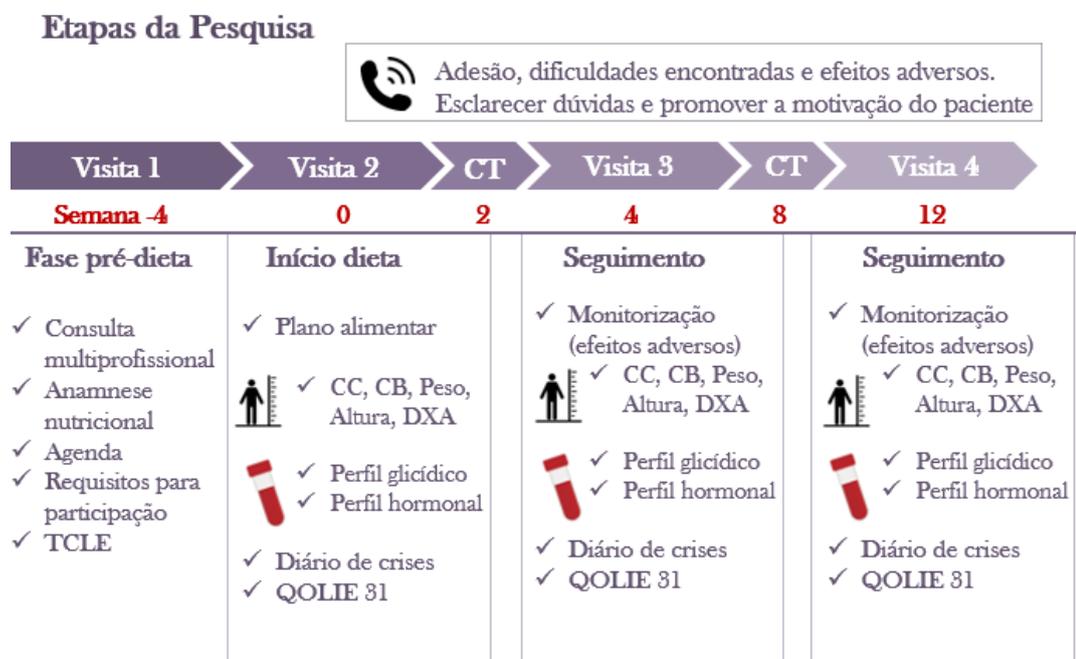


Figura 2. Etapas da pesquisa. Elaborada 20 de julho de 2020 pela autora.

3.10 Monitorização

3.10.1 Consumo alimentar

Foi realizada a monitorização do consumo alimentar por meio de Recordatórios de 24h (R24h). Os recordatórios foram aplicados pessoalmente em três momentos de acompanhamento, abrangendo todo o período de tratamento (neste estudo semana 0, 4 e 12). 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 (CONWAY, INGWERSEN E MOSHFEGH, 2004). As variáveis alimentares consideradas foram o valor energético total (kcal) e a ingestão em gramas de carboidrato, proteína, gordura totais, ácidos graxos saturados, ácidos graxos poliinsaturados e ácidos graxos monoinsaturados. As medidas caseiras foram transformadas em gramas de alimento com o auxílio da tabela de referência para medidas caseiras (PINHEIRO et al., 2000). Os R24h foram analisados por meio do software “*Nutrition Data System for Research*” (NDSR). 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 (TACO, 2006) ou rótulos fornecidos pelos fabricantes.

3.10.2 Avaliação da composição corporal

As medidas antropométricas dos participantes foram realizadas no Laboratório de Antropometria, no Departamento de Nutrição da UFSC. O peso atual 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) (LOHMAN et al., 1988).

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, 2000). O IMC é calculado dividindo-se o peso aferido (em kg) pela estatura (em metros) ao quadrado. A circunferência da cintura (CC) e do braço (CB) foram aferidas com o auxílio de uma fita métrica inelástica, flexível, graduada em cm, de marca *TBW*® (São Paulo, Brasil). A CC foi medida na parte mais estreita do tronco ou no ponto médio entre a última costela e a extremidade superior da crista ilíaca. Os pontos de cortes adotados foram utilizados conforme WHO (2000) sendo considerado risco para doenças metabólicas para homens ≥ 94 e para mulheres ≥ 80 . A CB foi aferida no ponto médio do braço, entre o olécrano e o acrômio, seguindo-se os critérios propostos por Lohman (1992). A composição corporal foi avaliada por meio de densitometria computadorizada por absorção radiológica de dupla energia (DXA), modelo *Lunar Prodigy Advance (General Electric-GE)*®. Esta técnica não invasiva e segura permite medir a gordura

corporal e a massa livre de gordura. Os dados foram apresentados por meio do software *Lunar enCORE GE Healthcare (GE MEDICAL SYSTEMS LUNAR, General Electric®, Madison, USA)*.

3.10.3 Dosagem de biomarcadores

O sangue foi coletado e os exames foram realizados pelo Laboratório de Análises do HU/UFSC, seguindo os protocolos já estabelecidos pelo serviço. Nos dias de consultas, em jejum de 12h, os pacientes foram encaminhados ao Laboratório para a coleta de sangue, que foi realizada por profissional treinado do próprio serviço.

Foram analisadas por quimioluminescência as concentrações séricas de insulina, cortisol, IGF-1, prolactina, LH, FSH, estradiol, testosterona, androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), 17-alfa-hidroxiprogesterona, TSH.

3.10.4 Questionário de qualidade de vida *Quality of life in epilepsy* - QOLIE-31

Formulado com 31 perguntas o QOLIE-31 investigou como foram as últimas 4 semanas do paciente antes da aplicação do mesmo, nos tempos 0,4 e 12 semanas. Para cada pergunta o paciente foi orientado a indicar a única resposta que se aproxima do que tem sentido.

O QOLIE-31 é um questionário multidimensional direcionado a pacientes com epilepsia com idade superior a 18 anos; é formado por 31 itens, englobados em sete sub-escalas ou domínios: preocupação em relação às crises (questões 11, 21, 22, 23, 25); qualidade de vida global (1, 14); bem-estar emocional (3, 4, 5, 7, 9); energia/fadiga (2, 6, 8, 10); função cognitiva (12, 15, 16, 17, 18, 26); efeitos da medicação (24, 29, 30) e função social (13, 19, 20, 27, 28). As respostas do QOLIE-31 são, em valores numéricos, de 1 a 100 que correspondem à pior e à melhor qualidade de vida, respectivamente. O escore total não é a soma ou média dos sete domínios e, sim, é calculado pesando-se e somando-se o produto da pontuação da escala QOLIE-31 através de um coeficiente derivado empiricamente (CRAMER et al., 1998; SILVA et al., 2006) (ANEXO B).

3.11 Procedimentos éticos do estudo

O protocolo deste estudo segue os preceitos estabelecidos na Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012 (BRASIL, 2013) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisas com seres humanos da UFSC, sob no número 2.595.315 (ANEXO A).

Os participantes que aceitaram participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TCLE, segundo Resolução do Conselho Nacional de

Saúde n° 466 de 2012 (BRASIL, 2013), constando sucintamente as etapas realizadas na pesquisa.

3.12 Processamento e análise dos dados

Todos os dados coletados foram armazenados e analisados usando SPSS para Windows Software versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A normalidade da distribuição dos dados foi testada usando o teste Shapirouilk. As variações observadas nas variáveis bioquímicas, antropométricas e pontuações no questionário ao longo do tempo foram avaliadas por meio da Modelo de Equações de Estimativa Generalizada (GEE). O método de análise de dados longitudinais por GEE permite um tamanho amostral menor, com dados faltantes para evidenciar o mesmo tamanho de efeito, com um poder de 80%. Além disso, não requer que a variável de desfecho tenha uma distribuição normal. Isso beneficia estudos com tamanho amostral pequeno, onde a distribuição de dados é difícil de verificar (MA et al., 2012). Os modelos foram ajustados para idade e dosagem de todos os FAEs, e nos escores do QOLIE ajuste para escolaridade. Para a análise GEE, usou o modelo de distribuição Gama, função de ligação logarítmica e teste post-hoc com correção de Bonferroni. O $p < 0,05$ foi considerado a fim de estabelecer a significância estatística.

4 RESULTADOS

Entre dezembro de 2017 e março de 2020, 21 pacientes com epilepsias FR foram recrutadas para participar do estudo. Seis pacientes decidiram não dar início ao protocolo dietético por razões financeiras e por considerar dieta restritiva em carboidratos. Quatro pacientes descontinuaram o tratamento antes de finalizar o primeiro mês. As razões para a descontinuação foram relatadas como efeito adverso intolerável (cefaleia), considerar os retornos distantes do seu local de moradia, falta de motivação para seguimento (em virtude das restrições alimentares). Total de 10 perdas ao longo dos 3 meses de DC.

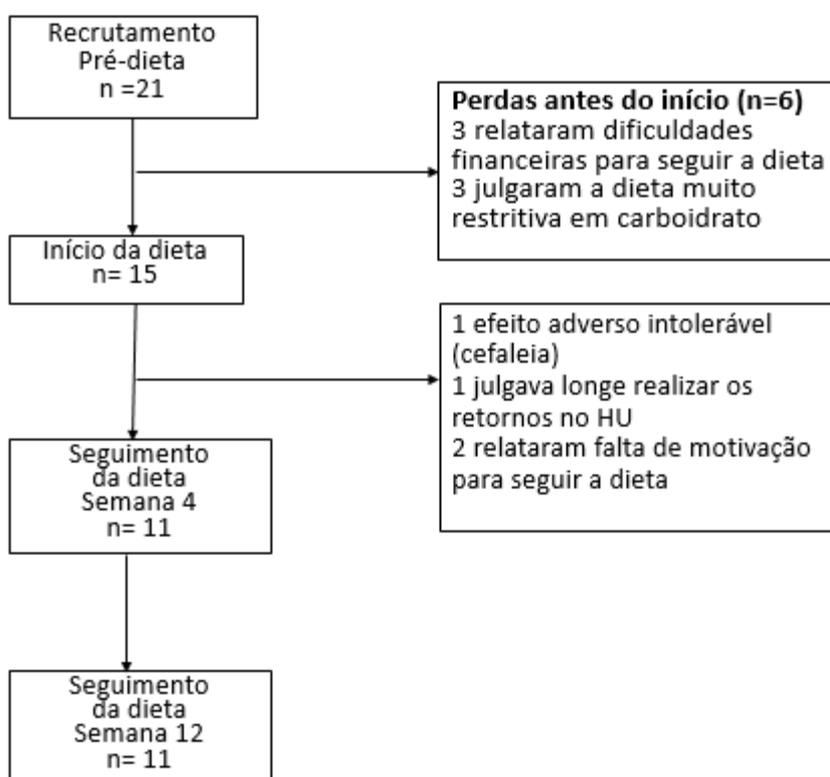


Figura 3. Fluxograma de recrutamento de participantes com epilepsias farmacorresistentes entre dezembro de 2017 e março de 2020, HU / UFSC, Florianópolis-SC, Brasil. DAM: Dieta Atkins modificada.

No presente estudo foram incluídos um total de 11 pacientes, sendo 7 do sexo masculino e 4 do sexo feminino, por se tratar de pacientes FR, todos encontravam-se polimedicados e seguiram a DAM por pelo menos 3 meses. Os efeitos adversos relatados foram cefaleia e emagrecimento, ambos relatados por dois pacientes, um paciente relatou ter apresentado astenia, conforme demonstrado na Figura 3.

Na tabela 2 apresentamos as características clínicas e demográficas dos pacientes no início do estudo.

Tabela 2. Características clínicas e demográficas dos pacientes no início do estudo

Características clínicas e demográficas		Pré-dieta
Farmacos antiepilépticos (FAEs) (mg/mês)	F	602.50 ± 282.04
	M	1539.50 ± 825.54
Idade (anos)	F	33.75 ± 8.96
	M	31.33 ± 9.10
Sexo (Feminino, Masculino)	F	4 (36,36%)
	M	7 (63.63%)
Escolaridade (anos)	F	14.50 ± 1.73
	M	10.50 ± 1.97
Frequência do número de crises/mês (focais)	F	13.34±0.58
	M	25.31±7.12
Frequência do número de crises/mês (bilaterais)	F	10.58±4.52
	M	3.61±1.63

Valores expressos em média (m) ± erro padrão da média (EP). N = 7 pacientes do sexo masculino e 4 do sexo feminino. F: feminino; M: masculino.

Os resultados referentes às reduções do número de crises encontram-se na tabela 3. Encontrou-se redução significativa ($p < 0.001$) para crises focais tanto no sexo masculino quanto no sexo feminino, e apesar das crises bilaterais também apresentarem redução no número total do momento pré dieta para 4 semanas em ambos os sexos, ela não foi significativa ao longo do tempo.

Tabela 3. Número de crises ao longo do tempo.

		Pré-dieta	Semana 4	Semana 12	p
Crises focais	F	13.34±0.58	3.83±0.21 ^a	0,00 ^{a, b}	< 0.001
	M	25.31±7.12	5.76±0.86 ^a	15.42±2.20 ^b	< 0.001
Crises bilaterais	F	10.58±4.52	0.25±3.16	0.25±3.16	0.179
	M	3.61±1.63	0.80±0.67	4.17±3.24	0.107

Comparações avaliadas por Equações de Estimativa Generalizadas (GEE), ajustadas por idade e medicamento ao longo do tempo. Valores expressos em média (m) ± erro padrão da média (EP). ^a diferença significativa em relação ao pré dieta ($p < 0,05$). ^b diferença significativa em relação a semana 4 ($p < 0,05$). N = 7 pacientes do sexo masculino e 4 do sexo feminino. F: feminino; M: masculino.

Os resultados de composição corporal estão demonstrados na tabela 4. Dentre os achados que se destacam estão a perda da massa magra no sexo masculino (± 5 Kg), também observada no sexo feminino ($\pm 0,7$ Kg) do tempo pré-dieta em relação a 12 semanas, ambos os sexos apresentaram diferenças significativas ($p < 0.001$). Encontramos redução significativa no IMC ($p < 0.001$) para ambos os sexos ao longo do tempo do momento pré-dieta quando comparado a 12 semanas. Ambos os sexos demonstraram declínio do percentual de gordura significativo ($p < 0.001$) da 4^o semana para a 12^o semana e também quando comparado ao pré-dieta. Ambos os sexos apresentaram redução gradativa e significativa ($p < 0.001$) da CC e CB em todos tempos, ambos marcadores de perda de gordura visceral e de massa magra respectivamente.

Tabela 4. Parâmetros de composição corporal

		Pré-dieta	Semana 4	Semana 12	p
IMC	F	30.64 \pm 0.41	31.32 \pm 0.99	28.28 \pm 0.51 ^a	0.001
(Kg)/ (Altura(m))²	M	23.26 \pm 0.36	22.98 \pm 0.16	20.27 \pm 0.13 ^{a, b}	< 0.001
Massa Magra	F	42.81 \pm 0.30	41.27 \pm 0.18	42.11 \pm 0.15 ^b	< 0.001
(Kg)	M	52.76 \pm 1.63	53.16 \pm 1.29	47.12 \pm 0.47 ^{a, b}	< 0.001
Percentual de	F	46.45 \pm 0.57	46.09 \pm 0.18	43.24 \pm 0.52 ^{a, b}	< 0.001
Gordura (%)	M	24.66 \pm 0.67	24.73 \pm 0.52 ^a	21.83 \pm 0.19 ^{a, b}	< 0.001
Circunferência da	F	95.28 \pm 0.46	89.55 \pm 0.24 ^a	88.95 \pm 0.39 ^a	< 0.001
Cintura (cm)	M	87,02 \pm 0.98	71.97 \pm 0.52 ^a	78.20 \pm 3.65 ^a	< 0.001
Circunferência do	F	34.93 \pm 0.38	31.34 \pm 0.27 ^a	30.27 \pm 0.09 ^{a, b}	< 0.001
Braço (cm)	M	29.63 \pm 0.13	27.72 \pm 0.09 ^a	28.035 \pm 0.10 ^{a, b}	< 0.001

Comparações avaliadas por Equações de Estimativa Generalizadas (GEE), ajustadas por idade e medicamento ao longo do tempo. Valores expressos em média (m) \pm erro padrão da média (EP). ^a diferença significativa em relação ao pré dieta ($p < 0,05$). ^b diferença significativa em relação a semana 4 ($p < 0,05$). n = 7 pacientes do sexo masculino e 4 do sexo feminino. F: feminino; M: masculino.

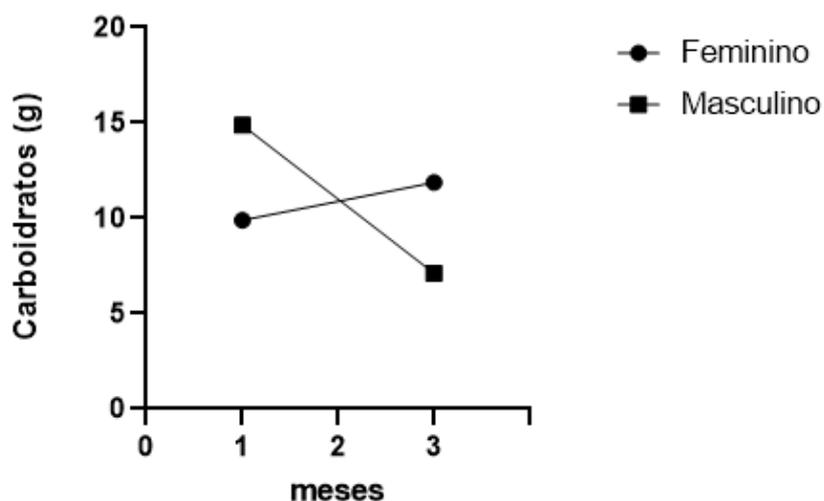
Os resultados das variações do perfil glicídico encontram-se na tabela 5. Dentre os achados significativos destacam-se o aumento do índice HOMA-IR do momento pré dieta para a semana 4 no sexo masculino ($p < 0.001$). Já no sexo feminino houve aumento significativo ($p < 0.004$) nos níveis de glicose do pré-dieta para 4 semanas, retornando aos valores basais na semana 12.

Tabela 5. Marcadores do perfil glicídico ao longo da intervenção da DAM

		Pré dieta	Semana 4	Semana 12	p
HOMA IR	F	3.25±0.41	2.52±0.35	2.83±0.14	0.603
	M	1.23±0.09	1.74±0.24 ^a	1.27±0.16	< 0.001
Hemoglobina Glicada (%)	F	5,25±0.66	5.24±0.04	5.12±0.97	0.611
	M	4.77±0.15	5.19±0.11	4.81±0.07	0.073
Glicose (mg/dl)	F	94.54±1.49	96.22±1.53 ^a	90.10±2.82	0.004
	M	90.97±3.64	86.22±3.25	82.25±2.64	0.236

Comparações avaliadas por Equações de Estimativa Generalizadas (GEE), ajustadas por idade e medicamento ao longo do tempo. Valores expressos em média (m) ± erro padrão da média (EP). ^a diferença significativa em relação ao pré dieta (p <0,05). ^b diferença significativa em relação a semana 4 (p <0,05). n = 7 pacientes do sexo masculino e 4 do sexo feminino. F: feminino; M: masculino.

O consumo de carboidrato ao longo dos 3 meses de dieta está representado na Figura 4. Observa-se que ambos os sexos aderiram ao seguimento da DAM ao longo do tratamento, permanecendo abaixo de 20g de carboidratos/dia. Observou-se uma queda de 47,81% na média do consumo de carboidratos para o sexo masculino do momento 4 semanas para 12 semanas de dieta, e um aumento de 20,02% do consumo de carboidratos do momento 4 semanas para 12 semanas para o sexo feminino, permanecendo ainda dentro do protocolo recomendando da DAM.

Consumo de carboidratos durante a DAM**Figura 4.** Consumo de carboidratos ao longo dos 3 meses da DAM.

Os resultados referentes à qualidade de vida avaliados pela QOLIE-31 encontram-se na tabela 6. Encontrou-se melhora significativa ($p < 0.001$) do escore total ao longo do estudo apenas para o sexo masculino apresentado na tabela 6 e **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Já quando avaliamos as sub-escalas do questionário, identificamos uma redução significativa ($p < 0.001$) apenas na pontuação da sub-escala social do QOLIE-31 para ambos os sexos quando comparados o momento pré-dieta a 12 semanas no sexo masculino e da semana 4 até a semana 12 no sexo feminino.

A preocupação com o aparecimento de novas crises, avaliada na sub-escala crises, elevou-se de forma significativa para ambos os sexos, sexo feminino do pré-dieta a 12 semanas ($p < 0.001$) e no sexo masculino do momento pré-dieta para 4 semanas, de 4 semanas para 12 semanas e também do pré dieta para 12 semanas ($p = 0.006$). Na sub-escala emocional observamos aumento da pontuação para ambos os sexos, porém significativo apenas para o sexo masculino, do momento pré-dieta a 4 semanas. Na sub-escala energia houve aumento da pontuação de maneira significativa ($p < 0.001$) apenas para o sexo masculino, do momento pré-dieta para 4 semanas, de 4 semanas para 12 semanas e também do pré dieta para 12 semanas. O mesmo foi observado na sub-escala relacionada a preocupação com o efeito do medicamento, onde o aumento foi significativo ($p < 0.001$) apenas para o sexo masculino, do momento pré-dieta para 4 semanas, de 4 semanas para 12 semanas e também do pré dieta para 12 semanas. Já na sub-escala que avalia a parte cognitiva ambos os sexos apresentaram melhoras, porém significativas apenas para sexo feminino ($p < 0.001$) de 4 semanas para 12 semanas. O sexo masculino apresentou uma tendência de melhora da sub-escala de cognição ($p=0.051$).

Pontuação do QOLIE-31 após 3 meses de DAM

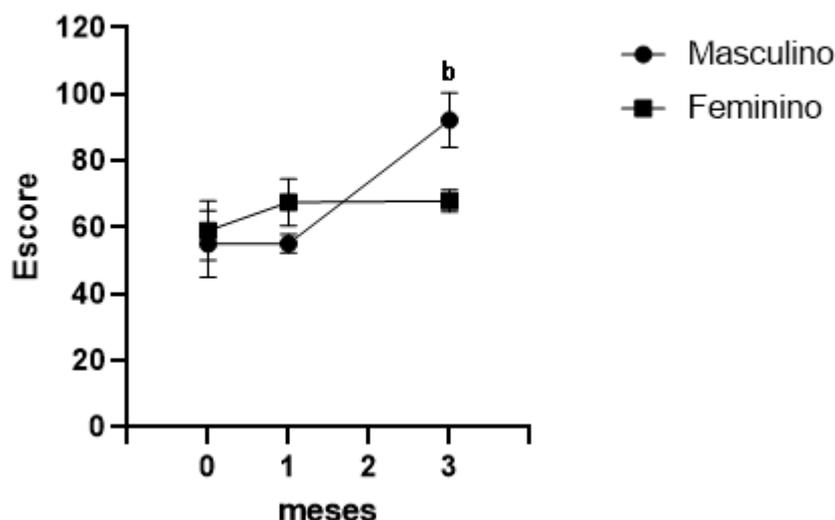


Figura 5. Variação da pontuação do QOLIE-31 em ambos os sexos. Valores expressos em média (m) ± erro padrão da média (EP). ^b diferença significativa em relação a semana 4 (p <0,05). n = 6 participantes sexo masculino e 4 do sexo feminino.

Tabela 6. Pontuação do QOLIE -31 ao longo da intervenção da DAM

		Pré-dieta	Semana 4	Semana 12	p
QOLIE no geral (overall)	F	9.70±0.86	9.02±0.86	12.66±1.39	0.205
	M	7.54±0.86	9.75±0.18 ^a	10.43±0.35 ^a	<0.001
QOLIE crises	F	2.07±0.89	2.66±0.89	3.43±0.25 ^b	<0.001
	M	4.92±0.55	3.59±0.45 ^a	6.49±0.45 ^{a,b}	0.006
QOLIE emocional	F	7.95±1.13	8.47±0.86	10.33±0.79	0.105
	M	15.41±3.47	20.37±4.29 ^a	41.84±10.58	<0.001
QOLIE energia	F	8.92±1.55	8.12±1.26	9.63±0.75	0.490
	M	7.71±0.22	10.89±0.72 ^a	15.30±1.05 ^{a,b}	<0.001
QOLIE medicamento	F	1.56±0.32	1.65±0.19	1.18±0.27	0.499
	M	2.01±0.00	1.11±0.56 ^a	3.55±0.17 ^{a,b}	<0.001
QOLIE social	F	12.57±1.01	12.19±0.29	10.61±0.63 ^b	<0.001
	M	44.43±2.48	16.06±0.97 ^a	33.45±0.63 ^{a,b}	<0.001
QOLIE cognitivo	F	13.01±2.08	15.20±0.73	20.79±2.47 ^b	<0.001
	M	8.29±1.56	6.08±1.54	21.26±5.53	0.051
QOLIE escore total	F	59.02±8.91	67.56±7.02	67.99 ±3.33	0.173
	M	55.06±10.00	55.15±2.84	92.22±8.18 ^b	<0.001

Comparações avaliadas por Equações de Estimativa Generalizadas (GEE), ajustadas por idade e medicamento ao longo do tempo. Valores expressos em média (m) ± erro padrão da média (EP). ^a diferença significativa em relação ao pré dieta (p <0,05). ^b diferença significativa em relação a semana 4 (p <0,05). n = 6 participantes do sexo masculino e 4 do sexo feminino. F: feminino; M: masculino.

Os resultados referentes às variações hormonais encontram-se na tabela 7 e nas figuras 6, 7 e 8. Podemos observar uma redução significativa no FSH ($p = 0.006$), progesterona ($p < 0.001$) e estradiol ($p < 0.001$) do momento pré-dieta para a 12 semanas para o sexo feminino. E uma redução significativa ($p < 0.001$) de LH de 4 semanas para 12 semanas. Ainda no sexo feminino foi observado um aumento significativo ($p < 0.001$) da semana 4 para 12 no cortisol e de testosterona ($p < 0.001$) do momento pré-dieta para 4 semanas e de 4 semanas para 12 semanas. Já os hormônios SDHEA, insulina, IGF, prolactina, TSH e androstenediona se mantiveram sem oscilações estatisticamente significativas ao longo do tempo no sexo feminino. E para IGF-1 ainda que não significativo, o mesmo apresentou elevação nos valores entre o tempo 4 semanas para 12 semanas.

Já o sexo masculino não apresentou nenhuma mudança significativa nos níveis hormonais ao longo do tempo para cortisol, insulina, IGF-1, FSH, LH, DHEA, estradiol, testosterona e androstenediona. Enquanto isso prolactina e TSH apresentaram mudanças significativas ao longo do tempo. Prolactina sofreu mudança significativa ($p = 0.041$), reduzindo em relação aos valores pré-dieta para 4 semanas e TSH reduziu significativamente ($p < 0.001$) dos valores pré-dieta para 4 e 12 semanas, representados na Figura 8.

Tabela 7. Marcadores hormonais ao longo da intervenção da DAM

		Pré-dieta	Semana 4	Semana 12	p
Cortisol	F	12.17±1.37	12.35±0.46	20.41±2.30 ^b	<0.001
	M	10.67±1.43	10.33±0.64	11.89±1.18	0.500
FSH	F	7.67±2.45	7.84±1.64	1.57±1.72 ^a	0.006
	M	2.04±1.50	4.79±1.11	18.62±9.76	0.131
LH	F	11.46±0.83	13.80±0.54	9.81±0.83 ^b	<0.001
	M	12.66±6.56	3.33±0.36	6.43±1.69	0.136
DHEA	F	93.71±17.54	87.69±11.53	132.28±88.10	0.320
	M	190.51±65.51	157.47±32.68	212.50±35.47	0.510
Estradiol	F	97.50±14.39	43.23±10.14	16.84±2.75 ^a	<0.001
	M	26.61±5.38	30.33±11.42	23.35±2.01	0.788
Testosterona	F	49.91±1.30	52.12±1.28 ^a	88.56±9.39 ^{a, b}	<0.001
	M	377.43±112.11	490±82.53	349.58±118.78	0.693
Androstenediona	F	2.14±0.09	1.07±0.00 ^a	1.52±0.07 ^{a, b}	<0.001
	M	1.34±0.22	1.26±0.268	1.94±0.17	0.091
Prolactina	F	7.18±0.66	7.28±0.64	4.24±1.53	0.370
	M	12.15±3.64	6.65±1.62 ^a	12.35±2.08	0.041
Progesterona	F	79.95±44.99	6.57±0.00	3.35±9.47 ^a	<0.001
	M	120.10±7.05	96.67±2.95 ^a	119.80±10.15	0.039
TSH	F	2.02±0.25	2.34±0.00	2.14±0.00	0.217
	M	5.18±0.36	1.67±0.25 ^a	1.62±0.17 ^a	<0.001
Insulina	F	14.06±1.62	10.96±1.66	13.67±1.00	0.619
	M	11.98±5.44	8.14±0.95	6.20±0.71	0.391

IGF 1	F	156.40±17.68	155.74±12.20	208.23±38.67	0.399
	M	141.85±25.49	151.95±26.46	147.57±21.29	0.964

Comparações avaliadas por Equações de Estimativa Generalizadas (GEE), ajustadas por idade e medicamento ao longo do tempo. Valores expressos em média (m) ± erro padrão da média (EP). ^a diferença significativa em relação ao pré dieta (p <0,05). ^b diferença significativa em relação a semana 4 (p <0,05). n = 7 participantes sexo masculino e 4 sexo feminino. F: feminino; M: masculino.

As figuras 6,7 e 8 mostram em forma de gráfico, as variações hormonais que apresentaram mudanças significativas (p <0,05) ao longo dos 3 meses de DAM para o sexo feminino e masculino.

Variação hormonal após 3 meses de intervenção DAM sexo feminino

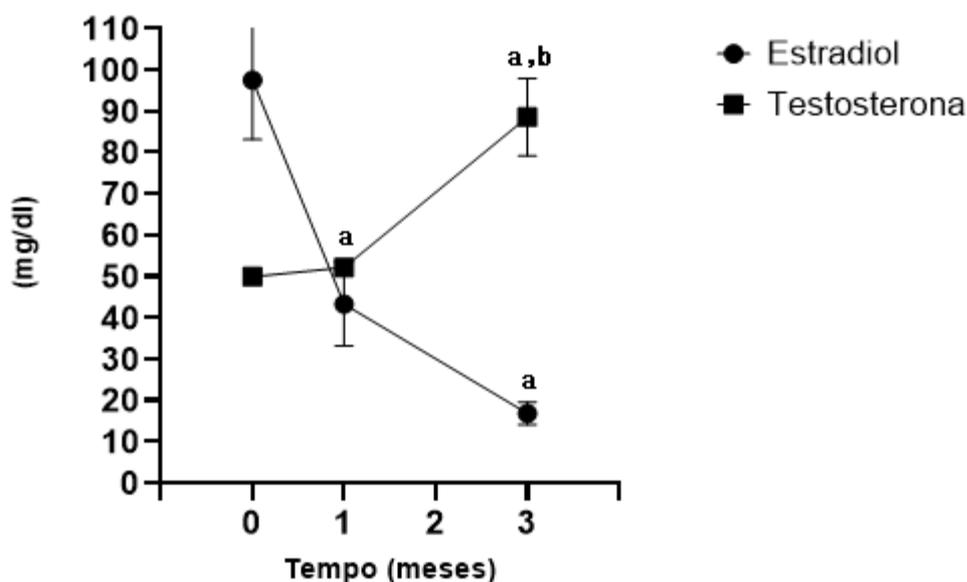


Figura 6. Variação hormonal após 3 meses de intervenção da DAM no sexo feminino. Valores expressos em média (m) ± erro padrão da média (EP). ^a diferença significativa em relação ao pré dieta (p <0,05). ^b diferença significativa em relação a semana 4 (p <0,05). n = 4 participantes do sexo feminino.

Varição hormonal após 3 meses de intervenção DAM sexo feminino

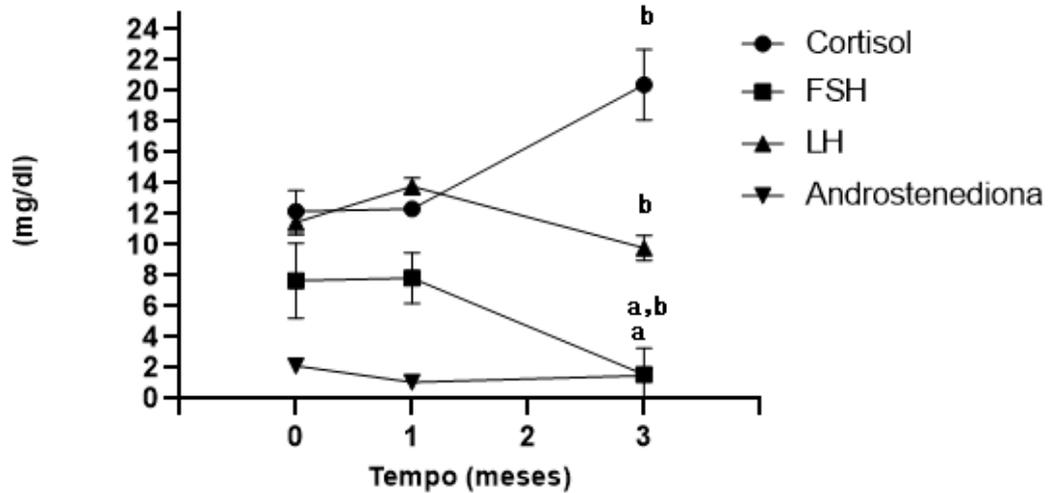


Figura 7. Variação hormonal após 3 meses de intervenção da DAM no sexo feminino. Valores expressos em média (m) \pm erro padrão da média (EP). ^a diferença significativa em relação ao pré dieta ($p < 0,05$). ^b diferença significativa em relação a semana 4 ($p < 0,05$). $n = 4$ participantes do sexo feminino.

Varição hormonal após 3 meses de intervenção DAM sexo masculino

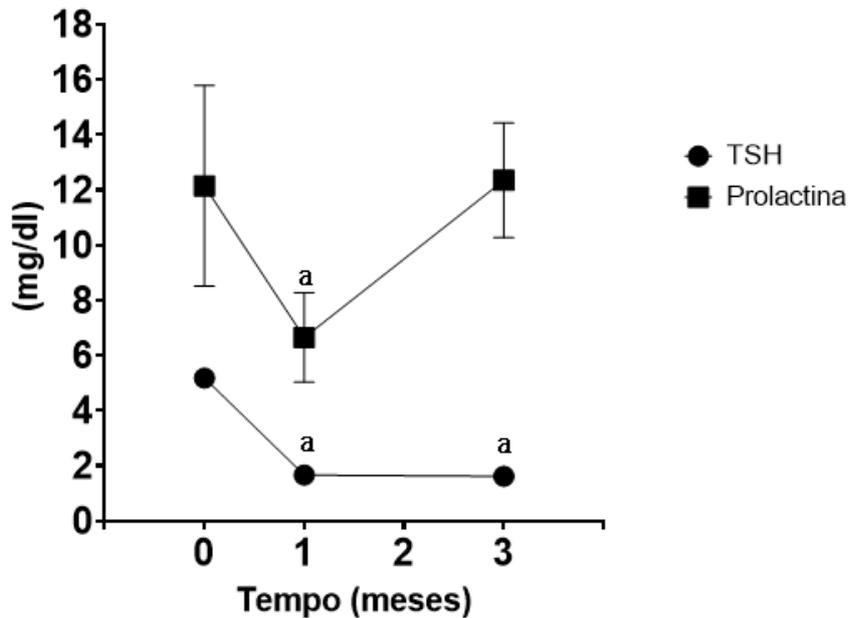


Figura 8. Variação hormonal após 3 meses de intervenção da DAM no sexo masculino. Valores expressos em média (m) \pm erro padrão da média (EP). ^a diferença significativa em relação ao pré dieta ($p < 0,05$). $n = 7$ participantes do sexo masculino.

5 DISCUSSÃO

A adesão ao tratamento é a principal dificuldade enfrentada por pacientes com epilepsia FR submetidos a DC. Esta dificuldade foi observada em nossos pacientes, mesmo utilizando um protocolo de dieta como a DAM, que é reduzida em carboidratos, no entanto sua palatabilidade é melhor do que as DC clássica, pela maior permissão do consumo de proteínas (KOSSOFF, E. H. & DORWARD, J. L., 2008). Além disso, a população adulta, alvo deste estudo, apresenta maior livre arbítrio para escolher e eventualmente preparar seus próprios alimentos. Dessa forma, é comum observamos desistência do protocolo por parte de pacientes (LIU et al., 2018). Dos 21 pacientes que iniciaram nosso protocolo, 10 desistiram. Este dado também coincide com outros estudos. Dos 47 pacientes recrutados para o protocolo de DC de Mosek et al (2009), 18 (38%) desistiram de participar por não admitirem uma mudança tão brusca em sua dieta.

Os eventos adversos provocados pela dieta encontrados em nosso estudo foram leves e semelhantes aos encontrados em outros trabalhos (COPPOLA et al., 2002. KVERNELAND et al. 2015; MOSEK et al. 2009; ROHEL et al., 2019). Os mais diagnosticados foram cefaleia, astenia, constipação e emagrecimento. O emagrecimento foi visto de maneira positiva e trouxe satisfação para os pacientes.

Em nosso estudo 63,63% (7 de 11) dos pacientes tiveram redução de mais de 50% na sua frequência mensal de crises no primeiro mês da DC, e 18% (2 de 11) pacientes se tornaram livre de crises (*seizure free*) em 3 meses. Este achado está de acordo com estudos anteriores em populações adultas. Uma revisão sistemática realizada por Liu et al (2018) incluiu 16 artigos, 209 pacientes adultos com epilepsia FR que seguiram protocolos de DC, mostrou que a DC foi eficaz para epilepsia com 13% dos pacientes se tornando livre de convulsões, 53% apresentaram uma redução de convulsões, e 27% tiveram uma redução de menos de 50%. Sirven et al (1999), obtiveram 8 de 11 pacientes responsivos à dieta com redução de 50% de sua frequência usual de crises. Já no estudo de Kverneland et al. (2015) em pacientes com epilepsias generalizadas genéticas, apenas 4 de 13 pacientes apresentaram este resultado. Mosek et al (2009), também acompanharam um pequeno número de pacientes com epilepsia FR e apenas 2 de 9 pacientes obtiveram eficácia clínica.

Para dados de composição corporal, é esperado que a dieta cetogênica mesmo quando não aplicada com o intuito de induzir perda de peso, promova alterações iniciais no peso dos pacientes (CARRETTE E. et al 2008; ROHEL et al., 2019). O metabolismo ativado no estado do jejum, pela carência de energia, é semelhante na DC (KOSSOFF et al., 2004) espera-se que as vias metabólicas ativadas durante o protocolo da DC induzam a lipólise e a perda de

peso nos pacientes. Uma destas vias é a via da proteína cinase ativada por AMP (AMPK), que é um importante sensor de energia responsável pela manutenção da homeostase da energia celular (HARDIE, 2011).

Quando a energia celular é esgotada por estresse, fome, jejum, hipóxia ou outros mecanismos como a dieta cetogênica, AMPK é ativada em resposta a um aumento no AMP intracelular (VIOLLET et al., 2009). AMPK regula positivamente as atividades energéticas (RUDERMAN et al., 2010)..

O sexo masculino apresentou maiores valores de massa magra ao início do estudo, de forma natural, em virtude dos elevados valores dos hormônios andrógenos. Proporcionalmente era esperado que sua queda fosse mais significativa nas primeiras adaptações da dieta cetogênica. Apesar dos valores hormonais de testosterona não terem oscilado ao longo do estudo, o que poderia contribuir com a preservação da massa magra, as dietas que estimulam a via da AMPK também inibem vias anabólicas (RUDERMAN et al., 2010), como a via da Proteína Alvo do Complexo 1 da Rapamicina em Mamíferos (mTOR) (KIM DH et al 2002), e estimula as vias catabólicas produtoras de energia, como a oxidação de ácidos graxos e glicose para restaurar a homeostase da energia celular. O que pode explicar a diminuição da massa magra encontrada nos nossos pacientes, ± 5 Kg no sexo masculino e $\pm 0,7$ Kg no sexo feminino.

Em relação a redução das crises e o perfil glicídico houve uma redução da glicemia do tempo pré-dieta para 12 semanas em ambos os sexos (4mg/dL no sexo feminino e 8 mg/dL no sexo masculino). Sabe-se que taxas de glicose elevadas podem aumentar a excitabilidade neuronal (D'ANDREA MEIRA, I. et al., 2019). É esperado que durante manipulações dietéticas que levam a uma redução da glicose, como na DC (ELIA et al., 2017), haja uma diminuição do numero de crises, já que a medida que as taxas de glicose caem, observamos maiores taxas de produção de corpos cetônicos, que podem apresentar efeitos contraregulatórios das crises epiléticas, atuando na neurotransmissão gabaérgicas e glutamatérgicas (JUGE et al, 2010; YUDKOFF et al., 2001; RHO, 2017). No presente estudo a diminuição das crises focais foi observada de maneira estatisticamente significativa em ambos os sexos.

Paoli et al (2013) e Cahill (2003) demonstraram que taxas de glicose em dietas normais variam de 90 a 120 mg/dl, enquanto na DC as médias são menores, entre 65 – 80 mg/dl. As médias no nosso estudo de glicose foram pré-dieta 94.54 para o sexo feminino e 90,97 para o sexo masculino, e ao final do estudo 90,10 para o sexo feminino e 82.25 para o sexo masculino. O sexo masculino encontrou-se mais próximo da média sugerida por Paoli et al

(2013) e Cahill (2003), possivelmente pelas oscilações no consumo de carboidratos demonstradas entre os sexos na Figura 4.

O índice HOMA-IR se baseia na relação de retroalimentação que existe entre produção hepática de glicose e produção de insulina pelas células beta para a manutenção da homeostase glicêmica no estado de jejum. Níveis elevados de glicose ou insulina sugerem resistência à insulina. Nesse contexto, o índice HOMA-IR expressa a resistência à insulina hepática e pressupõe que a resistência à insulina hepática e a periférica são equivalentes (GOMES et al; 2020). HOMA IR apresenta ponto de corte $> 2,71$ para adultos e idosos (GELONEZE et al. 2006; GELONEZE et al., 2009).

No presente estudo encontramos nas mulheres pré-dieta valores do índice HOMA –IR (3.25 ± 0.41) acima do ponto de corte para adultos, e esse índice foi reduzido ao longo dos 3 meses de dieta. Já no sexo masculino foi observado um aumento do momento pré-dieta para o tempo de 4 semanas, e logo após em 12 semanas estes valores retornaram muito próximos do basal e bem abaixo do ponto de corte. No presente estudo níveis maiores de HOMA IR foram encontrados no sexo feminino ao início do estudo em relação aos valores do sexo masculino,.

A hemoglobina glicada (HbA1c) reflete o controle dos níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses. O ponto de corte HbA1c (%) $< 5,7$ para indicativo de normoglicemia (Gomes et al., 2020). No nosso estudo observamos estabilidade ao longo do tempo nos valores de HbA1c para o sexo feminino e pequenas oscilações que não se mostraram significativas para o sexo masculino. Ambos os sexos apresentaram valores abaixo do ponto de corte.

As variações hormonais nos pacientes com epilepsia foram avaliadas no presente estudo por sexo. Embora o sexo masculino e feminino secretem hormônios andrógenos, progesterona e estradiol, os níveis de andrógenos são tipicamente maiores no sexo masculino, enquanto os níveis de estradiol e progesterona são geralmente maiores entre o sexo feminino. No entanto, os níveis de esteróides sexuais, incluindo andrógenos, variam entre as mulheres ciclicamente durante o ciclo menstrual (Frye, C. A., 2006). Na fase folicular, o aumento dos níveis de FSH influencia a maturação dos folículos ovarianos e promove a biossíntese de estradiol. Quando o feedback de estradiol para a hipófise atinge uma concentração crítica no meio do ciclo, inicia o pico de LH, que promove a ovulação (FOLDVARY-SCHAEFER, FALCONE, 2003). A testosterona e a progesterona aumentam antes da ovulação e atingem o pico durante a fase lútea, exceto quando a secreção de FSH é inadequada, o que pode resultar em níveis baixos de andrógenos e progesterona durante a fase lútea (FRYE, 2005).

Hormônios esteroides, incluindo andrógenos, progesterona e estradiol, podem ter efeitos nas convulsões (HARDEN CL et al 2005). Em geral, em estudos em humanos e em modelos

animais, o estradiol apresenta efeitos pró-convulsivantes (BEYENBURG S et al 2001; TERASAWA E. et al 1968), já em níveis baixos e estáveis, o estradiol favorece a formação de andrógenos e da progesterona (FRYE, RHODES, 2005), que normalmente têm efeitos anticonvulsivantes (FRYE, SCALISE, 2000; BEYENBURG et al., 2001; SCHARFMAN & MACLUSKY, 2006).

No geral, a epilepsia catamenial reflete o aumento nas convulsões quando os níveis de andrógenos e progesterona são baixos em relação às concentrações de estradiol (HERZOG et al., 1997). No nosso estudo 2 das 4 pacientes do sexo feminino relataram observar aumento do número de crises próximos da menstruação (dado não mostrado). Herzog et al (1997) também demonstrou que quando os níveis de estradiol estão altos. As mulheres com epilepsia geralmente apresentam um aumento na incidência de convulsões, ao passo que, quando há níveis estáveis e moderados de estradiol, a incidência de convulsões diminui (HERZOG et al., 1997).

Sabe-se que os hormônios esteróides sexuais podem afetar a excitabilidade neuronal: os estrogênios geralmente apresentam efeito excitatório, principalmente via receptores de glutamato; enquanto a progesterona e seus metabólitos (principalmente alopregnanolona) exercem um efeito inibitório por meio de receptores pós-sinápticos de GABA (JOSHI, S., & KAPUR, J., 2018). No presente estudo observamos uma redução significativa de estradiol para o sexo feminino o que pode ter contribuído para o controle de crises.

Ainda as taxas de estradiol podem variar de acordo com o número de fármacos utilizados. Galimberti et al (2009) mostrou que os níveis de estradiol foram menores em mulheres que usaram politerapia de fármacos antiepiléticos, do que aquelas que usaram apenas 1 medicamento. Pode-se sugerir que a redução do estradiol observado possa ter contribuído com a redução de crises para o sexo feminino ao longo dos 3 meses de DC.

Não apenas o efeito do aumento do estradiol, mas também níveis mais baixos de progesterona poderiam aumentar o aparecimento de crises. A progesterona intravenosa administrada durante a primeira semana do ciclo menstrual, diminuiu significativamente a frequência das convulsões (BÄCKSTROM T. et al 1984). Em geral, a atividade convulsiva é menor quando os níveis de progesterona são fisiológicos, altos e estáveis, em comparação com níveis de progesterona baixos. No presente estudo observamos uma redução das taxas de progesterona ao longo dos meses, juntamente com a queda do estradiol, o que pode refletir as influências dos medicamentos utilizados, ser um reflexo nas mudanças do ciclo menstrual e possivelmente uma relação com o número de crises próximo as datas das dosagens sanguíneas nas participantes.

Os andrógenos podem ter efeitos anticonvulsivos entre ambos os sexos. Mulheres com epilepsia catamenial geralmente têm menos crises durante as fases do ciclo menstrual em que os níveis de andrógenos são mais altos (HERZOG et al., 1997). No presente estudo observamos um aumento das taxas de testosterona no sexo feminino quando comparado ao tempo pré dieta e de 4 semanas para 12 semanas. Esse aumento também pode ter contribuído no controle de crises.

Em homens o aumento da testosterona também pode ter benefícios na epilepsia. Pacientes com epilepsia que receberam testanet, um andrógeno sintético, apresentaram uma redução na incidência e gravidade de suas crises (BADALIAN., et al 1991). Notavelmente, a terapia com testosterona é mais eficaz em conjunto com um inibidor da aromatase, que bloqueia a conversão da testosterona no proconvulsivante estradiol e aumenta a formação de andrógenos anticonvulsivantes 5 α -redutase (HERZOG, 1998). Portanto, os andrógenos podem ter efeitos benéficos entre alguns indivíduos com distúrbio convulsivo. Em modelo animal, a administração de andrógenos exógenos a roedores reverteu a vulnerabilidade de convulsão, aumentada pela castração (REDDY DS, 2004). No entanto, no presente estudo não observamos mudanças estatisticamente significativa nos níveis hormonais de testosterona ao longo do tempo nos pacientes do sexo masculino.

Sabe-se que distúrbios do sistema reprodutivo e endócrino são associados à epilepsia desde 1950 (GASTAUT, COLLOMB, 1954), e a prevalência de distúrbios endócrinos reprodutivos e disfunção sexual é significativamente maior em homens com epilepsia do que na população em geral, em virtude da doença de base e também do uso de FAE (HAMED et al., 2015, NIKOOBAKHT et al., 2007). Esperava-se por tais motivos encontrar alterações hormonais mais intensas no sexo masculino ao longo de 3 meses da DC. Porém no sexo masculino não foi observada mudanças estatística para os valores cortisol, insulina, IGF-1, FSH, LH, DHEA, estradiol, e androstenediona. Para nossa surpresa, apenas TSH e prolactina apresentaram diferenças estatísticas significantes ao longo do tempo.

Prolactina sofreu mudança significativa em relação dos valores pré-dieta para 4 semanas mês e TSH dos valores pré-dieta para 4 semanas e 12 semanas. A associação negativa entre os níveis de prolactina e as funções hormonais sexuais no sexo masculino já é aceito na literatura. (CORONA et al., 2013). Baixos níveis de testosterona estão associados a maiores níveis de prolactina, bem como impotência sexual e redução do número de espermatozoides (WU et al., 2010). No presente estudo encontramos um aumento não significativo dos níveis de testosterona quando os níveis de prolactina caíram (4 semanas de DAM) de maneira

estatisticamente significativa. Bem como um aumento da mesma quando os níveis de testosterona apresentaram uma leve queda (12 semanas de DAM) nos pacientes com epilepsia.

Já para as alterações dos valores reduzidos de TSH ao longo do tempo encontradas no presente estudo, deve-se levar em consideração a influência dos FAEs na função tireoidiana em pacientes com epilepsia. Esse relato é bem reconhecido na literatura (VAINIONPAA et al., 2004; MIKATI et al., 2007). Os fatores de risco para hipotireoidismo subclínico são idade jovem, politerapia com mais de um FAE e duração da terapia de 6 a 24 meses (MIKATI MA et al 2007).

No presente estudo o uso dos FAE poderia ser uma das causas dessa mudança. Estudo recente demonstrou efeitos da carbamazepina, oxcarbazepina e valproato nas concentrações séricas de hormônio tireoidiano (VERROTTI et al., 2009). As alterações relatadas nos níveis de hormônio tireoidiano são considerados restaurados após a retirada da medicação antiepilética (LUEF & RAUCHENZAUNER, 2009). Outra possibilidade, apesar de poucos estudos que investigaram os efeitos da DC na função da tireoidiana (VOLEK et al., 2002), é que a DC possa interferir nos valores totais de TSH (IACOVIDES S. e MEIRING, 2018). Resultados ainda inconclusivos sobre o mecanismo pelo qual a DC pode intervir nesse hormônio. Uma das hipóteses associadas a mudanças nos valores hormonais da tireoide foi após o seguimento de dietas restritivas de CHO, resultados esses inicialmente apresentados por Mathieson et al (1986).

Galimberti, C.A et al (2005) demonstraram em seus resultados a relação entre a gravidade da epilepsia, aumento do cortisol e diminuição dos níveis de DHEAS. Essas alterações foram mais relevantes em pacientes com crises epiléticas mais frequentes até a diária. Enquanto que Gallagher et al (1987) demonstraram que, em humanos, as convulsões espontâneas e temporais induzidas pela estimulação profunda com eletrodos aumentaram os níveis de ACTH e cortisol e também suas taxas de secreção.

As crises bilaterais não foram zeradas do mes 1 para o 3 no sexo feminino e o n da amostra do sexo feminino é pequeno, o que pode justificar o aumento de cortisol neste grupo. Sabe-se também que o uso da carbamazepina aumenta o cortisol livre de urina 24 horas e o cortisol plasmático noturno (PERINI GI et al 1992). Como esse é um medicamento utilizado pelo sexo feminino do presente estudo, variações nas dosagens e hora de ingestão do mesmo também podem justificar as oscilações deste hormônio.

Já nas variações hormonais de IGF-1 e insulina, esperava-se que em virtude da DC mimetizar o jejum, e reduzir as taxas de glicoses, que fosse observado uma redução do perfil hormonal da insulina e IGF-1. Paoli et al (2013) e Cahill (2003) demonstraram que as taxas

de insulina em dieta normal (sem cortes de carboidratos ou restrição calórica) oscilou de 6 a 23 mU/l enquanto em DC a amplitude de variação foi menor, de 6.6 – 9.4 mU/l tanto no sexo feminino quanto no sexo masculino.

Em nosso estudo observamos uma média de 11.98 mU/l inicialmente para o sexo masculino, chegando em 12 semanas com 6.30 mU/l (limite mínimo observado pelos autores Paoli et al (2013) e Cahill (2003)), enquanto que para o sexo feminino houve maiores reduções das média de insulina do pré dieta (14.06 mU/l) para o primeiro mês de DC (10.96 mU/l), porém em 12 semanas os níveis ficaram mais altos (13.67 mU/l) do que o indicado pela literatura de Paoli (2013) e Cahil (2003), indicando variações do consumo de carboidratos entre os sexos. No presente estudo observamos uma queda de 47,81% na média do consumo de carboidratos para o sexo masculino do momento 4 semanas para 12 semanas de dieta, e um aumento de 20,02% do consumo de carboidratos do momento 4 semanas para 12 semanas para o sexo feminino, podendo justificar essas variações de insulina entre os sexos observadas no presente estudo.

Os níveis de IGF-1 mantiveram-se estáveis acompanhando a evolução da insulina no sexo masculino, no entanto no sexo feminino observou-se um aumento não significativo, o mesmo foi acompanhando do aumento da insulina também em 12 semanas, conforme relatado anteriormente. O IGF-1 pode ser um importante regulador de sobrevivência celular, por amenizar apoptose (SINGLETON et al., 1996), um exemplo importante é um estudo onde a injeção intraventricular de IGF-1 reduziu apoptose em neurônios do hipocampo (GUAN et al., 2000). O IGF-1, é produzido principalmente por fígado, tem funções importantes na diferenciação, proliferação e maturação das células cerebrais (VICARIO-ABEJÓN et al., 2003).

As quantidades de IGF-1 são reguladas principalmente pelo hormônio do crescimento sérico (GH) e sabe-se que o mesmo diminui durante quadro de inflamação (SONNTAG et al., 2005). Sua pequena amplitude de oscilação ao longo dos meses no nosso estudo pode corroborar com o controle de crises, sendo positivo níveis basais dentro dos limiares aceitáveis, pois níveis supra fisiológicos poderiam aumentar a excitabilidade neuronal, e níveis muito baixos podem impedir o efeito neuroprotetor.

Ao realizar o questionário de avaliação da qualidade de vida, pessoas com epilepsia apresentam escores significativamente mais baixos. Pacientes com epilepsia normalmente tem pouca autonomia para gerenciar suas atividades e percepção de maior preocupação em termos de emprego e casamento em comparação com aqueles não possuem epilepsia (LIM et al 2009). Há evidências de que o controle pouco eficaz das crises, idade mais precoce de início

das crises, efeitos adversos dos FAE e transtorno de humor comórbido podem levar à diminuição da QV no paciente com epilepsia (LORING et al., 2004; PAULI et al., 2017).

No presente estudo foi possível observar que após 3 meses de DC, houve um aumento na qualidade de vida dos pacientes. A melhora cognitiva referida por alguns, aliada à redução das crises fez com que muitos pacientes obtivessem aumento no escore da escala do QOLIE-31. Os 10 pacientes avaliados na fase pré-dieta apresentavam uma média de $59,02 \pm 8,91$ / $55,06 \pm 10,00$ de escore de qualidade de vida para o sexo feminino e masculino respectivamente. Já na semana 12 de DC, este escore encontrava-se com uma média de $67,99 \pm 3,33$ / $92,22 \pm 8,18$ para o sexo feminino e masculino respectivamente.

Os escores do nosso estudo são maiores do que os encontrados no estudo de Mosek et al (2009), onde o escore basal de qualidade de vida era mais baixo, média de 42 ± 17 e após 8 semanas no protocolo de DC os pacientes atingiram uma média de 51 ± 22 . Assim como no estudo de Mosek et al. (2009); Wu et al., (2018), Rohel et al., (2019) e Kverneland et al., (2015), nossos pacientes também referiram maior senso de alerta e concentração. Há também o relato de melhora na expressão verbal, melhor capacidade de leitura e maior disposição para atividades ocupacionais e de vida diária. Embora a escala QOLIE-31 seja validada e adaptada culturalmente, diferenças culturais podem justificar a diferença entre nossos resultados e de outras populações.

Sabe-se que a DC também exerce benefícios na cognição, principalmente em indivíduos adultos. A melhoria da atenção é conhecida como efeito da aplicação da dieta cetogênica (HALLBOOK et al., 2007; KOSSOFF et al., 2004; KINSMAN et al., 1992). No presente estudo as maiores variações foram na escala, QOLIE cognição, para o sexo feminino saindo de $13,01 \pm 2,08$ no momento pré-dieta e finalizando 12 semanas com $20,79 \pm 2,47$, e no sexo masculino de $8,29 \pm 1,56$ no momento pré-dieta para $21,26 \pm 5,53$ após 12 semanas. Melhoras cognitivas também foram observadas em outros estudos com DC em pacientes com epilepsia FR (DRESSLER et al., 2010; WEBER et al., 2009; WU et al., 2016).

Dos 7 escores que compõem o QOLIE 31, 6 apresentaram aumento do tempo pré-dieta para 12 semanas de DC. Apenas 1, QOLIE social, que apresentou pontuação reduzida quando comparado o momento pré-dieta com 12 semanas seguimento da DC. Porém a redução do mesmo não foi capaz de influenciar o aumento do escore total de QOLIE-31 dos pacientes do presente estudo, estando de acordo com os achados da literatura que corrobora que a aplicação da DC melhora a qualidade de vida nos pacientes com epilepsia. A qualidade de vida das pessoas com epilepsia pode ser prejudicada pelo medo e vergonha das crises, diminuição da autoconfiança e dificuldades de interação social, (DEVINSKY; PENRY, 1993). O protocolo

de DC claramente melhorou os escores de qualidade de vida nos pacientes com epilepsia refratária, o que vemos como um resultado importante, considerando a relevância destes aspectos no contexto da doença.

6 CONCLUSÃO

A DC foi eficaz na redução das crises, mesmo com os efeitos adversos relatados pelos pacientes e considerando a difícil adesão dos pacientes ao protocolo. A DC mostrou um aumento na qualidade de vida dos pacientes do sexo masculino em seguimento do protocolo dietético, com valores mais representativos ao longo das 12 semanas nos escores de cognição em ambos os sexos. As mudanças hormonais mostraram-se significativas ao longo do tempo para prolactina e TSH no sexo masculino e FSH, LH progesterona, estradiol, testosterona e cortisol para o sexo feminino o que pode ter corroborado para o controle das crises.

O aumento na dosagem de alguns hormônios pode representar oscilações do ciclo menstrual, reforçando a importância do manejo e controle das datas do período menstrual das pacientes acompanhadas. Isso corroborará para a melhor compreensão dos efeitos pró e anti-convulsivos já citados na literatura do estradiol e progesterona, bem como para compreensão do aparecimento de crises próximo ao período menstrual.

Já para o sexo masculino, a variação não significativa da testosterona após aplicação da DAM pode ser considerada positiva no contexto da epilepsia, já que seus níveis não oscilaram após 3 meses de intervenção dietética, porém estudos com maior tempo de duração precisam ser realizados para melhor compreensão se os diferentes protocolos de DC alteram ou não o perfil hormonal em ambos os sexos, além dos efeitos já conhecidos da doença de base e dos efeitos dos FAEs já descritos na literatura.

7 PERSPECTIVAS

Nos últimos 10 anos diversos autores vêm comprovando que a DC clássica, bem como o protocolo da DAM, melhora a qualidade de vida dos pacientes com epilepsia, sendo um dos tópicos desta escala a melhora cognitiva. No presente estudo o aumento da cognição em pacientes com epilepsia, foi preponderante para a contribuição do escore total de QOLIE-31. Nossos achados corroboram com essa constatação e será de extrema importância compreender quais mecanismos envolvem a melhora cognitiva nesta população.

Dois processos são conhecidos por estarem intimamente envolvidos com a memória e aprendizado. O primeiro é conhecido por uma potenciação duradoura da transmissão sináptica, também chamado de potenciação de longo prazo ou potenciação de longa duração (Long Term Potentiation ou LTP, em inglês); o segundo conhecido como depressão de longa duração (Long Term Depression, em inglês) (COLLINGRIDGE GL, 2010, MAYFORD M, 2012). De todas as neurotrofinas, o BDNF é de longe o melhor caracterizado por seu papel na regulação do LTP hipocampal, a mesma ocorre nas sinapses dos neurônios piramidais localizados nas áreas CA3 e CA1 do hipocampo (YOSHII A, 2010), área comumente reconhecida pela capacidade cognitiva e de elevada plasticidade neuronal em modelos em humanos e animais.

Até o presente momento nenhuma pesquisa existente mostrou as mudanças que ocorrem nessa neurotrofina (BDNF) ao longo da aplicação de um protocolo dietético de DC em pacientes com epilepsia FR e a melhora cognitiva. Pretendemos na continuidade da nossa pesquisa com pacientes epiléticos conseguir aprofundar quais os mecanismos de plasticidade envolvem a melhora cognitiva observados no presente estudo e projeto e demais estudos citados no presente trabalho.

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresenta algumas limitações conhecidas pelos autores e coordenadores do presente trabalho. Por ser um protocolo de DC, sabemos que alguns pacientes apresentam dificuldades em seguir o protocolo, sejam elas monotonia alimentar, custo elevado dos alimentos, bem como a dependência de um cuidador, aspectos que podem influenciar na permanência do tratamento durante o tempo necessário até que se possa avaliar a eficácia da dieta e a redução de crises, mesmo sendo um dos protocolos mais brandos de DC.

O controle das crises é feito de forma de auto relato geralmente dependente de cuidadores, e também durante o período do sono onde as crises raramente são relatadas. Falta de assertividade na dosagem da cetose pela ausência do instrumento de medição próprio para o método oferecido pelo SUS e pela limitação financeira que os pacientes apresentaram em adquirir o equipamento.

As oscilações ao longo do tempo do presente estudo para o sexo feminino para FSH, LH, progesterona e prolactina podem também refletir as mudanças do ciclo menstrual, sendo de extrema importância acompanhar em qual período do ciclo ocorrem as coletas sanguíneas.

A amostra não probabilística em virtude do diagnóstico e do protocolo a ser seguido exigir rigor no critério de seleção e participação do mesmo. E ainda as perdas de seguimento pelas dificuldades já apresentadas e efeitos colaterais do protocolo dietoterápico, dificultando a adesão por parte dos pacientes.

9 REFERÊNCIAS

ALTAF SAADI, M.D et al. Quality of life in epilepsy—31 inventory (QOLIE-31) scores: A global comparison. **Epilepsy & Behavior** 65 (2016) 13–17

ASADI-POOYA AA, Nikseresht A, Yaghoubi E, Nei M (2012) Physical injuries in patients with epilepsy and their associated risk factors. **Seizure** 21:165–168

BÄCKSTROM T, Zetterlund B, Blom S, Romano M. Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. **Acta Neurol. Scand.** 69, 240–248 (1984).

BÄCKSTRÖM T. 1976; Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. **Acta Neurol Scand.** 54:321–347.

BADALIAN LO, Temin PA, Mukhin K. Effect of testinate in the treatment of epilepsy in men. **ZH Nevropatol. Psikhiatr. Im. SS Korsakova** 91, 44–47 (1991).

BAULIEU EE, Robel P, Schumacher M. Neurosteroids: beginning of the story. **Int. Rev. Neurobiol.** 46, 1–32 (2001).

BEYENBURG S, Stoffel-Wagner B, Bauer J, Watzka M, Blumcke I, Bidlingmaier F, Elger CE. (2001) Neuroactive steroids and seizure susceptibility. **Epilepsy Res** 44:141–153.

BLISS SP, Navratil AM, Xie J, Roberson MS(2010) GnRH signaling, the gonadotropin and endocrine control of fertility. **Front Neuroendocrinol** 31(3):322–340

BRODIE MJ, BARRY SJ, BAMAGOUS GA, NORRIE JD, KWAN P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. **Neurology** 2012; 78 : 1548-54. BULLINGER M, Steinbüchel N. Quality of life: measurement of outcome. In: Pfäfflin M, Fraser RT, Thorbecke R, Specht V, Wolf P, editos. *Comprehensive Care for People with Epilepsy*. London: John Libbey Ltd., 2001:277-91.

CAHILL Jr GF. Fuel metabolism in starvation. **Annu Rev Nutr** 2006; 26: 1–22

CAMFIELD C, Camfield P (2015) Injuries from seizures are a serious, persistent problem in childhood onset epilepsy: a population-based study. **Seizure** 27:80–83

CARRETTE, Evelien e colab. A pilot trial with modified Atkins' diet in adult patients with refractory epilepsy. **Clinical neurology and neurosurgery**, v. 110, n. 8, p. 797–803, Set 2008.

CERVENKA MC, HENRY BJ, FELTON EA, PATTON K, KOSSOFF EH. Establishing an adult epilepsy diet center: experience, efficacy and challenges. **Epilepsy Behav.** 2016; 58:61-8

CERVENKA, M. C., TERAQ, N. N., BOSARGE, J. L., HENRY, B. J., KLEES, A. A., MORRISON, P. F., ET AL. (2012). E-mail management of the Modified Atkins Diet for adults with epilepsy is feasible and effective. **Epilepsia** 53, 728–732. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03406.x

CONWAY Y.J.M et al. Accuracy of dietary recall using the USDA five-step multiple-pass method in men: An observational validation study. **Journal of the American Dietetic Association** 104(4):595-603 · April 2004

COPPOLA, Giannennaro e colab. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. **Epilepsy research**, v. 48, n. 3, p. 221–227, Fev 2002.

CORONA G, Rastrelli G, Ricca V, et al. Risk factors associated with primary and secondary reduced libido in male patients with sexual dysfunction. **J Sex Med** 2013;10: 1074–89.

CRAMER JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross-cultural translation of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. **Epilepsia** 1998; 39:81-8.

Cramer JA. Quality of life for people with epilepsy. **Neurol Clin** 1994; 12:1-13.

ÇUBUKÇU, Duygu e GÜZEL, Orkide e ARSLAN, Nur. Effect of Ketogenic Diet on Motor Functions and Daily Living Activities of Children With Multidrug-Resistant Epilepsy: A Prospective Study. **Journal of Child Neurology**, v. 33, n. 11, p. 718–723, 31 Out 2018.

D'ANDREA MEIRA, I., Romão, T. T., Pires do Prado, H. J., Krüger, L. T., Pires, M. E. P., & da Conceição, P. O. (2019). Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. **Frontiers in Neuroscience**, 13. doi:10.3389/fnins.2019.00005

DEVINSKY O, Perry, JK. Quality of life in epilepsy. **Epilepsia** 1993; 34(Suppl. 4):S8-S13.

DRESSLER, Anastasia e colab. Long-term outcome and tolerability of the ketogenic diet in drug-resistant childhood epilepsy — The Austrian experience. **Seizure**, v. 19, p. 404–408, 2010.

EDWARDS HE, McIntyre Burnham W, Ng MM, Asa S, MacLusky NJ. Limbic seizures alter reproductive function in the female rat. **Epilepsia** 1999;40:1370-7.

EDWARDS HE, Epps T, Carlen PL, et al. Progesterone receptors mediate progesterone suppression of epileptiform activity in tetanized hippocampal slices in vitro. **Neuroscience** 2001;101:895–906.

ELIA, M., Klepper, J., Leiendecker, B., and Hartmann, H. (2017). Ketogenic diets in the treatment of epilepsy. **Curr. Pharm. Des.** doi: 10.2174/1381612823666170809101517

ENGEL, J. (2014). Approaches to refractory epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17(5), 12. doi:10.4103/0972-2327.128644epilepsy. **Neurology** 1993;43:1907–10.

ERTEM DH, DIRICAN AC, AYDIN A, BAYBAS S, SÖZMEN V, OZTURK M, ET AL. Exploring psychiatric comorbidities and their effects on quality of life in patients with temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. **Psychiatry Clin Neurosci** 2017;71: 280–8. [Ttps://doi.org/10.1111/pcn.12499](https://doi.org/10.1111/pcn.12499).

EVERETT JW. Pituitary and hypothalamus: perspectives and overview. In: *The Physiology of Reproduction*. Knobil E, Neill JD, (Eds), **Raven Press**, NY, USA 1509–1526 (1994)

FARASAT, Sharifeh e colab. The importance of parental expectations of cognitive improvement for their children with epilepsy prior to starting the ketogenic diet. **Epilepsy & behavior**, v. 8, n. 2, p. 406–410, Mar 2006.

FISHER RS, ACEVEDO C, ARZIMANOGLU A, BOGACZ A, CROSS JH, ELGER CE, ET AL. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia** 2014; 55 : 475-82.

FOLDVARY-SCHAEFER N, Falcone T. Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management. **Neurology**. 61, S2–S15 (2003)

FREEMAN JM, Kelly MT, Freeman JB. (1994) *The epilepsy diet treatment: an introduction to the ketogenic diet*. Demos, New York.

FRYE C, Rhodes M, Walf A, Harney J. 2002; Progesterone reduces pentylenetetrazol-induced ictal activity of wild-type mice but not those deficient in type I 5 α -reductase. **Epilepsia**. 43:14–17

FRYE CA, Rhodes ME. Estrogen-priming can enhance progesterone's antiseizure effects in part by increasing hippocampal levels of allopregnanolone. **Pharmacol. Biochem. Behav.** 81, 907–916 (2005).

FRYE CA, Scalise TJ. 2000; Anti-seizure effects of progesterone and 3 α ,5 α -THP in kainic acid and perforant pathway models of epilepsy. **Psychoneuroendocrinology**. 25:407–420.

FRYE, C. A. (2006). Role of androgens in epilepsy. **Expert Review of Neurotherapeutics**, 6(7), 1061–1075. doi:10.1586/14737175.6.7.1061

GALIMBERTI, C. A., Magri, F., Copello, F., Arbasino, C., Chytiris, S., Casu, M., Murialdo, G. (2009). Changes in sex steroid levels in women with epilepsy on treatment:

Relationship with antiepileptic therapies and seizure frequency. **Epilepsia**, 50, 28–32. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01966.x

GALIMBERTI, C.A., Magri, F., Copello, F., Arbasino, C., Cravello, L., Casu, M., ... Murialdo, G. (2005). Seizure Frequency and Cortisol and Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) Levels in Women with Epilepsy Receiving Antiepileptic Drug Treatment. **Epilepsia**, 46(4), 517–523. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.59704.x

GALLAGHER BB, Flanigin HF, King DW, et al. The effect of electrical stimulation of medial temporal lobe structures in epileptic patients upon ACTH, prolactin, and growth hormone. **Neurology**. 1987;37:299–303

GELONEZE B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Res Clin Pract**. 2006;72(2):219-20.

GELONEZE B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2009;53(2):281-287.

GUAN J, BEILHARZ EJ, SKINNER SJ, WILLIAMS CE, GLUCKMAN PD. Intracerebral transportation and cellular localisation of insulin-like growth factor-1 following central administration to rats with hypoxic-ischemic brain injury. **Brain Res**. 2000;853(2):163–173.

HALLBOOK T, LUNDGREN J, ROSEN I. Ketogenic diet improves sleep quality in children with therapy-resistant epilepsy. **Epilepsia** 2007;48:59–65.

HALLBÖÖK, Tove e LUNDGREN, Johan e ROSÉN, Ingmar. Ketogenic diet improves sleep quality in children with therapy-resistant epilepsy. **Epilepsia**, v. 48, n. 1, p. 59–65, 2007.

HAMED SA, Hermann BP, Moussa EM, et al. Evaluation of penile vascular status in men with epilepsy with erectile dysfunction. **Seizure** 2015;25:40–8.

HAMED SA. Leptin and insulin homeostasis in epilepsy: relation to weight adverse conditions. **Epilepsy Res** 2007;75:1–9.

HARDEN CL, Baker GA, Frye CA, Montouris GD, Pennell PB, Zupanc ML. Epilepsy and ovarian hormones. **Neurology (Suppl.)** 1–16 (2005).

HARDEN CL. Sexual dysfunction in women with epilepsy. *Seizure* 2008;17:131-5.

HARDIE DG. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell functions. **Genes Dev** 2011; 25: 1895–1908.

HELMSTAEDTER C, WITT J-A. Epilepsy and cognition — a bidirectional relationship? *Seizure* 2017;49:83–9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017>

HELLMIS E. Sexual problems in males with epilepsy – an interdisciplinary challenge. *Seizure* 2008;17:136-40.

HERZOG AG, Klein P, Jacobs AR. Testosterone versus testosterone and testolactone in treating reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Neurology* 50, 782–784 (1998).

HERZOG AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia*.38, 1082–1088 (1997).

HERZOG AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43:341–6.

HERZOG AG. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women *Epilepsy Behav* 2003;4:407–13.

HERZOG AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. *Seizure* 2008;17:101-10.

IJFF, Dominique M e colab. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy & behavior*, v. 60, p. 153–157, Jul 2016.

ISOJARVI J. (2008) Disorders of reproduction in patients with epilepsy: antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure* 17:111–119.

JACOBY A. Epilepsy and stigma: an update and critical review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8(4):339–44

JIANG G., et al. Insulin growth factor-1 (IGF-1) enhances hippocampal excitatory and seizure activity through IGF-1 receptor-mediated mechanisms in the epileptic brain. *Clinical Science* (2015) 129, 1047–1060

JOELS M. Steroid hormones and excitability in the mammalian brain. *Front Neuroendocrinol*1997;18:2

JOSHI, S., & KAPUR, J. (2018). Neurosteroid regulation of GABA A receptors: A role in catamenial epilepsy. *Brain Research*. doi:10.1016/j.brainres.2018.02.031

JUGE, N., GRAY, J. A., OMOTE, H., MIYAJI, T., INOUE, T., HARA, C., et al. (2010). Metabolic control of vesicular glutamate transport and release. *Neuron* 68, 99–112. doi: 10.1016/j.neuron.2010.09.002

KINSMAN SL, VINING EP, QUASKEY SA, MELLITS D, FREEMAN JM. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. **Epilepsia** 1992;33:1132–6

KNUT S, Björnaes H, Lossiun MI. Reliability and validity of a Norwegian version of Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-89). *Epilepsia* 2000; 41:91-7.

KOSSOFF EH, AL-MACKI N, CERVENKA MC, 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** 2015; 56:1337-42.

KOSSOFF EH, PYZIK PL, MCGROGAN JR, RUBENSTEIN JE. The impact of early versus late anticonvulsant reduction after ketogenic diet initiation. **Epilepsy Behav** 2004;5:499 –502.

KOSSOFF, E. H., CERVENKA, M. C., HENRY, B. J., HANEY, C. A., AND TURNER, Z. (2013). A decade of the modified atkins diet (2003–2013): results, insights, and future directions. **Epilepsy Behav.** 29, 437–442. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.09.032

KOSSOFF, E. H., ZUPEC-KANIA, B. A., AMARK, P. E., BALLABAN-GIL, K. R., CHRISTINA BERGQVIST, A. G., BLACKFORD, R., ET AL. (2009). Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the internationalketogenic diet study group. **Epilepsia** 50, 304–317. Doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x

KOSSOFF EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EPG. (2008a) A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 49:316–319.

KOSSOFF EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia* 2008;49:Suppl 8:37-41

KRAMER, Uri e colab. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. **Epilepsia**, v. 52, n. 11, p. 1956–1965, Nov 2011.

KVERNELAND, Magnhild e colab. A prospective study of the modified Atkins diet for adults with idiopathic generalized epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, v. 53, p. 197–201, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.10.021>>.

LAMBRECHTS, Daje e colab. Ketogenic diet effects on cognition , mood , and psychosocial adjustment in children. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 127, n. 9, p. 103–108, 2013.

LAMBRECHTS, Danielle A J E e colab. 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.

LI S, Wu J, Wang W, Jacoby A, de Boer H, Sander JW. Stigma and epilepsy: the Chinese perspective. **Epilepsy Behav** 2010;17(2):242–5

LIM YJ, Chan SY, Ko Y. Stigma and health-related quality of life in Asian adults with epilepsy. **Epilepsy Res** 2009;87(2–3):107–19

LIMA, P. A., SAMPAIO, L. P., AND DAMASCENO, N. R. (2014). Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. **Clinics** 69, 699–705. doi: 10.6061/clinics/2014(10)09

LIU F, Day M, Muniz LC, Bitran D, Arias R, Revilla-Sanchez R, Grauer S, Zhang G, Kelley C, Pulito V, Sung A, Mervis RF, Navarra R, Hirst WD, Reinhart PH, Marquis KL, Moss SJ, Pangalos MN, Brandon NJ. 2008; Activation of estrogen receptor- β regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory. **Nat Neurosci**. 11:334–343.

LIU H. et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies **Epilepsia Open**, 3(1):9–17, 2018 doi: 10.1002/epi4.12098

LOHMAN TG. Advances in body composition assessment: current issues in exercises science. **Illinois: Human Kinetic Publisher**, 1992

LOHMAN, T.G., Roche, A.F., Martorell, R., 1988. Anthropometric standardization reference manual. **Human Kinetics Books**, Champaign.

LORING, D.W., Meador, K.J., Lee, G.P., 2004. Determinants of quality of life in epilepsy. **Epilepsy Behav**. 5 (6), 976–980. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.08.019>

LUEF G, Abraham I, Haslinger M, et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy: a comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. **J Neurol** 2002;249:835–41.

LUEF, G., & Rauchenzauner, M. (2009). Epilepsy and hormones: A critical review. **Epilepsy & Behavior**, 15(1), 73–77. doi:10.1016/j.yebeh.2009.02.022

MA Y, Mazumdar M, Memtsoudis SG. Beyond Repeated-Measures Analysis of Variance: Advanced Statistical Methods for the Analysis of Longitudinal Data in Anesthesia Research. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**. 2012;37(1):99-105
10.1097/AAP.0b013e31823ebc74.

MIKATI MA, Tarabay H, Khalil A, Rahi AC, El Banna D, Najjar S. Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. **J Pediatr** 2007;151:178–81.

MORRIS, G. L., & Vanderkolk, C. (2005). Human sexuality, sex hormones, and epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, 7, 22–28. doi:10.1016/j.yebeh.2005.08.028

MORRELL MJ, Sperling MR, Stecker M, Dichter MA. Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiologic sexual arousal. *Neurology* 1994;**44**:243-7.

MOSEK, Amnon e colab. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: a prospective pilot study. *Seizure*, v. 18, n. 1, p. 30–33, Jan 2009. NORDLI, DR e colab. Experience with the ketogenic diet in infants. **Pediatrics**, v. 108, n. 1, p. 129–133, 2001.

MURIALDO G, Galimberti CA, Fonzi S, et al. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. *Epilepsia* 1995;**36**:360–5.

NEPA/UNICAMP. TACO - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. Disponível em: <<http://www.unicamp.br/nepa/taco/>>. Acesso em: 27 abr 2017. NERSTEDT A

NICKELS KATHERINE C. 1, MICHAEL J. ZACCARIELLO1, LORIE D. HAMIWKA2 AND ELAINE C. WIRRELL. Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. Published online 22 Jul 2016. **Nature reviews Neurology**. doi:10.1038/nrneurol.2016.98

NIKOBAKH TM, Motamedim, Orandi A, Meysamie A, Emamzadeh A. Sexual dysfunction in epileptic men. **Urol J** 2007;**4**:111–7.

NONINO-BORGES CB, BUSTAMANTE VCT, RABITO EI, INUZUKA LM, SAKAMOTO AC, MARCHINI JS. Dieta cetogênica no tratamento de epilepsias farmacorresistentes. **Rev Nutr.** 2004;**17**(4):515-21. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000400011>

OBERLANDER JG, Woolley CS. 2016; 17 β -estradiol acutely potentiates glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus through distinct mechanisms in males and females. **J Neurosci.** 36:2677–2690.

OMS. Organização mundial da saúde. JUNHO. 2019. Epilepsy.

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

PAULI, C., Schwarzbald, M.L., Diaz, A.P., de Oliveira Thais, M.E.R., Kondageski, C., Linhares, M.N., et al., 2017. Predictors of meaningful improvement in quality of life after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective study. *Epilepsia* 58 (5), 755–763. <https://doi.org/10.1111/epi.13721>.

PAYNE, N. E., CROSS, J. H., SANDER, J. W., AND SISODIYA, S. M. (2018). The ketogenic and related diets in adolescents and adults-A review. **Epilepsia** 52, 1941–1948. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03287.x

PERINI GI, Devinsky O, Hauser P, et al. Effects of carbamazepine on pituitary-adrenal function in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:406–12.

REDDY DS, Ramanathan G. 2012; Finasteride inhibits the disease-modifying activity of progesterone in the hippocampus kindling model of epileptogenesis. **Epilepsy Behav.** 25:92–97.

REDDY DS. Testosterone modulation of seizure susceptibility is mediated by neurosteroids 3 α -androstenediol and 17 β -estradiol. **Neuroscience** 129, 195–207 (2004).

REMAHL, Sten e DAHLIN, Maria G e AMARK, Per E. Influence of the ketogenic diet on 24-hour electroencephalogram in children with epilepsy. **Pediatric neurology**, v. 38, n. 1, p. 38–43, Jan 2008.

RHO J.M How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? **Neuroscience Letters** 637 (2017) 4–10

ROEHL, Kelly e colab. Modified ketogenic diets in adults with refractory epilepsy: Efficacious improvements in seizure frequency, seizure severity, and quality of life. **Epilepsy and Behavior**, v. 93, p. 113–118, 2019.

RUDERMAN NB, XU XJ, NELSON L, CACICEDO JM, SAHA AK, LAN F ET AL. AMPK and SIRT1: a long-standing partnership? **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2010; 298: E751–E760.

SATO SM, Woolley CS. 2016; Acute inhibition of neurosteroid estrogen synthesis suppresses status epilepticus in an animal model. **eLife**. 5:e12917.

SCHARFMAN HE, MacLusky NJ. (2006) The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female. **Epilepsia** 47:1423–1440.

SCHEFFER IE, et al (2017) ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58:512–521

ZUBERI SM (2017) ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia** 58:512–521

SCHOELER, Natasha E e colab. Ketogenic dietary therapies for adults with epilepsy : Feasibility and classification of response. **Epilepsy & Behavior**, v. 37, p. 77–81, 2014.

SHARMA, S., AND JAIN, P. (2014). The modified atkins diet in refractory epilepsy. **Epilepsy Res. Treat.** 2014:404202. doi: 10.1155/2014/404202

SILVA TI, Marques CM, Alonso NB, et al. Tradução e adaptação transcultural do Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31). *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006;12:107-10.

SILVERMAN A, Livne I, Witkin JW. The gonadatropin-releasing hormone (GnRH) neuronal systems: immunocytochemistry and in situ hybridization. In: *The Physiology of Reproduction*. Knobil E, Neill JD (Eds), 1683–1709 (1994).

SINGLETON JR, DIXIT VM, FELDMAN EL. Type I insulin-like growth factor receptor activation regulates apoptotic proteins. *J Biol Chem*. 1996; 271(50):31791–31794.

SIRVEN, Joseph et al. The Ketogenic Diet for Intractable Epilepsy in Adults: Preliminary Results. *Epilepsia*, [s.l.], v. 40, n. 12, p.1721-1726, dez. 1999.

SMEETS VM, van Lierop BA, Vanhoutvin JP, Aldenkamp AP, Nijhuis FJ. Epilepsy and employment: literature review. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):354–62

SONNTAG WE, RAMSEY M, CARTER CS. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and their influence on cognitive aging. *Ageing Res Rev*. 2005;4(2):195–212.

STAVEM K, Bjornaes H, Lossius MI. Reliability and validity of a Norwegian version of Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE- 89). *Epilepsia* 1999; 41(1):91-7.

STENGER, E. e colab. Efficacy of a ketogenic diet in resistant myoclonono-astatic epilepsy: A French multicenter retrospective study. *Epilepsy Research*, v. 131, p. 64–69, 2017.

TADA H, Koide M, Ara W, Shibata Y, Funabashi T, Suyama K, Goto T, Takahashi T. 2015; Estrous cycle-dependent phasic changes in the stoichiometry of hippocampal

TAUBØLL E, Røste LS, Svalheim S, Gjerstad L. Disorders of reproduction in edpilepsy – what can we learn from animal studies? *Seizure* 2008;17:120-6.

TERASAWA E, Timiras PS. Electrical activity during the estrous cycle of the rat: cyclic changes in limbic structures. *Endocrinology* 83, 207–216 (1968).

THURMAN DJ, Beghi E, Begley CE, ET AL. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52:S2-S26

VAINIONPAA LK, Mikkonen K, Rattya J, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia* 2004;45:197–203.

VELISKOVA J, DeSantis KA. 2013; Sex and hormonal influences on seizures and epilepsy. *Hormones and Behavior*. 63:267–277.

VERROTTI A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E, Chiarelli F. Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. *Eur J Endocrinol* 2009;160:81.

VICARIO-ABEJÓN C, YUSTA-BOYO MJ, FERNÁNDEZ-MORENO C, DE PABLO F. Locally born olfactory bulb stem cells proliferate in response to insulin-related factors and require endogenous insulin-like growth factor-I for differentiation into neurons and glia. **J Neurosci.** 2003;23(3):895–906

VIOLLET B, LANTIER L, DEVIN-LECLERC J, HEBRARD JS, AMOUYAL C, MOUNIER R ET AL. Targeting the AMPK pathway for the treatment of type 2 diabetes. **Front Biosci** 2009; 14: 3380–3400.

WEBER, Susanne e colab. Modified Atkins diet to children and adolescents with medical intractable epilepsy. **Seizure**, v. 18, n. 4, p. 237–240, Maio 2009.

WHELESS JW. Intractable epilepsy: a survey of patients and caregivers. **Epilepsy Behav** 2006;8(4):756–64

WHELESS, J. W. (2008). History of the ketogenic diet. **Epilepsia** 49, 3–5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x

WILDER RM. (1921). The effect on ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 2:307.

WOODYATT RT. (1921). Objects and method of diet adjustment in diabetics. *Arch Intern Med* 28:125–141.

WOOLLEY CS (2000). O estradiol facilita a atividade convulsiva comportamental induzida por ácido caínico, mas não induzida por flurotil, em ratas adultas. *Epilepsia* 41: 510 – 515.

WOOLLEY CS. Hormones and epilepsy. In: Schwartzkroin PA, editor. *Encyclopedia of basic epilepsy research*, Academic Press/Elsevier, UK; 2009, p. 495-501

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. 2000. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/42330>>. Acesso em: 26 jun 2017

MORIDI H, Ghasemi P, Nikrang M, et al. A systematic review on the concept of quality of life. *J Soc Issues Hum* 2015; 3: 173–178.

WIENER P. Neuroactive steroids, relaxation, and seizure control. **IntJNeurosci.**2003;113:631–9.

WIJNEN, B.F.M. e colab. Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 132, p. 91–99, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Organization: The first 10 years of the World Health Organization. Geneva, Switzerland: **World Health Organization**, 1958.

WU FC, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middleaged and elderly men. **N Engl J Med** 2010;363:123–35.

WU, Qiong e colab. Ketogenic diet effects on 52 children with pharmaco-resistant epileptic encephalopathy: A clinical prospective study. **Brain and Behavior**, v. 8, n. 5, 2018.

WU, You jia e colab. Six-month efficacy of the Ketogenic diet is predicted after 3months and is unrelated to clinical variables. **Epilepsy and Behavior**, v. 55, p. 165–169, 2016.

YAN, N. e colab. Prospective study of the efficacy of a ketogenic diet in 20 patients with Dravet syndrome. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, v. 60, p. 144–148, 2018.

YUDKOFF M, ET AL. Brain amino acid metabolism and ketosis. *J. Neurosci. Res.* 2001; 66:272–281.

ZARAGOZA-MARTÍ, A et al (2018). Relationship Between Adherence to the Mediterranean Diet and Health-Related Quality of Life and Life Satisfaction Among Older Adults. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, 22(1), 89–96. doi:10.1007/s12603-017-0923-2

10 APÊNDICES

APÊNDICE A – ORIENTAÇÕES FORNECIDAS AOS PARTICIPANTES

ORIENTAÇÕES PARA O DEXA

Orientações para exame de composição corporal:

A validade e reprodutibilidade das técnicas podem ser afetadas por fatores externos. Para minimizar a influência destes fatores as seguintes instruções devem ser atendidas:

- 1) não comer ou beber a menos de duas a três horas do teste;
- 2) não praticar exercício moderado ou vigoroso a menos de 12 horas do teste;
- 3) urinar a menos de 30 minutos do teste;
- 4) não consumir álcool a menos de 48 horas do teste;
- 5) não tomar medicamentos diuréticos a menos de sete dias do teste;
- 6) utilizar vestuários apropriados (deve-se utilizar traje sem nada de metal como jeans, UTILIZAR uma bermuda sem botão de metal e camiseta);
- 7) estar descalço, não fazer o uso de brincos e/ou anéis e/ou qualquer tipo de metal;
- 8) mulheres que perceberam que estão retendo água durante o período menstrual, não poderão realizar a coleta de dados. Nesse caso, o teste foi agendado para outro momento.

APÊNDICE B

INSTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DO REGISTRO ALIMENTAR

REGISTRO ALIMENTAR

Como fazer: Anotar tudo o que comer e beber.

Atividades necessárias:

- 1) Marque o horário que ingeriu o alimento;
- 2) Marque o tipo de refeição (café da manhã, lanche, almoço, jantar);
- 3) Marque a quantidade que você comeu. Só o que realmente comeu, o que ficou no prato não deve ser marcado.
 - Frutas, pães, bolachas, doces duros (quantas fatias, pedaços ou unidades);
 - Arroz, macarrão, saladas, legumes, purês, carne picada ou moída, doce mole e outros (quantas colheres de sopa ou escumadeiras); feijão, sopas (quantas colheres de sopa ou conchas).
- 4) Marque o tipo de preparação (frito, cozido, assado ou ensopado);
- 5) Marque qual o pedaço de frango consumido (peito, coxa, asa, sobrecoxa);
- 6) Marque todo alimento que foi consumido fora do horário das refeições – BELISCOS

ATENÇÃO

Este registro é muito importante para o sucesso do seu atendimento, portanto procure ser o mais sincero e preciso possível.

Exemplo de registro:

Nome:

Data:

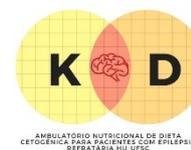
Dia da semana:

REGISTRO ALIMENTAR

Horário e tipo de refeição	Alimento	Quantidade ingerida
Desjejum (07:30h)	Mamão Formosa	1 fatia média
	Pão Integral	2 fatias
	Queijo Mussarela	1 fatia média
	Leite Integral	1 xícara de chá
Lanche da Manhã (10:00h)	Banana Branca	1 unidade média
	Castanha do Pará	3 unidades
Almoço (12:30h)	Alface Crespa	2 folhas
	Tomate	3 rodela
	Cenoura Crua Ralada	4 colheres de sopa cheias
	Azeite de Oliva	1 colher de sobremesa
	Peito de Frango Grelhado	1 pedaço médio
	Arroz Integral	4 colheres de sopa cheias
	Feijão Preto	1 concha média

APÊNDICE C – EXEMPLOS DE CARDÁPIOS

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.

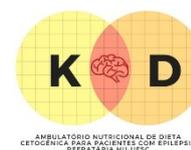


Alimentos com alto teor de carboidratos. Consumo em pequenas porções, conforme recomendação.



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

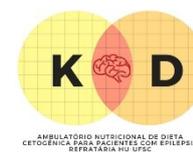
OPÇÃO CARDÁPIO 1



Refeição	Alimentos	Medida Caseira	Gramas	Kcal	Gramas de carboidrato
Café da Manhã	Ovo	2 unidades	100	138	0
	Queijo Mussarela	2 fatias	30	91	0,8
	Cream cheese (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 mussarela 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%)

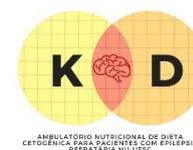
OPÇÃO CARDÁPIO 2



Refeição	Alimentos	Medida Caseira	Gramas	Kcal	Gramas de carboidrato
Café da Manhã	Ovo (omelete)	2 unidades	100	153	0
	Bacon (sem carne)	2 fatias	30	100	0
	Morango cru	2 unidades pequenas	18	4	1,22
	Café preto (infusão)	1 xícara média	90	5	1,35
	Adoçante (opcional)				0
Sugestão de Preparo: Omelete de ovos com bacon – Na frigideira pré aquecida, coloque as fatias de bacon picadas. Depois acrescente os ovos mexidos para preparar o omelete.					
Almoço	Alface americana crua	3 folhas grandes	15	1	0,26
	Brócolis cozidos	2 c. de sopa cheias	22	5	0,97
	Macarrão de abobrinha	2 c. de servir cheias	50	10	0
	Carne moída	3 c. de sopa cheias	180	512	0
	Cebola picadinha	1 c. de sopa cheia	21	8	1,87
	Tomate picadinho	1 c. de sopa cheia	20,5	3	0,64
	Azeite oliva	2 c. de sopa cheias	36	324	0
Sugestão de Preparo: Macarrão de abobrinha - Rale a abobrinha em tiras finas e refogue na frigideira com meia colher de sopa de azeite de oliva. Carne moída - Refogue a carne moída com o resto do azeite de oliva, com a cebola e o tomate picadinhos. Sirva-os como um "macarrão a bolonhesa".					
Lanche	Sardinha enlatada	3 unidades	136,50	381	0
	Queijo parmesão	pedaços	50	205	0
	Morango cru	2 unidades pequenas	18	4	1,22
Jantar	Alface americana crua	3 folhas grandes	15	1	0,26
	Cenoura ralada	2 c. de sopa	20	7	1,54
	Abóbora Cabotian cozida	2 pedaços pequenos	29	14	3,13
	Salmão, sem pele, grelhado	1 pedaço grande	120	281	0
	Azeite oliva	2 c. de sopa cheias	36	324	0
Total				2341 Kcal	18,28 g

RESUMO MACRONUTRIENTES	
CARBOIDRATOS	18,28g (3,12%)
PROTEÍNAS	137,12g (23,43%)
GORDURAS TOTAIS	191,92g (73,79%)

OPÇÃO CARDÁPIO 3



Refeição	Alimentos	Medida Caseira	Gramas	Kcal	Gramas de carboidrato
Café da Manhã	Pão nuvem (receita)	3 unidades	60	105,65	0,65
	Cream cheese	3 c. de sopa	45	157,5	0,9
	Queijo parmesão ralado	3 c. de sobremesa	15	67,94	0,25
	Morango cru	3 unidades pequenas	21	6,33	1,43
	Café preto (infusão)	1 x. de chá	150	13,61	2,22
	Adoçante				0
Sugestão: Colocar o cream cheese e o queijo parmesão ralado em cima de cada unidade de pão nuvem					
Almoço	Arroz de couve-flor	3 c. de sopa	60	11,47	2,33
	Strogonoff de carne (receita)	4 c. de sopa	100	454,57	0,61
	Brócolis cozido	2 c. de sopa	20	4,93	0,87
	Alface em tiras	2 folhas	20	2,14	0,34
	Tomate em rodela	3 pequenas	30	4,6	0,94
	Azeite de oliva	2 c. de sopa	16	141,44	0
	Bala de chocolate (receita)	2 unidades	30	209,5	0,88
Sugestão: picar a couve-flor em pedaços bem pequenos antes de cozinhar para que fique com o aspecto semelhante ao arroz.					
Lanche	Ovo	2 unidades	90	131,13	0,55
	Bacon	6 fatias	90	594,9	0,14
	Sal	1 pitada	2	0	0
	Pimenta	1 pitada	1	0	0
	Chips de queijo parmesão	10 rodela	50	226,48	0,83
Sugestão: Utilizar formas de cupcake untadas com azeite e colocar as fatias de bacon nas laterais e na parte inferior das formas. Colocar o ovo cru dentro e os temperos e colocar para cozinhar em forno elétrico. Cortar o queijo parmesão em rodela finas e levar ao forno até que fique crocante.					
Jantar	Panqueca (receita)	3 folhas grandes	15	1	0,26
	Frango desfiado	3 c. de sopa	60	97,72	0
	Molho de tomate	1 c. sobremesa	10	3,84	0,77
	Sal	1 pitada	2	0	0
	Salsinha	1 c. sobremesa	5	0,98	0,17
	Cebolinha	1 c. sobremesa	5	1,67	0,29
	Queijo parmesão	1 c. sopa	30	135,89	0,5

	ralado				
Total				2425Kcal	19,22 g

RESUMO MACRONUTRIENTES	
CARBOIDRATOS	19,22g (3,2%)
PROTEÍNAS	127,58g (21%)
GORDURAS TOTAIS	204,18g (75,8%)

11 ANEXOS

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



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 contra-

indicações 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 antiepilépticos
 - ✓ 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 serão considerados 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 (CO_2), 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 telefônico

- ✓ Serão realizados contatos telefônicos 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 serão coletados 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 gastroesofageano, 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 contactar 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.

Termo de consentimento livre e esclarecido

Declaro que fui informado(a) sobre todos os procedimentos da pesquisa e que recebi, de forma clara e objetiva, todas as explicações pertinentes ao projeto e que todos os dados ao meu respeito serão sigilosos.

Declaro que estou ciente da confidencialidade e privacidade dos meus dados conforme descrito anteriormente neste documento.

Declaro que fui informado que posso me retirar do estudo a qualquer momento.

Declaro que estou ciente que receberei uma via original assinada e datada deste termo de consentimento livre e esclarecido antes do início da minha participação no estudo. Outra via original será guardada pelo médico do estudo.

Nome por extenso: _____

RG: _____

Local e Data: _____ (Cidade), _____ / _____ / _____

Assinatura do paciente e/ou responsável: _____

Nome e RG do médico que aplicou o TCLE: _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO deste paciente e/ou representante legal para participação neste estudo, confirmo que este termo de consentimento livre e esclarecido está em conformidade com os itens IV.3 e IV.4 da resolução do CNS N. 466, datada de 12 de dezembro de 2012.

Assinatura do médico que aplicou o TCLE

14. Como tem sido sua **Qualidade de Vida** nas últimas 4 semanas, ou seja, como as coisas têm sido pra você? Circule na escala um número que varia de 1 (excelente) a 5 (péssima).

1	Excelente
2	Muito Boa
3	Nem boa nem ruim
4	Muito ruim
5	Péssima

15. Nas últimas 4 semanas, você teve problemas com sua memória? Problema para lembrar das coisas?

Assinale o que for mais parecido com o que você esteja passando.

- Sim, bastante problema
- Sim, algum problema
- Sim, só um pouco de problema
- Não, nenhum problema

16. Nas últimas 4 semanas, você teve problemas com sua memória no seu trabalho ou atividades diárias? Lembrar das coisas que as pessoas disseram.

Assinale o que for mais parecido com o que você esteja passando.

- O tempo todo
- A maior parte do tempo
- Uma boa parte do tempo
- Alguma parte do tempo
- uma pequena parte do tempo
- Nunca

As perguntas seguintes estão relacionadas a **problemas de concentração**.
 Nas últimas semanas, com que frequência você teve problemas para concentrar-se (ou seja, manter-se pensando em uma determinada atividade) e o quanto esses problemas interferiram no seu dia a dia.
 Para cada questão indique a resposta que mais se aproxime de como tem se sentido.
 Marque um "X" na opção mais adequada.

	O tempo todo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
17. Problemas para se concentrar durante uma leitura.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
18. Problemas para manter sua atenção em alguma atividade por algum tempo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

As questões seguintes relacionam-se com problemas que a **epilepsia** ou a **medicação** podem ter causado em certas atividades, nas últimas 4 semanas.
 Marque um "X" na opção mais adequada.

19. No lazer:

- Sim, bastante
- Sim, moderadamente
- Sim, só um pouco
- Sim, às vezes
- Não, nenhum

20. Na direção de veículos:

- Sim, bastante
- Sim, moderadamente
- Sim, só um pouco
- Sim, às vezes
- Não, nenhum

As perguntas a seguir estão relacionadas em como você tem se sentido em relação às suas crises. Marque um "X" na opção que mais lhe agrada.

	Sim, bastante	Sim, moderadamente	Sim, só um pouco	Sim. Às vezes.	Não, nenhum.
21. Você tem medo de ter outra crise nas próximas 4 semanas?	<input type="checkbox"/>				
22. Você se preocupa em se machucar durante uma crise?	<input type="checkbox"/>				
23. Você se preocupa em passar vergonha ou ter problemas sociais devido às crises?	<input type="checkbox"/>				
24. Você se preocupa pelos efeitos colaterais que a medicação possa causar? Ou seja, que possa fazer mal para seu organismo.	<input type="checkbox"/>				

Indique o quanto os seguintes itens abaixo o incomodam. Circule um número na escala que varia de 1 (não incomoda) a 5 (incomoda extremamente).

	Sim, incomoda extremamente	Sim, incomoda bastante	Sim, incomoda só um pouco	Sim. Incomoda às vezes	Não incomoda
25. As crises epilêpticas	1	2	3	4	5
26. Problemas de memória, ou seja, dificuldade para lembrar das coisas.	1	2	3	4	5
27. Dificuldade no trabalho.	1	2	3	4	5
28. Dificuldades sociais, ou seja, sentir-se impedido de se relacionar com outras pessoas ou fazer atividades fora de casa.	1	2	3	4	5
29. Efeitos colaterais da medicação no organismo?	1	2	3	4	5
30. Efeitos colaterais da medicação no raciocínio, para pensar e se concentrar?	1	2	3	4	5

31. Quanto você acha que sua saúde está boa ou ruim? No termômetro abaixo a melhor saúde possível corresponde a 100 e a pior saúde possível corresponde a 0. Circule um número na escala que melhor indica como você se sente em relação a sua saúde. Ao responder, considere a epilepsia como sendo parte da sua saúde.

