



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

Madson Carpes Caminha

**Eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica e suas variações para prevenção da  
migrânea em adolescentes e adultos**

Florianópolis  
2021

Madson Carpes Caminha

**Eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica e suas variações para prevenção da  
migrânea em adolescentes e adultos**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação  
em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa  
Catarina para a obtenção do título de mestre em  
Ciências Médicas

Orientador: Prof. Katia Lin, Dr.

Coorientador: Prof. Eduardo Monguilhott Dalmarco,  
Dr.; Prof. Izabel Galhardo Demarchi, Dr.

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra

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

Caminha, Madson Carpes

Eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica e suas variações para prevenção da migrânea em adolescentes e adultos / Madson Carpes Caminha ; orientadora, Katia Lin, coorientador, Eduardo Monguilhott Dalmarco, coorientadora, Izabel Galhardo Demarchi, 2021.

66 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Migrânea. 3. Dieta Cetogênica. 4. Tratamento e prevenção. I. Lin, Katia. II. Dalmarco, Eduardo Monguilhott . III. Demarchi, Izabel Galhardo IV. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo. V. Título.

Madson Carpes Caminha

**Eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica e suas variações para prevenção da migrânea em adolescentes e adultos**

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

Prof.(a) Katia Lin, Dr.(a)

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas/UFSC

Prof.(a) Marina Raijche Mattozo Rover, Dr.(a)

Departamento de Ciências Farmacêuticas/UFSC

Prof.(a) Letícia Pereira de Brito Sampaio, Dr.(a)

Hospital das Clínicas da faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

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

---

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

---

Prof.(a) Katia Lin, Dr.(a)

Orientador(a)

Florianópolis, 2021.

Este trabalho é dedicado ao meu parceiro e aos meus queridos pais.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha orientadora pela paciência, sentido prático e objetividade com que me orientou neste trabalho, a sua disponibilidade e agilidade sem me desmotivar. Agradeço aos colaboradores dedicados que se prestaram a prover conhecimento, auxílio nas horas de dificuldades e visão crítica na produção deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** A enxaqueca é uma cefaleia de intensidade moderada a severa associada a sintomas focais e sistêmicos. A dieta cetogênica (DC) é uma dieta de baixo teor de carboidratos com uma proporção maior de gorduras que leva a alterações metabólicas cerebrais, que podem ser benéficas para algumas condições neurológicas. **Objetivo:** Foi realizada uma revisão sistemática sobre a eficácia e tolerabilidade da DC na prevenção da migrânea em adolescentes e adultos. **Método:** Foi utilizado o padrão PRISMA para conduzir a revisão utilizando oito bancos de dados e quatro de literatura cinzenta. A estratégia PICOS produzida incluiu: a qualidade da evidência avaliada conforme o GRADE e o risco de viés de acordo com as ferramentas de avaliação crítica *Joanna Briggs Institute* (JBI). **Resultados:** A amostra total avaliada foi de 547 indivíduos. O principal resultado encontrado foi a associação positiva entre a DC e a redução na frequência dos episódios de dor. Nove publicações demonstraram redução total ou parcial nas crises de enxaqueca por mês em decorrência do tratamento com a DC. Em relação à frequência, gravidade, duração, uso de terapias de resgate e dias com dor, um total de 99% da amostra apresentou melhora. Foram observados efeitos adversos como constipação, câibras musculares, náuseas e vômitos, fasciculações musculares e elevação do colesterol total em 50% dos estudos. Sete estudos foram avaliados com um baixo risco de viés, dois tiveram um risco moderado e apenas um estudo teve um alto risco de viés. Os resultados do GRADE em relação aos desfechos primários mostraram um nível de evidência baixo a moderado. **Conclusão:** As evidências são baixas para a eficácia do DC, portanto não se pode confiar ainda que o efeito final seja devido ao tratamento. Contudo, este estudo representa um esforço inicial para sistematizar as informações sobre a eficácia e tolerabilidade da DC e suas variações na prevenção da migrânea.

**Palavras-chave:** Dieta Cetogênica. Migrânea. Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

**Introduction:** Migraine is a moderate to severe headache associated with focal and systemic symptoms. The ketogenic diet (KD) is a low-carbohydrate diet with a proportionally greater proportion of fat that leads to brain metabolic changes, which may be beneficial for some neurological conditions. **Objective:** A systematic review was carried out to evaluate the efficacy and tolerability of KD in preventing migraine in adolescents and adults. **Method:** The PRISMA model was used to conduct the review using eight databases and four gray literature. The PICOS strategy produced included: the quality of evidence was assessed according to the GRADE and the risk of bias according to the Joanna Briggs Institute (JBI) critical assessment tools. **Results:** The total sample evaluated consisted of 547 individuals. The main result found was the positive association between KD and the reduction in the frequency of pain episodes. Nine publications showed a total or partial reduction in migraine attacks per month as a result of treatment with KD. Regarding frequency, severity, duration, use of rescue therapies and days with pain, a total of 99% of the sample showed improvement. Adverse effects such as constipation, muscle cramps, nausea and vomiting, muscle fasciculations and elevation of total cholesterol were observed in 50% of the studies. Seven studies were evaluated with a low risk of bias, two had a moderate risk and only one study had a high risk of bias. The GRADE results in relation to the primary outcomes showed a low to moderate level of evidence. **Conclusion:** Evidence is low for the effectiveness of KD, so it cannot be trusted yet that the final effect is due to the treatment. However, this study represents an initial effort to systematize information about the efficacy and tolerability of KD and its variations in migraine prevention.

**Keywords:** Ketogenic diet. Migraine. Systematic review.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma PRISMA.....	38
-----------------------------------	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Princípios gerais do tratamento preventivo.....	23
Quadro 2 – Medicamentos utilizados como terapia preventiva na migrânea.....	24
Quadro 3 – Lista de referências dos estudos incluídos.....	37
Quadro 4 – Lista de referências dos estudos excluídos com razões.....	37

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estratégia PICOS e critérios de elegibilidade.....	33
Tabela 2 – Sumário da dieta e desfechos dos artigos incluídos (n=10).....	40
Tabela 3 – Sumário da dieta e desfechos dos artigos incluídos (n=10).....	43
Tabela 4 – Sumário do risco de viés avaliado pela ferramenta de avaliação crítica do Joanna Briggs <i>Institute</i> para os estudos incluídos.....	45
Tabela 5 – GRADE para os desfechos primário.....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IMC Índice de massa corporal

F Feminino

G Grupo

ITT Intenção de tratar

DC Dieta cetogênica

M Masculino

DMA Dieta modificada de Atkins

N Número de indivíduos

Pt Paciente

VAS Escala analógica visual

SC Série de casos

RC Relato de caso

NR Não relatado

CC Caso controle

ECR Ensaio clínico randomizado

ECNR Ensaio clínico não randomizado

VLCKD Dieta cetogênica de muito baixa caloria

VLCD Dieta de muito baixa caloria

VLcNkD Dieta de muito baixa caloria não cetogênica

Q Questão

Y Sim

N Não

U Não claro

NA Não se aplica

IC Intervalo de confiança

PRISMA Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises

MCC Madson Carpes Caminha

ABM Adriana B Moreira

FCM Filipe Carvalho Matheus

IGD Isabel G Demarchi

## LISTA DE SÍMBOLOS

$p$  Nível de significância

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
1.1	CONCEITO DE MIGRÂNEA	15
1.2	EPIDEMIOLOGIA	15
1.3	FISIOPATOLOGIA	16
<b>1.3.1</b>	<b>Fase premonitória</b>	<b>16</b>
<b>1.3.2</b>	<b>Aura</b>	<b>17</b>
<b>1.3.3</b>	<b>Fase da cefaleia</b>	<b>18</b>
1.4	NOVAS HIPÓTESES EM ESTUDO	19
1.5	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	19
1.6	CLASSIFICAÇÕES	20
1.7	TRATAMENTOS	21
<b>1.7.1</b>	<b>Tratamento de quadros agudos</b>	<b>22</b>
<b>1.7.2</b>	<b>Tratamento preventivo</b>	<b>23</b>
<b>1.7.3</b>	<b>Outras opções terapêuticas</b>	<b>24</b>
<b>1.7.4</b>	<b>Opções e hipóteses emergentes</b>	<b>25</b>
<b>1.7.5</b>	<b>Perfil do uso medicamentoso</b>	<b>25</b>
1.8	CONCEITO DE DIETA CETOGÊNICA	25
<b>1.8.1</b>	<b>Tipos de dieta cetogênica</b>	<b>26</b>
<b>1.8.2</b>	<b>Mecanismo da dieta cetogênica</b>	<b>26</b>
<b>1.8.3</b>	<b>Doenças que a dieta cetogênica já é utilizada como opção terapêutica</b>	<b>27</b>
<b>1.8.4</b>	<b>O que já se sabe da relação da dieta cetogênica com migrânea</b>	<b>28</b>
<b>1.8.5</b>	<b>Contraindicações da dieta cetogênica</b>	<b>28</b>
<b>1.8.6</b>	<b>Acompanhamento</b>	<b>29</b>
<b>1.8.7</b>	<b>Suplementação na dieta</b>	<b>29</b>

<b>1.8.8</b>	<b>Efeitos adversos da dieta cetogênica</b>	<b>29</b>
<b>1.8.9</b>	<b>História da dieta cetogênica</b>	<b>30</b>
<b>1.9</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>31</b>
<b>1.10</b>	<b>Pergunta de pesquisa</b>	<b>32</b>
1.1	OBJETIVOS	32
<b>1.1.1</b>	<b>Objetivo Geral</b>	<b>32</b>
<b>1.1.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b>	<b>32</b>
<b>2</b>	<b>MÉTODO</b>	<b>33</b>
2.1	ESTRATÉGIA DE BUSCA	34
2.2	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	34
<b>2.1.1</b>	<b>Critérios de Inclusão e exclusão</b>	<b>34</b>
2.3	EXTRAÇÃO DE DADOS	35
2.4	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	36
2.5 A	VALIAÇÃO DO NÍVEL DE EVIDÊNCIA	36
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>36</b>
3.1	RISCO DE VIÉS	44
3.2	EVIDÊNCIAS CUMULATIVA	46
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>47</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>51</b>
	REFERÊNCIAS	52

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CONCEITO DE MIGRÂNEA

Migrânea é uma doença neurológica crônica caracterizada por crises de cefaleia de intensidade moderada a severa associada à sintomas neurológicos e sistêmicos reversíveis. Os sintomas mais característicos associados à migrânea incluem fotofobia, fonofobia, alterações da sensibilidade cutânea e sintomas gastrointestinais como náusea e vômitos (ICHD, 2018).

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

Migrânea é uma das condições médicas mais prevalentes e incapacitantes no mundo, sendo a terceira mais prevalente condição médica e a segunda mais incapacitante (GBD, 2016). A prevalência varia de de 11,7% a 15% na população geral (LIPTON et al, 2007; SAYLOR; STEINER, 2018; STOVNER et al., 2018), 20,7% em mulheres, 9.7% em homens (BURCH et al, 2018), sendo maior entre 25 e 55 anos de idade e diminuindo após 55 anos de idade (STOVNER et al, 2018). A incidência de quadros episódicos para crônicos é de 2,5% (LIPTON, 2009). A prevalência na população é de 0,5 a 1%, sendo de 7,68% na população com migrânea crônica (NATOLI et al, 2010; BUSE et al, 2012). A prevalência atinge o pico entre as idades de 35 e 39 anos, e cerca de 75% das pessoas afetadas relatam o início da enxaqueca antes dos 35 anos (STOVNER et al., 2018; NATOLI et al., 2010; BUSE et al., 2012).

A migrânea causa um importante impacto social e familiar. Aproximadamente metade das pessoas com a doença apresentam reduzida participação nas atividades familiares, prejuízo em exercer o papel de pais e mães, piora das relações conjugais e importante preocupação com os custos a longo prazo em decorrência da migrânea (BUSE et al., 2016). Leva a redução substancial da qualidade de vida e considerável prejuízo das atividades de vida diária, custos médicos e aumento da prevalência de comorbidades (STOVNER et al., 2018; ASHINA, 2020; BUSE et al., 2012b). Os custos anuais da doença têm uma preocupação social, com custos estimados em 20 bilhões dólares por ano (ASHINA, 2020; BUSE et al., 2016)

A migrânea como doença crônica causa substancial redução da qualidade de vida e prejuízo considerável das atividades da vida diária, custos médicos e aumento da

prevalência de comorbidades (BUSE et al., 2012b). A migrânea crônica está também associada com um maior uso dos recursos da saúde, atendimentos médicos, consultas aos especialistas e sistemas de emergência em comparação com a migrânea episódica. Ainda, os casos crônicos são submetidos a mais exames e testes diagnósticos (BLUMENFELD et al., 2011).

Apesar da disponibilidade de diretrizes e guidelines para o auxílio diagnóstico e tomada de decisões em relação aos cuidados com paciente com migrânea, o manejo dessa doença continua pouco adequado. Dos portadores de migrânea crônica somente 41% procuram atendimento médico e somente 25% destes recebem um diagnóstico adequado. Por fim, menos da metade recebem um tratamento preventivo ou para quadros agudos de cefaleia (ASHINA et al., 2021; LIPTON et al., 2015).

Diversos fatores de risco estão associados ao aumento do desenvolvimento da migrânea crônica, sendo muitos destes fatores modificáveis. Estão incluídos neste grupo uma alta taxa de frequência de crises, abuso de medicações, tratamento inadequado das crises agudas, consumo exagerado de cafeína, distúrbios do sono, obesidade, sexo feminino, alodinia, traumas cranianos, baixo nível socioeconômico, depressão, ansiedade e outras comorbidades (LIPTON, 2009; LIPTON; BIGAL, 2005; LIPTON et al., 2015).

A migrânea pode ser desencadeada por mudanças hormonais ou ambientais. Alimentação adequada, uso moderado de café, e melhora do sono podem ser uma forma alternativa e sensível para reduzir a frequência das crises. Entretanto, não há estudos randomizados relativos ao estilo de vida que suportem claramente a eficácia dessas abordagens. Diversas medicações podem atuar como gatilhos para as crises. Inclui-se neste grupo o uso de contraceptivos hormonais, hormonioterapia pós menopausa, descongestionantes nasais, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores da bomba de prótons. Alguns pacientes se beneficiam com a redução ou descontinuação destas medicações apresentando considerável redução da severidade e da frequência das crises (CHARLES, 2017). Ainda, uso frequente de analgésicos, opióides e barbitúricos podem piorar a intensidade das dores e o aumento da frequência de crises (BIGAL et al., 2008).

### 1.3 FISIOPATOLOGIA

#### 1.3.1 Fase premonitória

A fase premonitória é o estágio mais precoce da crise de migrânea e se inicia no sistema nervoso central. Demonstra ativação das regiões posteriores e laterais do hipotálamo e do tegumento ventral mesencefálico. A ativação dessas regiões e suas conexões com o sistema límbico possibilitam explicações do porque as crises de migrânea comumente são ativadas por alterações na homeostase e de alguns sintomas durante a fase premonitória. A substância cinzenta periaquedutal e a ponte dorsal também mostram ativação seletiva nas regiões noradrenérgicas do locus coeruleus e o núcleo dorsal da rafe serotoninérgico (SCHULTE; MAY, 2016; MANIYAR et al., 2014). Estas regiões são importantes para a modulação da intensidade dos estímulos sensoriais, para o fluxo sanguíneo cerebral, a nociceção e na excitabilidade cortical e subcortical. O envolvimento dessas regiões contribui para as alterações do fluxo cerebral observados nas crises de migrânea, na amplificação dos estímulos sensoriais ambientais, nas alterações da excitabilidade cortical e na ativação ou inibição do sistema trigeminal nociceptivo (SCHULTE; MAY, 2016; MANIYAR et al., 2014).

### **1.3.2 Aura**

A depressão cortical difusa ou alastrante é uma das possíveis causas de base da fisiopatologia da fase de aura da migrânea. Resulta na perturbação dos gradientes iônicos, aumento na concentração extracelular de potássio, liberação de glutamato, aumento transiente seguido da diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. A liberação de glutamato tem importante papel na patogênese da depressão cortical difusa (PIETROBON; MOSKOWITZ, 2013; HADJIKHANI et al., 2001). Esta leva a ativação do sistema trigeminovascular (NOSEDA; BURSTEIN, 2013).

A estimulação cerebral em indivíduos com migrânea leva a maior ativação de regiões cerebrais da dor e menor ativação de regiões inibitórias da dor quando comparado com indivíduos sem migrânea. Isso pode explicar a sensibilidade de indivíduos com migrânea aos estímulos nocivos entre os ataques e sua propensão para sensibilização central e a presença de alodinia durante as crises (SCHWEDT et al., 2014; MAINERO et al., 2011).

O locus coeruleus e o núcleo dorsal da rafe fornecem neurotransmissão ao tálamo e córtex. Estes núcleos mostram alteração na ativação em todas as fases da migrânea, tanto nos quadros episódicos quanto crônicos. A vulnerabilidade demonstrada por este sistema

permite que sejam desencadeadas crises por potenciais fatores estressantes como eventos da vida diária, estímulos visuais, mudanças hormonais, hipoglicemia ou distúrbios do sono. Sendo assim, a modulação anormal da excitabilidade destas estruturas são fatores importantes para as crises de migrânea (MOULTON et al., 2014; MOULTON et al., 2008; AFRIDI et al., 2005).

### **1.3.3 Fase da cefaleia**

A cefaleia da migrânea ocorre em decorrência da ativação das vias sensoriais do sistema trigeminal que inervam as estruturas intracranianas como a dura mater, vasos cerebrais, olhos e seios venosos. Estas estruturas sensoriais trigeminais aferentes convergem e realizam sinapses nos neurônios de segunda ordem da cadeia trigeminal cervical. Isso explica a distribuição da dor que inclui desde os olhos, região periorbital, frontal e temporal do crânio, assim como a dor referida na região cervical posterior. Os neurônios de segunda ordem se conectam ao tronco cerebral e hipotálamo, gânglios basais, tálamo e nas regiões corticais que processam os sinais nociceptivos oriundos do sistema trigeminovascular. As áreas auditivas, visuais e olfatórias que recebem conexões sensoriais trigeminais estão envolvidas com as características dos sintomas da migrânea, cujas associações com áreas corticais desencadeiam as alterações sensoriais, emocionais e cognitivas (BURSTEIN et al., 2015; BARTSCH; GOADSBY, 2003; NOSEDA et al., 2011). Ainda, fibras sensoriais trigeminais inervam as meninges projetando ramos que cruzam o escalpo e inervam o periósteo e músculos cranianos (KOSARAS et al., 2009). Em vista disso, estímulos extracraniais podem desencadear crises, assim como estímulos na musculatura pericranial podem resultar de crises de migrânea desencadeada por processos intracranianos (BURSTEIN et al., 2017).

Está relacionado também com a fase de cefaleia da migrânea o envolvimento e liberação de diversos neurotransmissores como o peptídeo relacionado ao gene de calcitonina, o polipeptídeo de ativação da adenilato ciclase hipofisária, glutamato e óxido nítrico que estão relacionados com sensibilização central (GOADSBY et al., 2017; CERNUDAMOROLLÓN et al., 2013). Repetidas crises levando a sensibilização central associadas a disfunção da modulação da dor podem levar a progressão e persistência dos sintomas e o desenvolvimento de migrânea crônica. Esta condição de sensibilização central sustentada pode levar a amplificação dos limiares dos gatilhos migranosos e resultar em crises mais frequentes

(GOADSBY et al., 2017; CERNUDAMOROLLÓN et al., 2013). O uso excessivo de medicamentos para cefaleia pode, analogamente, provocar adaptações que levam a susceptibilidade aos gatilhos mediados por circuitos de modulação da dor (DE FELICE et al., 2010).

Em conjunto, estes dados evidenciam que a migrânea crônica e o uso excessivo de medicações para cefaleia podem estar associados com aumento da excitabilidade cortical e disfunção endógena dos sistemas moduladores da dor, levando ao desenvolvimento de sensibilização central persistente (DODICK, 2018).

#### 1.4 NOVAS HIPÓTESES EM ESTUDO

Novas evidências sugerem alterações cerebrais funcionais e estruturais com a persistência da migrânea. Diferenças na espessura do córtex somatossensorial e ínsula foram observadas naqueles indivíduos com elevada frequência de crises, sugerindo adaptações em regiões cerebrais sensoriais e moduladoras da dor (MALEKI et al., 2012). Com o aumento da frequência de crises, é observado maior ativação das regiões que viabilizam a dor e menor nas regiões inibitórias da dor (MAINERO et al., 2011). Ademais, indivíduos com migrânea apresentam adelgaçamento de regiões cerebrais relacionadas ao processo de envelhecimento sugerindo interrelação do processo de envelhecer com a migrânea podendo afetar a integridade cortical (CHONG et al., 2014).

#### 1.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A migrânea em geral é relatada como um quadro de dor unilateral (60%), de caráter pulsátil ou latejante (50%), agravada por atividades físicas ou movimentos da cabeça, cuja intensidade varia entre moderada a grave. O tempo para o pico da dor é de 1 hora, com duração média das crises de 24 horas, variando entre 4 a 72 horas em adultos. Apesar destas características, pode envolver qualquer região craniana, a musculatura cervical e trapézio (ICHD, 2018).

O quadro doloroso pode ocorrer em qualquer momento do dia, sendo mais frequente durante o sono ou logo após o acordar (GORI et al., 2015). Frequentemente os pacientes relatam sintomas associados como fotofobia (94%), fonofobia (91%), sonolência

(72%), além de vômitos e diarreia (SILBERSTEIN, 1995), sintomas visuais, alodinia e osmofobia (ICHD, 2018).

O quadro de cefaleia comumente inicia com sintomas premonitórios precedendo a dor em horas a dias. Tais sintomas incluem prejuízo da concentração, fadiga e sonolência, cervicalgia, ansiedade, irritabilidade, humor deprimido, lacrimejamento, fotofobia, aumento do apetite, bocejos, aumento da frequência urinária, náusea e até diarreia (ICHD, 2018; GIFFIN et al., 2003).

Com a resolução da dor o indivíduo pode apresentar um estado definido como pós-dromico, que é quando o indivíduo apresenta alívio e retorna ao seu estado basal. Esta fase ocorre em aproximadamente 80% dos migranosos e habitualmente dura menos de 12 horas, podendo persistir por 24 horas. Os sintomas prevalentes dessa fase são astenia e fadiga, sonolência, déficit de concentração, fotofobia, náusea e irritabilidade (ICHD, 2018; GIFFIN et al., 2016; KELMAN, 2006).

Migrânea com aura é caracterizada por distúrbios visuais, da linguagem e sensoriais ou distúrbios associados à disfunção do tronco cerebral, durando em média de 5 a 60 minutos prévios à cefaleia. Contudo, a aura pode permanecer por mais de 60 minutos e se sobrepor a cefaleia (ICHD, 2018; HANSEN et al., 2016). Aura visual ocorre em grande parte dos portadores de migrânea com aura, variando em diversas alterações visuais como escotomas, teicopsia e flashes (HANSEN et al., 2016). Parestesias são comuns e usualmente associadas com aura visual. Ainda, podem ocorrer vertigens, disartria, ataxia, diplopia e disfunções corticais superior como disfasia, disnomia e amnésia retrógrada (PETRUSIC et al., 2013).

Sintomas persistentes tendem a ocorrer mais em indivíduos com quadro crônico. A migrânea crônica é definida por cefaleia por mais de 15 dias ao mês e ao menos 8 dias de dor atendendo aos critérios diagnósticos de migrânea com ou sem aura, por mais de 3 meses (ICHD, 2018)

## 1.6 CLASSIFICAÇÕES

A migrânea é classificada com ou sem a presença de aura. De acordo com a *International Headache Society* (2018) é classificada conforme:

A migrânea sem aura os critérios diagnósticos são:

- A- Ao menos cinco crises preenchendo os critérios B-D;
- B- Cefaleia durando 4-72 horas (quando não tratada ou resposta inadequada ao tratamento);
- C- A cefaleia ter ao menos 4 dos seguintes sintomas (1) localização unilateral, (2) tipo pulsátil, (3) intensidade moderada a severa, (4) agravada por atividade física;
- D- Durante a dor de cabeça ao menos um dos seguintes (1) náusea ou vômito, (2) fotofobia ou fonofobia;
- E- Não é causada por outro diagnóstico ou condição.

A migrânea com aura tem como critérios:

- A- Ao menos duas crises preenchendo os critérios B e C;
- B- Um ou mais sintomas de aura plenamente reversíveis, como alterações visuais, sensoriais, de fala ou linguagem, motores, tronco cerebral e retiniano;
- C- Ao menos três das seis seguintes características (1) ao menos um sintoma de aura alastrase gradualmente por  $\geq 5$  minutos, (2) dois ou mais sintomas de aura ocorrem em sucessão, (3) cada sintoma de aura individual dura 5-60 minutos, (4) ao menos um sintoma de aura é unilateral, (5) ao menos um sintoma de aura é positivo, (6) a aura é acompanhada, ou seguida dentro de 60 minutos, por cefaleia;
- D- Não melhor explicada por outro diagnóstico.

A migrânea crônica é classificada conforme:

- A- Cefaleia (migrânea-símile ou tipo-tensional-símile) em  $\geq 15$  dias por mês por  $> 3$  meses, e preenchendo os critérios B e C;
- B- Ocorrendo em um paciente que tenha apresentado ao menos cinco crises preenchendo os critérios B-D para Migrânea sem aura e/ou os critérios B e C para Migrânea com aura;
- C. Em  $\geq 8$  dias/mês por  $> 3$  meses, preenchendo qualquer dos seguintes (1) critérios C e D para Migrânea sem aura, (2) critérios B e C para Migrânea com aura, (3) interpretada pelo paciente como sendo migrânea no início e aliviada por um triptano ou derivado de ergotamina;
- D. Não melhor explicada por outro diagnóstico.

## 1.7 TRATAMENTOS

### 1.7.1 Tratamento de quadros agudos

O tratamento da enxaqueca envolve abordagens medicamentosas e técnicas comportamentais (ASHINA, 2020; ASHINA et al., 2021; DIENER et al., 2012), mas o tratamento farmacológico ainda é a base da terapia. É baseado na abordagem abortiva e preventiva da dor (ASHINA, 2020; ASHINA et al., 2021; DODICK, 2018).

Alguns princípios podem melhorar os resultados terapêuticos como a administração precoce da medicação no início da dor, a escolha correta da via de administração e uso de dose adequada. Ainda, uma combinação de medicamentos com mecanismos de ação diferentes pode ser útil para pacientes que não alcançam alívio rápido ou apresentam retorno da dor em até 48 horas (BECKER, 2015). O uso excessivo de medicações deve ser avaliado e pacientes sob esse risco ou conduta devem ser educados quanto aos riscos do abuso medicamentoso e evitar o uso de analgésicos por mais de 15 dias ao mês. Ergotaminas, triptanos ou combinações medicamentosas devem ser preferivelmente utilizadas por menos de 10 dias ao mês (ICHHD, 2018; BECKER, 2015).

Em casos leves, podem ser usados paracetamol, dipirona, antiinflamatórios não esteroidais, cafeína e antieméticos. Em condições intensas, os triptanos podem ser usados em suas variadas formas de apresentação (ASHINA, 2020; ASHINA et al., 2021; BORDINI et al., 2015). Estes podem ser considerados terapia de primeira linha para quadros de dor de intensidade moderada a severa (DODICK, 2005; MARMURA et al., 2015).

Alguns pacientes podem também se beneficiar de uma estratégia de cuidado em etapas entendida como primeiramente iniciar com analgésicos simples e somente com a progressão da dor utilizar medicamentos específicos para a migrânea (BECKER, 2015; DODICK, 2005).

As evidências relativas ao uso de butalbital, fenazona, opioides, lidocaína e corticosteróides são poucas e inadequadas, portanto, seu uso não é recomendado devido ao risco de tolerância, abuso e síndrome de retirada (BECKER, 2015; MARMURA et al., 2015; WORTHINGTON et al., 2013).

Agentes anti-eméticos são adjuvantes terapêuticos importantes devido ao fato de parcela considerável das crises de migrânea serem acompanhadas de náusea (ELLER et al.,

2016). Ademais, é importante orientar os pacientes a perceberem sintomas premonitórios das crises para que possam iniciar o tratamento o mais cedo possível (CHARLES, 2017).

### 1.7.2 Tratamento preventivo

O tratamento preventivo tem como objetivo reduzir a frequência, severidade e duração das crises de enxaqueca, sendo que a frequência de ataques é um fator de risco para progressão para enxaqueca crônica (ASHINA, 2020; ASHINA et al., 2021; BORDINI et al., 2016). Os medicamentos profiláticos são indicados para aqueles com cinco ou mais ataques por mês ou  $\geq 8$  dias de dor de cabeça por mês. Não menos importante, devem ser considerados naqueles com prejuízo da qualidade de vida em que o tratamento das crises agudas e estratégias não medicamentosas não sejam suficientemente eficazes (ICHD, 2018; SILBERSTEIN et al., 2008).

A aderência aos tratamentos preventivos é baixa mesmo entre os indivíduos com diagnóstico de migrânea crônica (HEPP et al., 2015). Este dado demonstra a importância do médico em seguir princípios orientadores e educação ao paciente para melhorar a adesão ao tratamento e alcançar melhores resultados (DODICK; SILBERSTEIN, 2007). Estes princípios são expressos no quadro 1. A escolha de uma terapia preventiva para migrânea é majoritariamente baseada no perfil de efeitos colaterais e comorbidades existentes, pois não há claros preditores definitivos biológicos ou fenotípicos que indiquem uma resposta específica aos tratamentos preventivos (CHARLES, 2017).

Quadro 1- Princípios gerais do tratamento preventivo

- Iniciar com a menor dose possível e progredir com aumentos lentos de dose. Interromper o aumento se efeitos adversos ou alcance da eficácia.
- Considerar a presença de comorbidades na escolha terapêutica.
- Monoterapia pode não ser suficiente para indivíduos com comorbidades.
- A avaliação da resposta à terapêutica necessita de 2 a 3 meses de tratamento, sendo que 6 meses podem ser necessários para avaliação da resposta máxima;
- As metas de tratamento devem focar na redução da frequência, severidade, duração das crises ou uma combinação destes.
- Discutir os riscos do tratamento com as pacientes em idade fértil.
- Orientar sempre sobre os efeitos adversos.

Fonte: adaptado de DODICK (2018).

As medicações preventivas e seu nível de evidência estão sumarizadas no quadro 2.

Quadro 2- Medicamentos utilizados como terapia preventiva na migrânea

Medicação	Nível de Evidência
Metoprolol	<b>A</b>
Propranolol	
Timolol	
Flunarizina	
Topiramato	
Acido valpróico-divalproato	
Toxina botulínica	
Atenolol	<b>B</b>
Nadolol	
Amitripirilina	
Venlafaxina	
Ibuprofeno	
Fenoprofeno	
Cetoprofeno	
Naproxeno	

Fonte: adaptado de DODICK (2018).

### 1.7.3 Outras opções terapêuticas

Outras abordagens terapêuticas não medicamentosas podem ser utilizadas no tratamento da migrânea. Estratégias comportamentais como a terapia cognitivo comportamental e o *biofeedback* demonstram eficácia semelhante aos medicamentos preventivos, além de atuarem em fatores desencadeantes das crises (PENZIEN et al., 2005; SENG; HOLROYD, 2014). Tratamentos comportamentais devem ser considerados em casos de uso excessivo de medicamentos, indivíduos sob estresse e fatores desencadeantes evidentes, presença de distúrbios psiquiátricos (PENZIEN et al., 2005). A atividade aeróbica

pode reduzir a frequência das crises e melhorar os resultados terapêuticos comparável ao uso de medicamentos preventivos (VARKEY et al., 2011).

#### **1.7.4 Opções e hipóteses emergentes**

Opções terapêuticas têm emergido como potenciais vias de tratamento e controle das crises de migrânea. O agonista do receptor 5HT<sub>1F</sub> Lasmitidano tem demonstrado efetividade para crises agudas (TFELTHANSEN et al., 2014). Anticorpos monoclonais visando CGRP ou seu receptor tem sido desenvolvidos e demonstrado eficácia na prevenção da migrânea (DODICK et al., 2014; SUN et al., 2016). Estimulação magnética transcranial de pulso único demonstrou efetividade para o tratamento de quadros agudos sem aura e como forma de tratamento preventivo (STARLING et al., 2018). A estimulação não invasiva do nervo vago vem sendo estudada e demonstrou resposta eficaz significativa no tratamento abortivo das crises, sugerindo alívio efetivo da dor, tolerabilidade e praticidade para o tratamento agudo da enxaqueca episódica (TASSORELLI et al., 2018).

#### **1.7.5 Perfil do uso medicamentoso**

A adesão ao tratamento geralmente é baixa e piora gradativamente ao longo do primeiro ano de tratamento (HEPP et al., 2015) e o uso excessivo de medicações para crises agudas é comum entre os indivíduos com migrânea que apresentam crises frequentes, sendo uma situação desafiante para os profissionais de saúde (DIENER et al., 2012). Aproximadamente metade dos pacientes abusam do uso medicamentoso (STRAUBE et al., 2010). Indivíduos com quadro crônico que utilizam medicações de forma excessiva tem pior qualidade de vida, maior incapacidade e perda funcional e de produtividade em comparação com os indivíduos com migrânea que não fazem uso frequente de medicamentos (DIENER et al., 2012; TEPPER et al., 2019).

### **1.8 CONCEITO DE DIETA CETOGÊNICA**

A dieta cetogênica é definida como uma dieta com elevada proporção de gorduras e baixa proporção de carboidratos, induzindo a produção de corpos cetônicos pelo fígado através do metabolismo das gorduras. O objetivo é simular um estado de jejum sem impedir o

organismo de adquirir as calorias necessárias para sustentar as funções fisiológicas (DANIAL et al., 2013; CAPRIO et al., 2019; KOSSOFF; MCGROGAN, 2005; MCNALLY; HARTMAN, 2012).

Durante a dieta, vários parâmetros são seguidos de forma semelhante aos dos pacientes em tratamento medicamentoso, incluindo o controle de efeitos colaterais, parâmetros laboratoriais e o crescimento adequado em jovens. A adesão à dieta pode ser avaliada através da medição laboratorial ou domiciliar da cetonúria. (HARTMAN; VINING, 2007).

### **1.8.1 Tipos de dieta cetogênica**

A dieta cetogênica clássica é composta de uma proporção de macronutrientes compreendida como 4 gramas de gordura para uma grama de carboidratos e proteínas combinadas (4:1), substituindo a principal fonte calórica de carboidratos para gorduras (ZUPEC; SPELLMAN, 1998).

Existem variáveis da dieta cetogênica menos estritas. A dieta modificada de Atkins, a dieta com triglicerídeos de cadeia média e a dieta de baixo índice glicêmico. Apresentações da dieta cetogênica com proporções menores como 3:1, 2:1 ou 1:1 são escolhidas de acordo com características individuais dos pacientes como a idade, tolerabilidade, nível desejado de cetose e requerimentos proteicos (ZUPEC; SPELLMAN, 1998; CERVENKA et al., 2012; MCDONALD; CERVENKA, 2018).

A dieta de baixo índice glicêmico oferece uma opção menos restritiva, limitando o consumo diário de alimentos com alto índice glicêmico (CERVENKA et al., 2012). A dieta modificada de Atkins preconiza um limite de carboidratos de 10 a 20g/dia, levando a uma proporção próxima a 2:1 (CERVENKA et al., 2012; KOSSOFF et al., 2008). A variante com triglicerídeos de cadeia média incorpora estes triglicerídeos, como ácido cáprico e capríco através do uso de óleo de coco ou de palma em suplementos, permitindo maior ingestão de carboidratos e proteínas provavelmente melhorando a palatabilidade e a aceitação do paciente (CERVENKA et al., 2012; NEAL; CROSS, 2010).

### **1.8.2 Mecanismo da dieta cetogênica**

Evidências experimentais indicam que a dieta cetogênica pode atuar em vários pontos da fisiopatologia da enxaqueca, inibindo mecanismos inflamatórios, reequilibrando o metabolismo cerebral e a excitabilidade (BARBANTI et al., 2017; GROSS et al., 2019; BOCK et al., 2018).

As cetonas podem induzir mudanças na liberação e concentrações de neurotransmissores, alterações na polaridade da membrana neural inibindo o aumento da excitabilidade neural, por exemplo, abrindo canais de potássio sensíveis à ATP e reduzindo a atividade elétrica neural espontânea (MA W; BERG; YELLEN, 2007). Ainda, os corpos cetônicos aumentam as concentrações de neurotransmissor ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) com ação inibitória (ERECINSKA et al., 1996; WANG et al., 2003) e diminuem os níveis de glutamato, criando uma tendência a inibição neuronal (MELO; NEHLIG; SONNEWALD, 2006).

O estado de cetose pode levar a efeitos antioxidantes através do aumento dos níveis de reserva energética mitocondrial e diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio (MAALOUF; RHO; MATTSON, 2009). Ainda, leva à redução dos níveis de insulina e diminuição da ativação do alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR) (YAMADA, 2008; MCDANIEL et al., 2011). A mTOR tem papel importante na proliferação e manutenção celular, estando sua diminuição associada com efeitos protetores contra o envelhecimento (SAXTON; SABATINI, 2017). A redução do estresse oxidativo através da cetose pode ocorrer através de efeitos sobre o genoma, levando a supra regulação de genes antioxidantes (JEONG et al., 2011).

Ação anti-inflamatória também está associada com a dieta cetogênica através da redução da expressão de citocinas pro inflamatórias e ativação microglial (YOUM et al., 2015; GROSS et al., 2019; BOCK et al., 2018; YOUM et al., 2015). Essa ação pode estar relacionada a infra regulação dos genes da COX2 e da indução da síntese de óxido nítrico (WLODAREK, 2019) e da inibição de inflamassomas e liberação de citocinas proinflamatórias (YOUM et al., 2015).

### **1.8.3 Doenças que a dieta cetogênica já é utilizada como opção terapêutica**

A dieta cetogênica vem sendo utilizada em diversas doenças neurológicas. Apresenta comprovada ação anti-epiléptica sendo indicada especificamente em pacientes com deficiência no transportador de GLUT-1 e deficiência de piruvato desidrogenase, pois os

corpos cetônicos podem contornar o defeito enzimático (HARTMAN; VINING; 2007; MOHAMMAD et al., 2017).

Fortes evidências apontam seu uso além da epilepsia, como da doença de Alzheimer, glioma e migrânea, contudo ainda são necessários mais estudos randomizados em grandes populações (DI LORENZO et al., 2015; MCDONALD; CERVENKA, 2018).

Por fim, o uso mais estabelecido da dieta cetogênica está relacionado ao tratamento da epilepsia resistente à medicamentos, com resultados de eficácia de  $\geq 50\%$  de redução das crises (MOHAMMAD et al., 2017; YE F et al., 2015).

#### **1.8.4 O que já se sabe da relação da dieta cetogênica com migrânea**

Estudos demonstram os benefícios em potencial na prevenção, redução da frequência de crises e severidade da migrânea (DI LORENZO et al., 2015; STRAHLMAN, 2006). Evidências sugerem que a dieta cetogênica pode atuar em diferentes estágios da fisiopatologia da migrânea, restaurando a homeostase cerebral, diminuindo a excitabilidade, a inflamação e o estresse oxidativo. Contudo, mais estudos são necessários para comprovar sua eficácia, duração, viabilidade e potencial associação com as estratégias terapêuticas medicamentosas convencionais (BARBANTI et al., 2017; HINDIYEH et al., 2020).

#### **1.8.5 Contraindicações da dieta cetogênica**

A dieta cetogênica está contraindicada em indivíduos com doenças que comprometem a metabolização das gorduras ou naquelas que necessitam elevado teor de carboidratos na dieta. Destaca-se os transtornos da oxidação mitocondrial de ácidos graxos, deficiência múltipla de acetil CoA desidrogenase (MADD) ou acidúria glutárica tipo II (GA II), porfiria aguda intermitente e deficiência primária de carnitina (KOSSOFF et al., 2018; MEIRA et al., 2019).

Como contraindicações relativas destaca-se epilepsia focal passível de correção cirúrgica, incapacidade de manter um estado nutricional adequado com uso da dieta cetogênica, a não aceitação da dieta por parte do paciente e a inabilidade deste e de seus cuidadores ou responsáveis em cumprir a dieta (KOSSOFF et al., 2018; MEIRA et al., 2019).

### **1.8.6 Acompanhamento**

O acompanhamento da dieta cetogênica é importante para avaliar o estado de cetose e acompanhar o possível surgimento de efeitos adversos da doença, sendo necessário um acompanhamento multidisciplinar. Deve-se realizar acompanhamento nutricional através da avaliação antropométrica, ingesta dietética, ingesta de líquidos, sinais de intolerância e efeitos adversos, necessidade de suplementação, o nível de cetose, a adesão e aceitabilidade da dieta, reforçar orientações de preparo da dieta e reavaliação da proporção da dieta de acordo com o perfil do paciente e se cetose sintomática (KOSSOFF et al., 2018; SAMPAIO et al., 2018).

Acompanhamento com exames complementares também é fundamental para a detecção precoce de complicações em decorrência da dieta e deve ser realizado de forma individualizada. Sugere-se análise laboratorial geral, vitaminas lipossolúveis, B12 e ácido fólico, vitamina D, selênio, zinco, magnésio, perfil lipídico, exame completo de urina, cálcio, creatinina, citrato, eletroencefalograma, ecografia renal, avaliação cardiológica e densitometria óssea (KOSSOFF et al., 2018; SAMPAIO et al., 2018).

### **1.8.7 Suplementação na dieta**

A dieta cetogênica tende a ser desbalanceada para alguns tipos de micro e macronutrientes quanto maior for a proporção de gorduras. Devido a limitação da ingesta de grande parte das verduras, frutas e outros alimentos, tende a ser deficitária em cálcio, vitaminas do complexo B e vitamina D. Não se observa, de modo geral, déficit em outros nutrientes. A suplementação com multivitamínicos e minerais isentos de carboidratos é recomendada e tende a prevenir ou corrigir deficiências existentes (KOSSOFF et al., 2018).

A suplementação de carnitina só é recomendada se os níveis forem muito baixos ou se apresentem sintomas de deficiência de carnitina (NEAL; ZUPEC-KANIA; PFEIFER, 2012). Não há recomendação para o uso empírico de antiácidos, laxantes, probióticos, cetonas exógenas, citrato de potássio e selênio adicional (KOSSOFF et al., 2018).

### **1.8.8 Efeitos adversos da dieta cetogênica**

Os efeitos adversos mais relatados em adultos submetendo-se a dieta cetogênica são a perda de peso, efeitos gastrointestinais e aumento transiente do colesterol. Os efeitos adversos no sistema gastrointestinal incluem constipação, diarreia, náusea, vômitos, deficiências de minerais e de vitaminas, hipoglicemia e raramente pancreatite (MCDONALD; CERVENKA, 2018).

Hipercetonemia pode ser desencadeada quando os níveis de cetose no sangue são superiores a 5  $\mu\text{mol/L}$  ou uma cetonúria superior a 5 cruzeiros, podendo estar associada a hipoglicemia. Manifesta-se normalmente através de vômitos, irritabilidade, letargia, taquipneia, palidez ou rubor facial, sonolência ou taquicardia e só deve ser tratada se sintomática (PANICO et al., 2000). A acidose metabólica pode ocorrer e normalmente é em decorrência de desidratação, infecções secundárias, hipercetonemia ou associação com antiepiléticos (PANICO et al., 2000).

O uso de ácido valpróico pode raramente interferir com o desenvolvimento da cetose e contribuir para o déficit de carnitina sendo a monitoração desta recomendada (COPPOLA et al., 2006; SPILIOTI et al., 2016)

A nefrolitíase é uma complicação relacionada com a dieta cetogênica. Em crianças sob esta dieta, doença renal litíásica ocorre em 3-7% dos casos, mas raramente requer descontinuação da dieta ou procedimentos cirúrgicos (KOSSOFF, et al., 2002). Quando combinada com inibidores da anidrase carbônica há um risco teórico de aumento de cálculos renais, visto que ambos são fatores independentes associados à nefrolitíase (FURTH, et al., 2000; MAALOUF, et al., 2011).

A diminuição da massa óssea e fraturas estão associadas com o uso a longo prazo da dieta cetogênica. Por fim, doenças cardíacas por déficit de selênio, alargamento do QT e doenças mitocondriais também são associadas com a dieta, mas sua triagem não está recomendada, sendo os exames direcionados de forma individualizada (KOSSOFF et al., 2018).

### **1.8.9 História da dieta cetogênica**

Relato do uso do jejum para tratamento de enfermidades como a epilepsia são registrados desde Hipócrates (460 a.C.-370 a.C.), assim como em textos bíblicos, cujos por

exemplo relatam que Jesus Cristo curou uma criança epiléptica com oração e jejum (WHELESS, 2008).

A despeito destes relatos primordiais, as observações com caráter científico sobre o jejum começaram no início do século XX, na França onde médicos observaram que as convulsões eram menos graves naqueles pacientes que adotavam o jejum (GUELPA; MARIE, 1911).

Em 1921 nos Estados Unidos um médico relatou na *American Medical Association Convention* sua experiência no tratamento da epilepsia com o jejum e a melhora cognitiva associada (WHELESS, 2008e).

Posteriormente, se iniciou estudos para avaliar por que o jejum funcionava sendo feitas as primeiras observações do aumento da acidose após dois ou três dias de jejum (KOSSOFF, et al., 2016). Mais especificamente, na mesma época, foi observado a presença de acetona e ácido beta-hidroxibutírico em pessoas submetidas ao jejum ou naquelas cujas dietas apresentavam baixo teor de carboidratos e elevados teores de gordura (WOODYATT, 1921).

O termo dieta cetogênica foi cunhado pelo Dr. Russell Wilder, na Clínica Mayo, sendo o primeiro a publicar que os benefícios do jejum para a epilepsia poderiam ser obtidos de outras formas, trazendo assim o termo dieta cetogênica (WILDER, 1921). Posteriormente se estabeleceu o cálculo da dieta cetogênica da mesma forma que é utilizada atualmente para a dieta cetogênica clássica (PETERMAN, 1925).

Com o início do uso de novos fármacos para a epilepsia, a dieta cetogênica foi aos poucos sendo relegada a segundo plano sendo ainda indicada em alguns centros como o Hospital Johns Hopkins em Baltimore no Estados Unidos da América (KOSSOFF et al., 2016).

A partir da década de 1990, através de alguns casos midiáticos e com o aumento expressivo do número de estudos científicos sobre dieta cetogênica, esta tendeu a se estabelecer como meio comprovado de tratamento para a epilepsia e aos poucos vem sendo expandida para outras doenças neurológicas a partir dos estudos de seus mecanismos, associado com o aprofundamento das bases fisiopatológicas de outras doenças, levantando-se hipóteses de seu benefício para essas entidades (KOSSOFF; MCGROGAN, 2005).

## 1.9 JUSTIFICATIVA

A migrânea é uma doença de grande complexidade e variada sintomatologia, de considerável prevalência geral e na população brasileira, tendo forte impacto socioeconômico devido ao impacto psicológico e funcional causado aos portadores, o que gera uma busca por tratamentos. Dentre os tratamentos mais recomendados nenhum apresenta plena eficácia e os que possuem eficácia considerável tem seu uso limitado pelos efeitos colaterais ou pela toxicidade insidiosa, além de o tempo necessário para atingir as metas terapêuticas ser muito longínquo (RANG, 2016).

### **1.10 Pergunta de pesquisa**

Avaliar a eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica e suas variações para prevenção da migrânea em adolescentes e adultos.

#### **1.1 OBJETIVOS**

##### **1.1.1 Objetivo Geral**

Fornecer um resumo abrangente das evidências dos estudos primários de dieta cetogênica e suas variações na migrânea.

##### **1.1.2 Objetivos Específicos**

Realizar (1) estimativas do efeito da dieta cetogênica e suas variações na frequência, duração, tempo até o pico de intensidade e gravidade dos ataques de enxaqueca, (2) avaliar a eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica na prevenção da migrânea em adolescentes e adultos e (3) avaliar o risco de viés e qualidade das evidências.

## 2 MÉTODO

Esta revisão sistemática foi conduzida seguindo as recomendações do PRISMA (Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises) (MOHER et al., 2015) e Cochrane Handbook (HIGGINS et al., 2021). O protocolo de pesquisa seguiu o PRISMA-P33 e foi registrado na PROSPERO em 05/07/2020 (*York University*, Reino Unido, PROSPERO 2020 CRD42020186253). A questão de pesquisa foi refinada e formulada de acordo com a sigla PICOS (população, intervenção, comparador, desfecho e desenho do estudo): Qual a eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica e suas variações para a prevenção da enxaqueca em adolescentes e adultos? (Tabela 1).

Tabela 1 - Estratégia PICOS e critérios de elegibilidade

PICOS	Critério de inclusão	Critério de exclusão
População	Adolescente e adultos com diagnóstico de migrânea (> 12 anos de idade)	Sujeitos com idade inferior a 12 anos e/ou sem migrânea
Intervenção	Dieta cetogênica e suas variações (qualquer modalidade de dieta cetogênica – dieta cetogênica clássica, dieta modificada de Atkins, dieta de triglicerídeos de cadeia média e dieta de baixo índice glicêmico).	Não relacionados com dieta cetogênica ou suas variações
Comparação	Pacientes que permaneceram em suas dietas, em tratamento com placebo, em tratamento farmacológico. Outras intervenções. Sem comparados.	NA.
Desfechos	Eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica na redução da frequência e intensidade das crises de migrânea.	Não estar relacionado a eficácia e tolerabilidade.
Tipos de estudos incluídos	Estudos randomizados controlados, estudos observacionais não controlados, relatos de casos e séries de casos.	Texto completo não disponível. Sem desfecho de interesse. Não realizado em humanos. Revisões, artigos de opiniões, <i>guidelines</i> , cartas, editoriais, comentários, notícias, resumos de congressos, teses, estudos <i>in vitro</i> ou em animais
Pergunta de pesquisa	Qual a eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica e suas variações na prevenção da migrânea em adolescentes e adultos?	

NA: Não se aplica. Baseado na estratégia PICO para estudos de intervenção (Needleman IG, 2002; Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. England: John Wiley & Sons, Ltd; 2011).

## 2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Os estudos foram pesquisados nas bases de dados PubMed, EMBASE, Scopus, *Web of Science*, LILACS, LIVIVO, *Science Direct* e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) em maio de 2020. Também foram incluídas as bases de dados Google Scholar, DOAJ, ProQuest e OpenGrey. Não foram pesquisadas literaturas não publicadas ou resumos de conferências. Além disso, foram pesquisados os bancos de dados de registro de estudos online, incluindo ClinicalTrials.gov e PROSPERO, quando apropriado. Não foram restringidas as pesquisas por data ou idioma. Foram realizadas pesquisas de referências e citações dos estudos incluídos. No Pubmed, a estratégia de busca aplicou descritores ou termos livres usando o operador booleano: (((((((("headache disorders"[MeSH Terms] OR "Cephalgia"[All Fields]) OR "Cephalgias"[All Fields]) OR "Cephalalgia"[All Fields]) OR "Cephalalgias"[All Fields]) OR "headache"[MeSH Terms]) OR "headache"[All Fields]) OR "migraine disorders"[MeSH Terms]) OR "migraine"[All Fields]) OR "migraines"[All Fields]) AND (((((((("diet, ketogenic"[MeSH Terms] OR "ketogenic diet"[All Fields]) OR "ketogenic diets"[All Fields]) OR "diet, high-protein low-carbohydrate"[MeSH Terms]) OR "Atkins diet"[All Fields]) OR "Carbohydrate Restricted High Protein Diet"[All Fields]) OR "Low Carbohydrate High Protein Diets"[All Fields]) OR "Low Carbohydrate High Protein Diet"[All Fields]) OR "High Protein Low Carbohydrate Diet"[All Fields]) OR "High Protein Low Carbohydrate Diets"[All Fields]) OR "Ketosis"[MeSH Terms]) OR "Ketosis"[All Fields]) OR "low glycemic index diet"[All Fields]) OR "low glycemic index diets"[All Fields]).

## 2.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

### 2.2.1 Critérios de Inclusão e exclusão

Os critérios de elegibilidade para inclusão foram Estudos clínicos, observacionais e séries de caso sobre o efeito da dieta cetogênica e suas variações em indivíduos com migrânea. Os critérios de exclusão utilizados foram (1) estudos em indivíduos menores de 12

anos de idade, (2) estudos sem relação com a dieta cetogênica e suas variações, (3) que não estejam relacionados a eficácia e tolerabilidade, (4) estudos não realizados com humanos, (5) estudos que o texto completo não esteja disponível, (6) estudos sem desfecho de interesse e (7) Revisões, artigos de opinião, diretrizes, cartas, editoriais, comentários, notícias, resumos de conferências, teses e dissertações e estudos *in vitro* ou em animais. A exposição foi a dieta cetogênica e suas variações (qualquer modalidade de dieta cetogênica - dieta cetogênica clássica, dieta de Atkins modificada, dieta de triglicerídeos de cadeia média ou dieta de baixo índice glicêmico). O comparador foram os pacientes que permaneceram com sua dieta habitual, em tratamento com placebo, em tratamento farmacológico, outras intervenções e sem comparador. Os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais não controlados, relatos de casos e séries de casos.

Os principais resultados avaliados foram a eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica para reduzir a frequência e intensidade dos episódios de enxaqueca. Desfechos secundários foram: outros sintomas (náusea, vômito, tontura, foto e fonofobia, osmofobia e alodinia), comprometimento cognitivo, qualidade de vida, estado funcional e probabilidade de redução de 50% nas dores de cabeça, evasão do estudo, incapacitação, comorbidades psiquiátricas, uso de terapias de resgate e incidência de aura. Dois autores independentes (MCC, ABM) determinaram de forma independente e cega a elegibilidade pela leitura do título e resumo de cada estudo identificado pela pesquisa (fase 1). Os estudos que claramente não satisfizeram os critérios de inclusão foram excluídos. Na fase 2, dois autores (MCC, ABM) leram e selecionaram esses estudos de forma independente e cega, as controvérsias foram resolvidas por reexame por um terceiro autor (FCM). O *EndNote Reference Manager* e *Rayyan QCRI Web* e o aplicativo móvel para revisão sistemática foram usados para organizar a seleção do estudo e remover duplicatas.

### 2.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Três revisores (MCC, ABM, FCM) extraíram os dados independentemente usando um formulário padrão. Foram incluídas informações sobre as características do estudo (autor, país, ano), a condição da dor e número de participantes, cenário do estudo, critérios de inclusão e exclusão, características demográficas e clínicas das amostras do estudo (idade, sexo, raça, linha de base da dor), uso prévio de medicamentos analgésicos, uso de medicação concomitante e posologia, desenho do estudo (placebo ou controle ativo), duração do estudo,

seguimento, conclusão, limitações ou risco de viés relatado pelos autores. Os artigos foram distribuídos aleatoriamente pelo especialista em revisão (IGD) no programa *Research Randomizer*® (URBANIAK & PLOUS, 2013) para que dois autores extraíssem os dados de forma independente e verificassem as informações em pares. Os artigos também foram distribuídos de forma aleatória para que os especialistas pudessem resolver as discrepâncias e validar os dados coletados. Por fim, foi realizada uma síntese qualitativa descrevendo os resultados e discutindo criticamente os estudos incluídos.

#### 2.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

O risco de viés foi avaliado por dois revisores (MCC, FCM) de forma independente e cega, usando as ferramentas de avaliação crítica do Joanna Briggs *Institute* (2020). Dois revisores checaram de forma independente e cega uma lista de perguntas para cada tipo de estudo e responderam: Sim, não ou pouco claro. As discrepâncias foram resolvidas pelos especialistas revisores (IGD). Além disso, foi considerado um alto risco de viés quando o % de respostas Sim foi <50%, moderado 50-70% e baixo > 70%.

#### 2.5 AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE EVIDÊNCIA

O *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (GRADE, 2013) foi usado para verificar a qualidade geral das evidências. Um resumo dos achados foi gerado usando o *software* GRADEpro (2020). A qualidade do nível de evidência foi estabelecida por consenso entre três revisores (MCC, FCM, IGD) considerando evidências altas, moderadas, baixas ou muito baixas.

### 3 RESULTADOS

O método de busca eletrônica recuperou 1629 referências (Figura 1). Após exclusão das duplicatas entre as bases de dados, foram definidos 763 artigos para avaliação de títulos e resumos (Figura 1). Após a leitura dos títulos e resumos, foram definidos 24 artigos para leitura dos textos completos. Nessa etapa, foram excluídos 14 artigos pelos seguintes

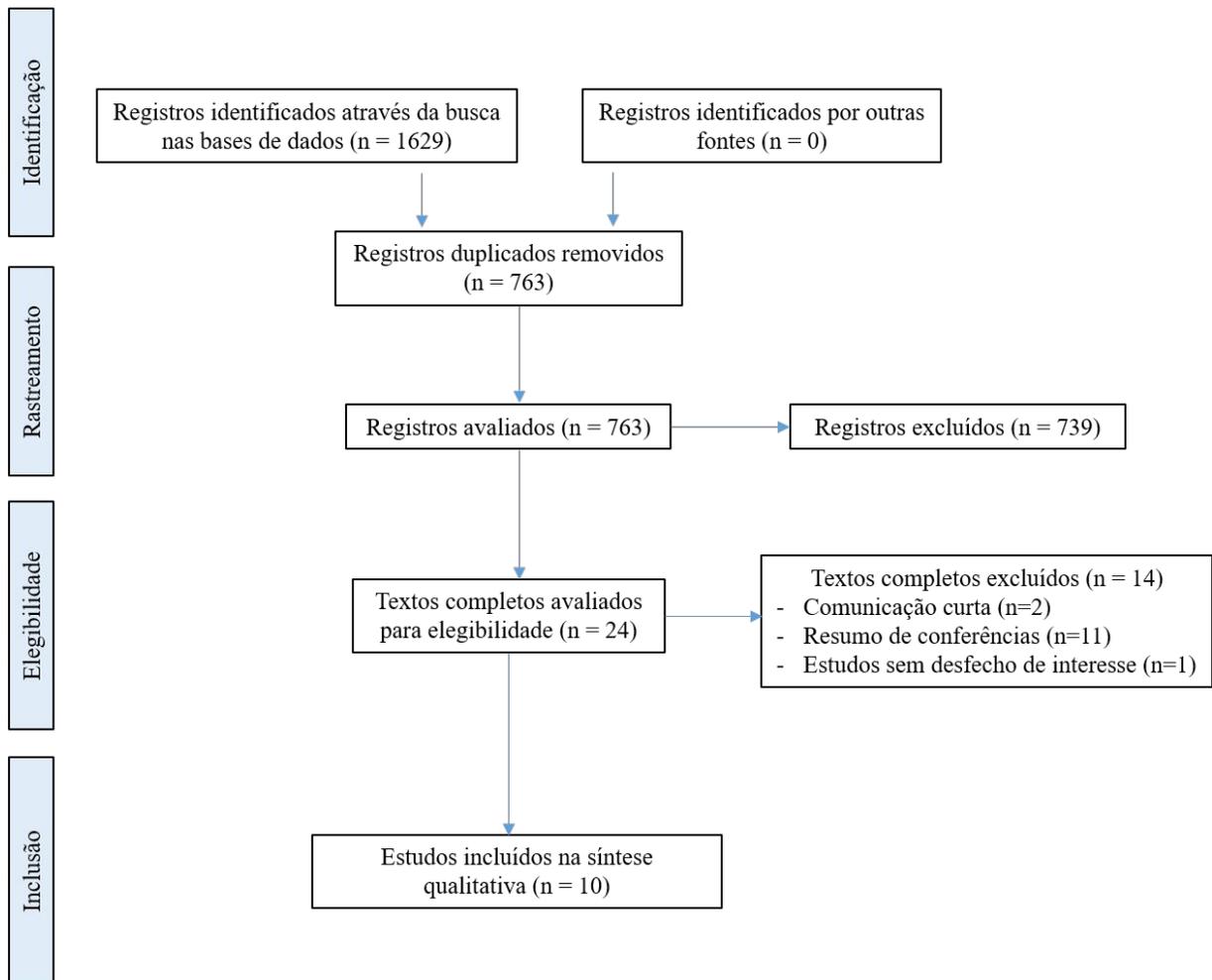
motivos: comunicação curta (n = 2), resumos de congressos (n = 11) e estudos sem desfecho de interesse (n = 1) (Quadro 3 e 4).

Quadro 3 – Lista de referências dos estudos incluídos

Quadro 4 – Lista de referências dos estudos excluídos com razões

Por fim, foram selecionados 10 artigos para o desenho da síntese descritiva e não foi possível realizar a metanálise conforme o esperado. Não foram encontrados estudos para inclusão por meio de busca manual nas referências dos artigos selecionados.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA



Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.

Em relação às características gerais dos artigos selecionados para revisão (Tabela 1), a publicação mais antiga data de 1928 (38) e a mais recente de 2019 (FINSTERER & FRANK, 2019; LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2019b). Por situação geográfica, houve predomínio de artigos produzidos na Itália, com 5 artigos (n = 50 %) (LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2019b; LORENZO et al., 2013; LORENZO et al., 2014; LORENZO et al., 2016), seguido por artigos produzidos nos EUA com 3 artigos (n = 30%)

(SCHNABEL, 1928; BARBORKA, 1930; KOSSOFF et al., 2010), 1 artigo turco (n = 10%) (EVCILI, 2018) e 1 artigo austríaco (n = 10%) (FINSTERER & FRANK, 2019).

Quanto ao tipo de desenho do estudo, os artigos publicados foram: Relato de caso (n = 2) (FINSTERER & FRANK, 2019; LORENZO et al., 2013), Série de casos (n = 3) (SCHNABEL, 1928; BARBORKA, 1930; KOSSOFF et al., 2010), Estudo de coorte (n = 1) (LORENZO et al., 2014), Caso-controle (n = 1), (LORENZO et al., 2016), Ensaio clínico não randomizado (n = 1) (LORENZO et al., 2019b) e Ensaios clínicos randomizados (n = 2) (LORENZO et al., 2019; EVCILI, 2018). As amostras dos estudos variaram de 1 a 294 indivíduos. Evcili et al. (2018) apresentou um ensaio clínico randomizado com o maior tamanho de amostra de 294 participantes. A amostra total de artigos foi de 567 indivíduos (Tabela 1).

A idade da amostra variou de adolescentes a idosos, com predomínio de adultos (18 a 60 anos). Houve predomínio do sexo feminino, correspondendo a 458 indivíduos na amostra (80,70 % do total da amostra). Um estudo não relatou o sexo dos participantes (Tabela 1) (LORENZO et al., 2019b). Em relação ao período de acompanhamento dos pacientes, eles variaram entre 1 mês a 36 meses e 1 estudo não relatou o tempo (SCHNABEL, 1928). Três estudos mostraram conflito de interesse por parte dos autores (LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2014; KOSSOFF et al., 2010).

Dois estudos consistiram em estudos clínicos randomizados (LORENZO et al., 2019; EVCILI, 2018) e em 6 estudos não eram randomização (SCHNABEL, 1928; FINSTERER & FRANK, 2019; LORENZO et al., 2013; LORENZO et al., 2014; LORENZO et al., 2016; LORENZO et al., 2019b; BARBORKA, 1930; KOSSOFF et al., 2010). Três estudos eram simples / duplo-cegos (LORENZO et al., 2019; 41 LORENZO et al., 2019b; LORENZO et al., 2014), em 3 artigos não foi realizado cegamento (n = 3) (LORENZO et al., 2013; LORENZO et al., 2016; KOSSOFF et al., 2010), em 2 não foi informado (SCHNABEL, 1928; BARBORKA, 1930) e em 2 tipos de estudos não foi aplicável (FINSTERER & FRANK, 2019; EVCILI, 2018). Medidas de controle de linha de base da amostra foram feitas em 8 estudos (LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2019b; LORENZO et al., 2013; LORENZO et al., 2014; LORENZO et al., 2016; BARBORKA, 1930; KOSSOFF et al., 2010; EVCILI, 2018).

Tabela 2 - Sumário descritivo das características dos artigos incluídos (n = 10)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS			POPULAÇÃO			MIGRÂNEA
Autor, Ano (País)	Desenho do estudo	Contexto	Tamanho	Gênero	Média de idade	Linha de base
Barborka (1930)/EUA	SC	NR	50	48 F/ 2 M	33.04 ± 9.77	Frequência de ataques G1: 13/14 (0.16 ataques/semana), 1 paciente > não relatado G2: 25/25 (0.25 ataques/semana) G3: 11/11 (0.5 ataques/semana)
Lorenzo (2014) /Itália	Coorte	Cenário clínico: Pacientes que buscaram nutricionista para redução de peso e relataram sintomas de migrânea quando avaliados	81	81 F	42.35 ± 7.38	Frequência de ataques (n/mês) Grupo DC: 2.91 (1.73) /Grupo padrão: 3.20 (1.50)
Lorenzo (2016) /Itália	CC	Migrânea episódica	36	32 F / 4 M	38.8	Frequência de ataques (4.4 ± 2.7)
Lorenzo (2019) /Itália	ECR	Pacientes que participaram de um programa nutricional de dieta <i>low-carb</i>	36	29 F / 7 M	43 ± 10	Frequência de ataques (n/mês) 5 ± 2
Lorenzo (2019) /Itália	ECNR	Paciente com migrânea episódica sem aura que buscaram um centro de referência para cefaleias	36 (18/18)	NR	40.8 ± 11.7	Frequência de ataques n/mês 4.7 ± 2.5
Evcili (2018) /Turquia	ECR	Pacientes ambulatoriais	294	260 F/ 34 M	34.7 ± 5.9	Início do VAS no grupo dieta 8.46/ Controle 8.47 - Frequência de ataques/mês Dieta 7.49 / Controle 7.53
Kossoff (2010) /EUA	SC	NR	8**	5 F / 3 M	14.8	Frequência de ataques não relatada
Schnabel (1928) /EUA	SC	Pacientes ambulatoriais	23	NR	NR	1° e 2° Grupos Crises semanais= 2/ Crises mensais = 3 Ataques bianuais= 1 3° Grupo: 9 tiveram alguma melhora # / Idade/ Frequência recente Pt 1 = 28 / Semi-Semanal/ Pt 2 = 32 / Semanal/ Pt 3 = 21 / Mensal/ Pt 4 = 42 / Mensal/Pt 5 = 36 / Mensal/ Pt 6 = 27 / Mensal/Pt 7 = 27/6 Semanal/ Pt 8 = 28 / Mensal Pt 9 = 39/3 meses.
Lorenzo (2013) /Itália	CR	Encaminhados por nutricionista	2	2 F	47	5-6 ataques/mês
Finsterer & Frank (2019) /Áustria	CR	NR	1	1 F	57	10 ataques/mês

SC: série de casos; RC: relato de caso; NR: não relatado; CC: caso controle; ECR: ensaio clínico randomizado; ECNR: ensaio clínico não randomizado; \*\* 3 sujeitos completaram os 3 meses de estudo. Símbolo: *p* indica o nível de significância. Abreviações: IMC, índice de massa corporal; F, feminino; ITT, intenção de tratar; DC, dieta cetogênica M, masculino; DMA, dieta modificada de Atkins; N, número de indivíduos; Pt, paciente; VAS, escala analógica visual.

Diferentes protocolos dietéticos foram observados, com duração variável, alguns apresentavam dietas de transição antes ou depois da dieta cetogênica (Tabela 3). Em relação ao protocolo dietético empregado, os estudos utilizaram constituintes de alto teor de gordura e muito baixo carboidrato (SCHNABEL, 1928; BARBORKA, 1930), dieta cetogênica de muito baixa caloria (VLCD) (LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2016), dieta de Atkins modificada (LORENZO et al., 2019b; KOSSOFF et al., 2010), dieta de baixo índice

glicêmico (FINSTERER & FRANK, 2019; EVCILI, 2018) e dieta cetogênica. (LORENZO et al., 2013; LORENZO et al., 2014). Em 6 estudos (n = 60%), o jejum não foi realizado antes do início do protocolo de dieta (SCHNABEL, 1928; LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2019b; LORENZO et al., 2016; BARBORKA, 1930; KOSSOFF et al., 2010) e em 4 estudos este dado não foi relatado (FINSTERER & FRANK, 2019; LORENZO et al., 2013; LORENZO et al., 2014; EVCILI, 2018). Em relação ao método de monitoramento, predominaram visitas clínicas e exames laboratoriais de sangue (n = 5) (LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2013; LORENZO et al., 2014; KOSSOFF et al., 2010; EVCILI, 2018), seguido do preenchimento de diários de dieta (n = 2) (LORENZO et al., 2019b; LORENZO et al., 2016). Em 3 estudos, o método de monitoramento não foi informado (SCHNABEL, 1928; FINSTERER & FRANK, 2019; BARBORKA, 1930).

No geral, todos os estudos avaliaram o resultado da redução da enxaqueca (Tabela 3) (SCHNABEL, 1928; FINSTERER & FRANK, 2019; LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2019b; LORENZO et al., 2013; LORENZO et al., 2014; LORENZO et al., 2016; BARBORKA, 1930; KOSSOFF et al., 2010; EVCILI, 2018). Destes, apenas 1 estudo não avaliou a resolução da enxaqueca como um resultado (EVCILI, 2018). Os efeitos adversos relacionados à DC foram avaliados por 6 estudos (SCHNABEL, 1928; FINSTERER & FRANK, 2019; LORENZO et al., 2019., LORENZO et al., 2013; LORENZO et al., 2014; KOSSOFF et al., 2010).

A Escala Visual Analógica da dor (VAS) e a medição do IMC foram os instrumentos mais utilizados. Seis estudos (60%) usaram o IMC como medida antropométrica (FINSTERER & FRANK, 2019; LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2019b; LORENZO et al., 2013; LORENZO et al., 2014; KOSSOFF et al., 2010) e 3 estudos (30%) usaram VAS para avaliar a intensidade da dor (Tabela 3) (FINSTERER & FRANK, 2019; LORENZO et al., 2019b; EVCILI, 2018).

O principal resultado encontrado foram as associações positivas entre a DC e a redução na frequência do número de crises de dor (Tabela 3). Cinco artigos (50%) apresentaram significância estatística no que diz respeito a essa relação, representando 82,54 % do total da amostra (n = 468) dos estudos analisados nesta revisão sistemática (LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2019b; LORENZO et al., 2014; LORENZO et al., 2016; EVCILI, 2018). Acrescenta-se que 18 indivíduos obtiveram 100% de resolução das crises com a dieta de acordo com os estudos de Barboka (1930) e Schnabel (1928). Um total de 9 publicações demonstraram redução total ou parcial das crises de enxaqueca por mês devido ao

tratamento com dieta cetogênica (SCHNABEL, 1928; FINSTERER & FRANK, 2019; LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2019b; LORENZO et al., 2013; LORENZO et al., 2014; LORENZO et al., 2016; BARBORKA, 1930; EVCILI, 2018). Assim, 99,94% (n = 544) do total da amostra apresentou redução parcial ou total em relação à número de episódios de cefaleia devido à dieta cetogênica (Tabela 3).

Em relação à intensidade da dor, um artigo demonstrou redução significativa na intensidade das crises, representando 25,93% do total da amostra (n = 147) (Tabela 3) (EVCILI, 2018). No estudo de “Lorenzo et al. (2019)” houve uma redução significativa no uso de terapias de resgate. No estudo de “Lorenzo et al. (2019b)” houve uma redução estatisticamente significativa da incapacidade por enxaqueca no grupo dieta. Os estudos de “Lorenzo et al. (2016)” e “Lorenzo et al. (2019b)” demonstraram redução significativa na duração das crises com terapia cetogênica. Totalizando os estudos que demonstraram melhora significativa com a dieta em relação à frequência, severidade, duração, uso de terapias de resgate e dias com dor, um total de 99,94% (n = 544) apresentou alguma melhora. Os principais efeitos adversos observados foram constipação, câibras musculares, náuseas e vômitos, fasciculações musculares e elevação do colesterol total em 50% dos estudos (SCHNABEL, 1928; FINSTERER & FRANK, 2019; LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2013; KOSSOFF et al., 2010).

Como resultados secundários, pode-se citar que: 3 artigos (30%) apresentaram associações positivas entre dieta cetogênica e índice de massa corporal expressando que 71 indivíduos (12,52% da amostra total) apresentaram redução nos valores de IMC após seguir o protocolo de dieta (Tabela 2) (LORENZO et al., 2019b; LORENZO et al., 2014; KOSSOFF et al., 2010). No estudo de “Lorenzo et al. (2019)” observou-se aumento do IMC dos participantes. Além disso, o artigo de “Barborka (1930)” relatou que o tempo médio de resposta à dieta cetogênica foi de  $1,81 \pm 0,69$  meses. O artigo de “Lorenzo et al. (2014)” demonstrou que o uso de terapia de resgate diminuiu no grupo dieta cetogênica em relação ao grupo controle, com melhora contínua até o sexto mês de acompanhamento. O artigo de “Lorenzo et al. (2016)” observou que a dieta cetogênica reduziu a duração em horas dos episódios de enxaqueca em uma média de 68%. No estudo de “Lorenzo et al. (2019b)” a redução da duração das crises foi de 59% em média acompanhada de redução da incapacidade do indivíduo após o período de dieta cetogênica (Tabela 3). Neste estudo, os efeitos adversos também foram registrados por meio de diários de enxaqueca. No entanto, os dados não foram

fornecidos no artigo publicado e não houve retorno do autor após a tentativa de contato com ele para fornecer essas informações (LORENZO et al., 2019b).

No artigo “Schnabel (1928)”, apenas um participante do estudo permaneceu na dieta por tempo suficiente para avaliação. Os demais participantes abandonaram a pesquisa, presumivelmente para buscar outras opções terapêuticas ou não conseguiram se manter de forma adequada na dieta alimentar. Ressalta-se que no artigo de “Lorenzo et al. (2013)” dois pacientes realizaram acompanhamento de 7 meses, no qual foi alternado 1 mês de dieta cetogênica com 2 meses sem dieta cetogênica. No artigo de “Finsterer & Frank (2019)” é importante considerar que o paciente em avaliação utilizou tratamentos abortivos como o zolmitriptano na forma de spray nasal, metoclopramida e domperidona.

Tabela 3 - Sumário da dieta e desfechos dos artigos incluídos (n=10)

ESTUDO	CARACTERÍSTICAS DA DIETA		DESFECHOS		
	Esquema dietético	Temo de seguimento	Resolução da migração (n eventos)	Redução da Migração (% , média de ataques)	Efeitos adversos
Barborka (1930)	Gordura elevada e baixo carboidrato	3 a 26 meses	14 (100%)	25	NR
Lorenzo (2014)	4 semanas de DC seguidas de 4 semanas de dieta de transição com suplementos nutricionais, 4 semanas de dieta de transição sem suplementos e o tempo restante em dieta padrão	6 meses	0 (nenhum)	Após o 6º mês, Frequência de ataques (n/mês) Grupo DC: 2.16 (1.19) (p<0.0001) Durante o período de transição (respectivamente 2.60, 3.60, 3.07), apesar de melhora em comparação a linha de base. Melhora contínua até o 6º mês (respectivamente 2.16, 2.78, 2, 24).	nenhum(0)
Lorenzo (2016)	Pacientes com sobrepeso: receberam 4 semanas de dieta VLCKD ( $\leq 800$ kcal), baixo carboidrato, baixa gordura e níveis normais de proteínas. Pacientes com peso normal (IMC < 25): receberam 4 semanas de DC normo-calórica (DMA) consistindo de baixo carboidrato, normal/baixa proteína e maior gordura suplementada com lipídios na forma de pó compostos de triglicerídeos de cadeia média, ômega-3 e triglicerídeos de cadeia longa. Controle: sem dieta	1 mês	0 (nenhum)	Frequência de ataques (de $4.4 \pm 2.7$ para $1.3 \pm 1.1$ Ataques/mês, $t = 4.70$ , $p < 0.001$ )	NR
Lorenzo (2019)	5 fases: (1) 4-semanas de avaliação basal com não-VLCD (T0); (2) depois da randomização para o estágio duplo cego do estudo, 4-semanas de intervenção (uma das duas fases com VLCD ( $\leq 800$ kcal)), com uma visita de controle ao fim da 2ª semana (T1); (3) 4 semanas de progressiva reintrodução dos carboidratos e aumento das calorias em uma não-VLCD (T2); (4) cruzamento para 4 semanas de intervenção com VLCD com uma visita de controle ao fim da 2ª semana (T3); (5) 4 semanas de progressiva reintrodução dos carboidratos e aumento das calorias em uma não-VLCD (T4).	5 meses	0 (nenhum)	26 de 35 pacientes (74.28%) responderam à VLCKD; 3 (8.57%) responderam à VLCnKD.	Constipação leve (12 pacientes) câimbras musculares (1 paciente)
Lorenzo (2019)	4 semanas de DC normo-calórica (DMA) consistindo de baixo carboidrato, alta gordura e proteína moderada	1 mês	0 (nenhum)	Redução significativa na frequência de ataques ( $t = 5.27$ , $p < 0.001$ ). Antes $4.7 \pm 2.5$ depois $1.9 \pm 2.1$ (n/mês)	NR

n = número de indivíduos; DC = dieta cetogênica, VLCKD = dieta cetogênica de muito baixa caloria; IMC = índice de massa corporal; DMA = dieta modificada de Atkins; NR = não relatado; VLCD = dieta de muito baixa caloria; VLCnKD = dieta de muito baixa caloria não cetogênica.

Tabela 3 (continuação) - Sumário da dieta e desfechos dos artigos incluídos (n=10)

ESTUDOS	CARACTERÍSTICAS DA DIETA		DESFECHOS			
	Autor, Ano	Esquema dietético	Temo de seguimento	Resolução da migrânea (n eventos)	Redução da Migrânea (% , média de ataques)	Efeitos adversos
Evcili (2018)		3 meses de dieta de baixo índice glicêmico	3 meses	NR	VAS (média) Após 90 dias de dieta. Grupo dieta: 1.23 / Controle: 1.18 Número de ataques (por mês) (média)/ Após 90 dias. Grupo dieta: 3.42 / Controle: 2.74 No 1º mês após restrição dietética, a frequência de crises reduziu significativamente nos dois grupos, mas não no escore da VAS (p<0.05). A média do escore da VAS reduziu significativamente após 3 meses no grupo dieta comparado com o grupo em uso da medicação após 3 meses (p<0.05).	NR
Kossoff (2010)		DMA sem especificação de quais carboidratos poderiam ser ingeridos. Maiores quantidades de gordura eram encorajadas e não havia restrição de calorias e líquidos	3 meses	0	2 tiveram redução da severidade em 50%, mas não na frequência de crises	Fadiga e elevação do colesterol total
Schnabel (1928)		1º Grupo: ingestão de carboidrato mais baixa possível, proporção 5.2 para 1. Mudança para proporção 3: 1 quando os pacientes mostraram objeção em continuar com a dieta. 2º Grupo: proporção 2.8: 1. 3º Grupo Pt1=2:1, Pt2=3:1, Pt3=2:1, Pt4=2:1, Pt5=2:1, Pt6=2:1, Pt7=3:1, Pt8=4:1, Pt9=2:1	NR	1º e 2º Grupo 1 3º Grupo 3	1º e 2º Grupo 0 (nenhum) 3º grupo 6	Distúrbios digestivos A) 5 / B) 0 (nenhum)
Lorenzo (2013)		Prescrito DC para controle de peso seguida de ciclos repetidos de 4 semanas separados por intervalos de 2 meses no qual os pacientes poderiam adotar uma dieta transicional de baixa caloria não cetogênica com pouco carboidrato	12 meses	0 (nenhum)	2 pacientes	Perda de peso: 2
Finsterer & Frank (2019)		Dieta de baixo índice glicêmico	12 meses	0	Frequência de ataques reduziu de 10/mês para 1/mês, assim como a intensidade das crises.	Piora das câimbras musculares; fasciculações, mialgia

n = número de indivíduos; VAS = escala visual analógica; Pt = paciente; DC = dieta cetogênica; DMA = dieta modificada de Atkins; NR = não relatado.

### 3.1 RISCO DE VIÉS

A maioria dos estudos (sete) teve um baixo risco de viés (SCHNABEL, 1928; FINSTERER & FRANK, 2019; LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2019b; LORENZO et al., 2013; LORENZO et al., 2014; LORENZO et al., 2016; KOSSOFF et al., 2010), dois tiveram um risco moderado (BARBORKA, 1930; EVCILI, 2018) e apenas um estudo teve um alto risco de viés (SCHNABEL, 1928) (Tabela 4), que era o estudo mais antigo. O percentual de respostas positivas às questões de risco de viés variou entre 10% e 100%. A maioria dos problemas foram as questões não abordadas adequadamente ou não relatadas pelo estudo.

Os principais pontos que contribuíram para o aumento do risco de viés, por não terem sido considerados ou observados na descrição do estudo, são: i) a alocação para grupos de tratamento não foi ocultada; ii) aqueles que estavam administrando o tratamento não estavam cegos para a atribuição do tratamento; iii) não havia critérios claros para inclusão na série de casos; iv) nenhum método válido foi usado para identificar enxaqueca para todos os participantes incluídos na série de casos; v) a série de casos não teve inclusão consecutiva de participantes; vi) a série de casos não teve inclusão completa dos participantes; vii) não houve relatos claros sobre os dados demográficos dos participantes do estudo e viii) não houve relatos claros sobre as informações clínicas dos participantes. Em relação ao que não foi informado pelos estudos e que aumentou o risco de viés, pode-se citar: i) os participantes desconheciam a designação do tratamento? ii) os avaliadores de resultados não tinham conhecimento da designação do tratamento? iii) foram utilizadas estratégias para lidar com o seguimento incompleto?

Tabela 4 - Sumário do risco de viés avaliado pela ferramenta de avaliação crítica do Joanna Briggs *Institute* para os estudos incluídos

Estudo	Barborka (1930)	Lorenzo (2014)	Lorenzo (2016)	Lorenzo (2019)	Lorenzo (2019)	Evcili (2018)	Kossoff (2010)	Schnabel (1928)	Lorenzo (2013)	Finsterer & Frank (2019)
Desenho	Série de Casos	Coorte	Caso - Controle	Estudo Clínico Randomizado	Estudo Clínico não Randomizado	Estudo Clínico Randomizado	Série de Casos	Série de Casos	Relato de Caso	Relato de Caso
Q1	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y
Q2	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y
Q3	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y
Q4	N	Y	Y	Y	Y	U	Y	N	Y	N
Q5	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	N
Q6	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	N	Y	Y
Q7	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y
Q8	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Q9	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	N		
Q10	N	NA	Y	Y		Y	NA	N		
Q11		Y		Y		Y				
Q12				Y		Y				
Q13				Y		Y				
Total (% escore <i>yes</i> )	50	91	100	100	100	69	80	10	88	75
Risco de Viés*	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Alto	Baixo	Baixo

Q: questão; Y: Sim; N: Não; U: não claro; NA: Não se aplica; \*Baixo: 70-100%; Moderado: 50- <70%; Alto: <50%.

### 3.2 EVIDÊNCIA CUMULATIVA

O GRADE foi aplicado para avaliar a confiança na evidência acumulada para desfechos primários de acordo com o tipo de estudo: redução da crise, resolução da enxaqueca e efeitos adversos (Tabela 5). Para ambos os parâmetros de eficácia, os estudos de ensaio clínico tiveram um baixo nível de evidência devido ao pequeno tamanho da amostra (menos de 400 participantes), alguns autores tiveram um conflito de interesse, todos os estudos tiveram resultados favoráveis sem resultados negativos e poucas amostras favorecem grande efeito. Nos estudos observacionais, houve redução nas evidências acumuladas, pois alguns autores tiveram conflito de interesses, todos os estudos tiveram desfechos favoráveis sem resultados negativos, poucas amostras favorecem grande efeito. Em relação aos efeitos adversos, apenas dois estudos avaliaram esse desfecho e o GRADE foi aplicado para os estudos individualmente. O nível de evidência foi moderado para um ensaio clínico randomizado e provavelmente próximo à estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Para o estudo de coorte, o nível de evidência foi baixo e a confiança na estimativa do efeito é limitada. O efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Até o momento, deve-se ter cautela ao interpretar os resultados da eficácia da dieta e tolerabilidade para enxaqueca, uma vez que a qualidade da evidência ainda é limitada ou substancial, e novos estudos podem alterar a estimativa do efeito.

Tabela 5 - GRADE para os desfechos primário

Avaliação de confiabilidade							Nível de confiabilidade
Nº de estudos	Desenho	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Resolução da migrânea							
1	ECR	não sério	não sério	não sério	sério <sup>a</sup>	Risco de viés altamente suspeito <sup>b,c,d</sup>	⊕⊕○○ BAIXO
1	ECNR	não sério	não sério	não sério	sério <sup>a</sup>	Risco de viés altamente suspeito <sup>c</sup>	
1	Coorte	não sério	não sério	não sério	sério <sup>a</sup>	Risco de viés altamente suspeito <sup>b,d</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXO
1	Caso - Controle	não sério	não sério	não sério	sério <sup>a</sup>	Risco de viés altamente suspeito <sup>d</sup>	
Redução da migrânea (%; frequência de ataques n)							
2	ECR	sério <sup>e</sup>	não sério	não sério	sério <sup>a</sup>	Viés de publicação altamente suspeito Forte associação <sup>b,c</sup>	⊕⊕○○ BAIXO
1	ECNR	não sério	não sério	não sério	sério <sup>a</sup>	Viés de publicação altamente suspeito Forte associação <sup>c</sup>	
1	Coorte	não sério	não sério	não sério	sério <sup>a</sup>	Viés de publicação altamente suspeito Forte associação <sup>b,c</sup>	
1	Caso-Controle	não sério	não sério	não sério	sério <sup>a</sup>	Viés de publicação altamente suspeito Forte associação <sup>c</sup>	
Efeitos adversos							
1	ECR	não sério	não sério	não sério	sério <sup>a</sup>	Viés de publicação altamente suspeito Forte associação <sup>b,d</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADO
1	Coorte	não sério	não sério	não sério	sério <sup>a</sup>	Viés de publicação altamente suspeito Forte associação <sup>c</sup>	

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; ECNR: Ensaio Clínico Não Randomizado; IC: Intervalo de confiança; a. Amostra < 400; b. Conflito de interesse; c. Todos os estudos apresentaram desfechos favoráveis, zero estudos negativos. Algumas amostras favorecem efeitos maiores; d. Amostra, resultado negativo (sem efeito); e. 1/2 moderado risco de viés.

## 4 DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, avaliamos a eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica e suas variações na prevenção da enxaqueca em adolescentes e adultos. A maioria dos estudos mostrou que a dieta cetogênica é capaz de reduzir o número de crises de enxaqueca nos indivíduos participantes, os efeitos adversos induzidos pela dieta cetogênica foram poucos nos estudos que fizeram essa avaliação, além de reduzir a gravidade das crises. No entanto, os resultados foram diferentes entre alguns estudos, mostrando algumas inconsistências, risco de viés e o nível de evidência mostrou-se moderado a baixo, o que diminui a força da recomendação. Novos estudos podem alterar a estimativa do efeito, no entanto, deve-se ter cautela ao interpretar as informações.

Vários protocolos de dieta cetogênica foram usados. Os estudos mostraram resultados positivos para redução da frequência de crises de enxaqueca com dieta cetogênica (FINSTERER & FRANK, 2019; LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2019b; LORENZO et al., 2013; LORENZO et al., 2014; LORENZO et al., 2016; EVCILI, 2018).

Além disso, é importante considerar que 2 foram estudos randomizados (LORENZO et al., 2019; EVCILI, 2018) e um quase-randomizado (LORENZO et al., 2019b). Esses resultados são favoráveis à aplicabilidade da dieta cetogênica como método terapêutico para controle parcial das crises de enxaqueca. No entanto, devido à amostra limitada, tais informações devem ser interpretadas com cautela até que mais estudos de ensaios clínicos possam demonstrar um melhor nível de evidência apresentando uma amostra maior, estudos sem conflito de interesse, a demonstração de resultados negativos ou não significativos e com menor impacto de pequenas amostras favorecendo grandes efeitos (BARBANTI et al., 2017). Uma revisão sistemática que avaliou o papel da dieta e nutrição nos desencadeadores e no tratamento da enxaqueca apontou essas limitações em suas conclusões (HINDIYEH et al., 2020). No entanto, esta revisão apresentou uma questão de pesquisa mais ampla que usou apenas dois bancos de dados, poucos estudos primários com relação à dieta cetogênica e um tempo de publicação limitado para inclusão de estudos.

A análise de alguns estudos incluídos na presente revisão sistemática demonstrou melhora com a dieta em relação à frequência, gravidade, duração, uso de terapias de resgate e dias com dor (LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2019b; LORENZO et al., 2016; EVCILI, 2018). Esses resultados sugerem indiretamente que a intensidade das crises nos indivíduos desses estudos também teve uma redução importante. Uma revisão narrativa apontou para os mesmos efeitos benéficos da dieta cetogênica (JAHROMI et al., 2019). No entanto, os resultados dessa pesquisa mostraram que os estudos originais não avaliaram objetivamente a gravidade por meio de VAS, eles forneceram apenas evidências indiretas. A heterogeneidade dos instrumentos de avaliação impossibilita comparações diretas ou análises estatísticas.

Os tipos de dieta empregados predominaram nas formas de proporção relativamente menor de gordura em relação aos carboidratos (LORENZO et al., 2019; LORENZO et al., 2019b; LORENZO et al., 2013; LORENZO et al., 2014; LORENZO et al., 2016; KOSSOFF et al., 2010; EVCILI, 2018). Isso aponta para o fato de que essas variantes da dieta cetogênica são mais palatáveis e com menos efeitos adversos que a clássica dieta cetogênica e que dietas com maior proporção de gordura tendem a ser mais intoleráveis levando a maiores taxas de abandono da dieta (MCDONALD & CERVENKA, 2018) como ocorreu no estudo de “Schnabel (1928)”. A dieta cetogênica tende a ser desequilibrada para alguns tipos de micro e macronutrientes quanto maior for a proporção de gorduras. Devido à

ingestão limitada da maioria dos vegetais, frutas e outros alimentos, tende a ser deficiente em cálcio, vitaminas B e vitamina D. Em geral, não há déficit de outros nutrientes. A suplementação com multivitaminas e minerais livres de carboidratos é recomendada e tende a prevenir ou corrigir deficiências existentes (BARBANTI et al., 2017; KOSSOFF et al., 2018). Não houve necessidade de longos períodos de manutenção da dieta para que resultados positivos começassem a ser observados. Esse fato é corroborado pela significância estatística encontrada em estudos randomizados (LORENZO et al., 2019; EVCILI, 2018) e quase-randomizados (LORENZO et al., 2019b) para reduzir a frequência de crises, que tiveram períodos de dieta entre um e cinco meses de duração.

Na maioria dos estudos, uma redução geral do IMC em comparação com o grupo de controle foi observada em indivíduos em dieta cetogênica, o que é um efeito esperado (CERVENKA et al., 2016). Isso levanta a possibilidade de viés em relação ao efeito adverso de perda de peso considerável, uma vez que os participantes em geral estavam acima do peso ideal e, em tese, poderiam apresentar maior perda de peso com dieta do que indivíduos submetidos ao mesmo protocolo de peso, mas com IMC normal (18,5 –24,9) (CAPRIO et al., 2019; JAHROMI, 2019; NHLBI, 1998).

Até o momento, são poucas as publicações relacionadas à dieta cetogênica para o tratamento da enxaqueca, havendo poucos estudos randomizados, que apresentam amostras pequenas, dificultando a generalização adequada dos estudos. Corroborando isso, o período de tempo observado nos resultados das buscas nas bases de dados se destaca como muito vasto. Os estudos datam de 1928 a 2019 com poucas pesquisas nesse vasto período, a maioria delas publicações dos últimos dez anos. Destaca-se que os estudos apresentam tamanhos de amostra limitados e variabilidade substancial em relação aos desenhos de estudo. Assim, deve-se ter cuidado quanto à validade interna desses achados. Observou-se que existe uma heterogeneidade entre os estudos em relação às variáveis investigadas, o que dificulta a comparação dos resultados. A maioria dos estudos é de origem norte-americana e italiana, dificultando, da mesma forma, generalizar os resultados para outras populações. A predominância de participantes do sexo feminino e adultos está de acordo com a prevalência relatada de enxaqueca na população em geral (STOVNER et al., 2018; ASHINA et al., 2021; LIPTON et al., 2007; GELFLAND et al., 2015).

A análise do risco de viés em geral foi positiva para um baixo nível de viés, mas foram observados contrastes. O estudo de “Schnabel (1928)” foi considerado de alto risco de viés. No estudo de “Kossoff et al. (2010)” embora a análise apresente baixo risco de viés, seus

resultados não podem ser considerados representativos, visto que no decorrer do estudo houve abandono da pesquisa pela maioria dos participantes. O estudo terminou com apenas 3 indivíduos de 8 listados anteriormente. O estudo de “Hindiyeh et al. (2020)” avaliou o risco de viés apenas de um estudo incluído nesta revisão sistemática (GRADEpro, 2020). Em ambos, este estudo foi considerado de risco moderado de viés.

GRADE foi usado para analisar o nível de evidência em relação ao desfecho primário estudado e os tipos de estudos. Houve predomínio de estudos do tipo série e relatos de caso que ficam prejudicados na análise por serem considerados de baixo nível de evidência. O uso de GRADE nesses estudos só é recomendado quando há poucos ou nenhum ensaio clínico ou estudos observacionais analíticos (MURAD et al., 2017). Assim, a evidência é baixa para a eficácia da dieta cetogênica e não se pode confiar ainda que o efeito final seja devido ao tratamento. Novos estudos podem alterar a estimativa do efeito, exigindo mais estudos de intervenção controlados e randomizados. Nenhum outro trabalho na literatura realizou uma revisão sistemática avaliando o risco de viés e o nível de evidência como a presente revisão sistemática no que diz respeito à eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica e suas variações na prevenção da enxaqueca em adolescentes e adultos.

Este estudo apresenta limitações no que diz respeito aos estudos individuais, o pequeno número de estudos, a pequena amostra populacional, a heterogeneidade dos tipos de estudo, os instrumentos de medida, as variáveis estudadas e a presença de conflito de interesses por parte dos autores. Tais condições limitam a realização de uma meta-análise para os dados avaliados. Apesar das limitações dos estudos incluídos, esta revisão pode servir de base para novos estudos que ajudarão a estabelecer o real efeito da dieta cetogênica na enxaqueca em adolescentes e adultos, uma vez que apresentou alto rigor metodológico e instrumentos de maior qualidade na sistematização das evidências sobre o tema.

## 5 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica e suas variações na prevenção da enxaqueca em adolescentes e adultos são respaldadas na literatura, mas as limitações encontradas nesses estudos dificultam a confirmação dessas hipóteses com base na análise de risco de viés e o nível de evidência. Para que os resultados dos estudos sejam comparados, é necessário padronizar os instrumentos de medida e definir outras variáveis e medidas comparáveis para a realização das análises estatísticas. Sugerimos novas pesquisas com maior rigor quanto ao desenho experimental e ao tamanho da amostra necessária para comparação estatística.

Apesar das limitações encontradas, este estudo representa um esforço inicial para sistematizar informações sobre a eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica e suas variações na prevenção da enxaqueca. Considera-se que novas pesquisas podem possibilitar a identificação de grupos específicos para ações de intervenção e promoção da saúde que visem a melhoria da qualidade de vida e sirvam como via terapêutica, complementar ou não, ao tratamento medicamentoso da enxaqueca.

## REFERÊNCIAS

- A GELFAND, Amy; GOADSBY, Peter J; ALLEN, I Elaine. The relationship between migraine and infant colic: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 63-72, 22 maio 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102414534326>.
- AFRIDI, Shazia K.; GIFFIN, Nicola J.; KAUBE, Holger; FRISTON, Karl J.; WARD, Nick S.; FRACKOWIAK, Richard S. J.; GOADSBY, Peter J.. A Positron Emission Tomographic Study in Spontaneous Migraine. *Archives Of Neurology*, [S.L.], v. 62, n. 8, p. 1270, 1 ago. 2005. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.62.8.1270>.
- Ashina M. Migraine. *New England Journal Of Medicine*. 2020; 383:19, p. 1866-1876, Massachusetts Medical Society.
- ASHINA, Messoud; KATSARAVA, Zaza; DO, Thien Phu; BUSE, Dawn C; POZOROSICH, Patricia; ÖZGE, Aynur; KRYMCHANTOWSKI, Abouch V; LEBEDEVA, Elena R; RAVISHANKAR, Krishnamurthy; YU, Shengyuan. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet*, [S.L.], v. 397, n. 10283, p. 1485-1495, abr. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32160-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32160-7).
- BARBANTI, Piero; FOFI, Luisa; AURILIA, Cinzia; EGEO, Gabriella; CAPRIO, Massimiliano. Ketogenic diet in migraine: rationale, findings and perspectives. *Neurological Sciences*, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 111-115, maio 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-017-2889-6>.
- BARBORKA, Clifford J.. MIGRAINE. *Journal Of The American Medical Association*, [S.L.], v. 95, n. 24, p. 1825, 13 dez. 1930. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1930.02720240035010>.
- BARTSCH, T.; GOADSBY, Peter J.. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Current Pain And Headache Reports*, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 371-376, out. 2003. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-003-0036-y>.
- BECKER, Werner J.. Acute Migraine Treatment. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, [S.L.], v. 21, p. 953-972, ago. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/con.0000000000000192>.
- BIGAL, Marcelo E.; SERRANO, Daniel; BUSE, Dawn; SCHER, Ann; STEWART, Walter F.; LIPTON, Richard B.. Acute Migraine Medications and Evolution From Episodic to Chronic Migraine: a longitudinal population-based study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 48, n. 8, p. 1157-1168, set. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x>.
- AMBLUMENFELD,; VARON, Sf; WILCOX, Tk; BUSE, Dc; KAWATA, Ak; A MANACK,; GOADSBY, Pj; LIPTON, Rb. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the international burden of migraine study (ibms). *Cephalalgia*, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 301-315, 2 set. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102410381145>.

BOCK, Markus; KARBBER, Mirjam; KUHN, Hartmut. Ketogenic diets attenuate cyclooxygenase and lipoxygenase gene expression in multiple sclerosis. *Ebiomedicine*, [S.L.], v. 36, p. 293-303, out. 2018. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.057>. Bordini CA, Roesler C, Carvalho DS, et al. Recommendations for the treatment of migraine attacks - a Brazilian consensus. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015; 74; 3: 262-271.

BORDINI, Carlos Alberto; ROESLER, Célia; CARVALHO, Deusvenir de Souza; MACEDO, Djacir Dantas P.; PIOVESAN, Élcio; MELHADO, Eliana Meire; DACH, Fabiola; KOWACS, Fernando; SILVA JÚNIOR, Hilton Mariano da; SOUZA, Jano Alves de. Recommendations for the treatment of migraine attacks - a Brazilian consensus. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [S.L.], v. 74, n. 3, p. 262-271, mar. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x2015021>.

BURCH, Rebecca; RIZZOLI, Paul; LODER, Elizabeth. The Prevalence and Impact of Migraine and Severe Headache in the United States: figures and trends from government health studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 58, n. 4, p. 496-505, 12 mar. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.13281>.

BURSTEIN, R.; NOSEDA, R.; BORSOOK, D.. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *Journal Of Neuroscience*, [S.L.], v. 35, n. 17, p. 6619-6629, 29 abr. 2015. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.0373-15.2015>.

BURSTEIN, Rami; BLAKE, Pamela; SCHAIN, Aaron; PERRY, Carlton. Extracranial origin of headache. *Current Opinion In Neurology*, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 263-271, jun. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/wco.0000000000000437>.

BUSE, Dawn C.; MANACK, Aubrey N.; FANNING, Kristina M.; SERRANO, Daniel; REED, Michael L.; TURKEL, Catherine C.; LIPTON, Richard B.. Chronic Migraine Prevalence, Disability, and Sociodemographic Factors: results from the american migraine prevalence and prevention study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 52, n. 10, p. 1456-1470, 25 jul. 2012a. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x>.

BUSE, Dawn C.; MANACK, Aubrey N.; FANNING, Kristina M.; SERRANO, Daniel; REED, Michael L.; TURKEL, Catherine C.; LIPTON, Richard B.. Chronic Migraine Prevalence, Disability, and Sociodemographic Factors: results from the american migraine prevalence and prevention study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 52, n. 10, p. 1456-1470, 25 jul. 2012b. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x>.

BUSE, Dawn C.; SCHER, Ann I.; DODICK, David W.; REED, Michael L.; FANNING, Kristina M.; ADAMS, Aubrey Manack; LIPTON, Richard B.. Impact of Migraine on the Family: perspectives of people with migraine and their spouse/domestic partner in the cameo study. *Mayo Clinic Proceedings*, [S.L.], v. 91, n. 5, p. 596-611, maio 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.013>.

CAPRIO, M.; INFANTE, M.; MORICONI, E.; ARMANI, A.; FABBRI, A.; MANTOVANI, G.; MARIANI, S.; LUBRANO, C.; POGGIOGALLE, E.. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the italian society of endocrinology (sie). *Journal Of Endocrinological Investigation*, [S.L.], v. 42, n. 11, p. 1365-1386, 20 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-019-01061-2>.

- CERNUDA-MOROLLON, E.; LARROSA, D.; RAMON, C.; VEGA, J.; MARTINEZ-CAMBLOR, P.; PASCUAL, J.. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*, [S.L.], v. 81, n. 14, p. 1191-1196, 23 ago. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182a6cb72>
- CERVENKA, Mackenzie C.; TERAQ, Natalie N.; BOSARGE, Jennifer L.; HENRY, Bobbie J.; KLEES, Angela A.; MORRISON, Peter F.; KOSSOFF, Eric H.. E-mail management of the Modified Atkins Diet for adults with epilepsy is feasible and effective. *Epilepsia*, [S.L.], v. 53, n. 4, p. 728-732, 14 fev. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03406.x>.
- CHARLES, Andrew. Migraine. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 377, n. 6, p. 553-561, 10 ago. 2017. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp1605502>.
- CHONG, Catherine D; DODICK, David W; SCHLAGGAR, Bradley L; SCHWEDT, Todd J. Atypical age-related cortical thinning in episodic migraine. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 34, n. 14, p. 1115-1124, 29 abr. 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102414531157>.
- COPPOLA, Giangennaro; EPIFANIO, Giuseppina; AURICCHIO, Gianfranca; FEDERICO, Rosario Romualdo; RESICATO, Gianluca; PASCOTTO, Antonio. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain And Development*, [S.L.], v. 28, n. 6, p. 358-365, jul. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2005.11.005>.
- DANIAL, Nika N.; HARTMAN, Adam L.; STAFSTROM, Carl E.; THIO, Liu Lin. How Does the Ketogenic Diet Work? Four Potential Mechanisms. *Journal Of Child Neurology*, [S.L.], v. 28, n. 8, p. 1027-1033, 13 maio 2013. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073813487598>.
- DIENER, Hans-Christoph; DODICK, David W.; GOADSBY, Peter J.; LIPTON, Richard B.; OLESEN, Jes; SILBERSTEIN, Stephen D.. Chronic migraine—classification, characteristics and treatment. *Nature Reviews Neurology*, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 162-171, 14 fev. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2012.13>.
- DODICK, David W. Migraine. *The Lancet*, [S.L.], v. 391, n. 10127, p. 1315-1330, mar. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30478-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30478-1).
- DODICK, D W; SILBERSTEIN, S D. Migraine prevention. *Practical Neurology*, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 383-393, 1 nov. 2007. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2007.134023>.
- DODICK, David W.. Triptan Nonresponder Studies: implications for clinical practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 45, n. 2, p. 156-162, 10 fev. 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05031.x>.
- DODICK, David W; GOADSBY, Peter J; SILBERSTEIN, Stephen D; LIPTON, Richard B; OLESEN, Jes; ASHINA, Messoud; WILKS, Kerri; KUDROW, David; KROLL, Robin; KOHRMAN, Bruce. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, [S.L.], v. 13, n. 11, p. 1100-1107, nov. 2014. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70209-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70209-1).

ELLER, Michael; GELFAND, Amy A.; RIGGINS, Nina Y.; SHIBOSKI, Stephen; SCHANKIN, Christoph; GOADSBY, Peter J.. Exacerbation of headache during dihydroergotamine for chronic migraine does not alter outcome. *Neurology*, [S.L.], v. 86, n. 9, p. 856-859, 3 fev. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000002406>.

ERECIŃSKA, Maria; NELSON, David; DAIKHIN, Yevgeny; YUDKOFF, Marc. Regulation of GABA Level in Rat Brain Synaptosomes: fluxes through enzymes of the gaba shunt and effects of glutamate, calcium, and ketone bodies. *Journal Of Neurochemistry*, [S.L.], v. 67, n. 6, p. 2325-2334, 23 nov. 2002. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.67062325.x>.

EVCILI, Gökhan. Early and Long Period Follow-up Results of Low-Glycemic Index Diet for Migraine Prophylaxis. *Ağrı - The Journal Of The Turkish Society Of Algology*, [S.L.], p. 8-11, 2018. Kare Publishing. <http://dx.doi.org/10.5505/agri.2017.62443>.

FELICE, Milena de; OSSIPOV, Michael H.; WANG, Ruizhong; LAI, Josephine; CHICHORRO, Juliana; MENG, Ian; DODICK, David W.; VANDERAH, Todd W.; DUSSOR, Gregory; PORRECA, Frank. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Annals Of Neurology*, [S.L.], p. 325-337, 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21897>.

FINSTERER, Josef; FRANK, Marlies. Low-Glycemic-Index Diet Relieving Migraine but Inducing Muscle Cramps. *Journal Of Neurosciences In Rural Practice*, [S.L.], v. 10, n. 03, p. 552-554, jul. 2019. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1698034>.

FURTH, S. L.; CASEY, J. C.; PYZIK, P. L.; NEU, A. M.; DOCIMO, S. G.; VINING, E. P. G.; FREEMAN, J. M.; FIVUSH, B. A.. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatric Nephrology*, [S.L.], v. 15, n. 1-2, p. 125-128, 16 out. 2000. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s004670000443>.

GBD; VOS, Theo; ALLEN, Christine; ARORA, Megha; BARBER, Ryan M; A BHUTTA, Zulfiqar; BROWN, Alexandria; CARTER, Austin; CASEY, Daniel C; CHARLSON, Fiona J; CHEN, Alan Z. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *The Lancet*, [S.L.], v. 388, n. 10053, p. 1545-1602, out. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31678-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31678-6).

GIFFIN, Nicola J.; LIPTON, Richard B.; SILBERSTEIN, Stephen D.; OLESEN, Jes; GOADSBY, Peter J.. The migraine postdrome. *Neurology*, [S.L.], v. 87, n. 3, p. 309-313, 22 jun. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000002789>.

GIFFIN, N.J.; RUGGIERO, L.; LIPTON, R.B.; SILBERSTEIN, S.D.; TVEDSKOV, J.F.; OLESEN, J.; ALTMAN, J.; GOADSBY, P.J.; MACRAE, A.. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*, [S.L.], v. 60, n. 6, p. 935-940, 25 mar. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000052998.58526.a9>.

GROSS, Elena C.; LISICKI, Marco; FISCHER, Dirk; SÁNDOR, Peter S.; SCHOENEN, Jean. The metabolic face of migraine — from pathophysiology to treatment. *Nature Reviews Neurology*, [S.L.], v. 15, n. 11, p. 627-643, 4 out. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-019-0255-4>.

GOADSBY, Peter J.; HOLLAND, Philip R.; MARTINS-OLIVEIRA, Margarida; HOFFMANN, Jan; SCHANKIN, Christoph; AKERMAN, Simon. Pathophysiology of Migraine: a disorder of sensory processing. *Physiological Reviews*, [S.L.], v. 97, n. 2, p. 553-622, abr. 2017. American Physiological Society.  
<http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>.

GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, Hamilton, Canada, 2020.

HADJIKHANI, N.; RIO, M. Sanchez del; WU, O.; SCHWARTZ, D.; BAKKER, D.; FISCHL, B.; KWONG, K. K.; CUTRER, F. M.; ROSEN, B. R.; TOOTELL, R. B. H.. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [S.L.], v. 98, n. 8, p. 4687-4692, 3 abr. 2001. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.  
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.071582498>.

HANSEN, Jakob M; GOADSBY, Peter J; CHARLES, Andrew C. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 36, n. 3, p. 216-224, 5 maio 2015. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102415584601>.

HARTMAN, Adam L.; VINING, Eileen P. G.. Clinical Aspects of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 31-42, jan. 2007. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00914.x>.

HEPP, Zsolt; DODICK, David W; VARON, Sepideh F; GILLARD, Patrick; HANSEN, Ryan N; DEVINE, Emily B. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 35, n. 6, p. 478-488, 27 ago. 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102414547138>.

HINDIYEH, Nada Ahmad; ZHANG, Niushen; FARRAR, Mallory; BANERJEE, Pixy; LOMBARD, Louise; AURORA, Sheena K.. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: a systematic literature review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 60, n. 7, p. 1300-1316, 25 maio 2020. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1111/head.13836>.

HIGGINS, Julian; THOMAS, James; CHANDLER, Jacqueline; CUMPSTON, Miranda; LI, Tianjing; PAGE, Matthew; WELCH, Vivian. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)*. Cochrane, 2021.

INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). Classification Committee of the International Headache Society (IHS) *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 1-211, jan. 2018. SAGE Publications.  
<http://dx.doi.org/10.1177/0333102417738202>.

JEONG, Eun Ae; JEON, Byeong Tak; SHIN, Hyun Joo; KIM, Nayoung; LEE, Dong Hoon; KIM, Hyun Joon; KANG, Sang Soo; CHO, Gyeong Jae; CHOI, Wan Sung; ROH, Gu Seob. Ketogenic diet-induced peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activation decreases neuroinflammation in the mouse hippocampus after kainic acid-induced seizures. *Experimental Neurology*, [S.L.], v. 232, n. 2, p. 195-202, dez. 2011. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.09.001>.

JAHROMI, Soodeh Razeghi; GHORBANI, Zeinab; MARTELLETTI, Paolo; LAMPL, Christian; TOGHA, Mansoureh. Association of diet and headache. *The Journal Of Headache*

And Pain, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 2-13, 14 nov. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-019-1057-1>.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. Critical appraisal tools. Disponível em: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>.

KELMAN, L. The Postdrome of the Acute Migraine Attack. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 214-220, fev. 2006. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.01026.x>.

KOSARAS, Bela; JAKUBOWSKI, Moshe; KAINZ, Vanessa; BURSTEIN, Rami. Sensory innervation of the calvarial bones of the mouse. *The Journal Of Comparative Neurology*, [S.L.], p. 331-348, 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.22049>.

KOSSOFF, Eric H.; HUFFMAN, J.; TURNER, Z.; GLADSTEIN, J.. Use of the modified Atkins diet for adolescents with chronic daily headache. *Cephalalgia*, v.30, n. 8, p.1014-1016, 26 mar 2010. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.02016.x>

KOSSOFF, Eric H.; MCGROGAN, Jane R.. Worldwide Use of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, [S.L.], v. 46, n. 2, p. 280-289, fev. 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.42704.x>.

KOSSOFF, Eric H.; PYZIK, Paula L.; FURTH, Susan L.; HLADKY, Heather D.; FREEMAN, John M.; VINING, Eileen P. G.. Kidney Stones, Carbonic Anhydrase Inhibitors, and the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, [S.L.], v. 43, n. 10, p. 1168-1171, 11 out. 2002. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.11302.x>.

KOSSOFF, Eric H.; ROWLEY, Hannah; SINHA, Saurabh R.; VINING, Eileen P. G.. A Prospective Study of the Modified Atkins Diet for Intractable Epilepsy in Adults. *Epilepsia*, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 316-319, fev. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01256.x>.

KOSSOFF, Eric H. *The ketogenic and modified Atkins diet*. 6. ed. New York: Demos, 2016.

KOSSOFF, Eric H.; ZUPEC-KANIA, Beth A.; AUVIN, Stéphane; BALLABAN-GIL, Karen R.; BERGQVIST, A.G. Christina; BLACKFORD, Robyn; BUCHHALTER, Jeffrey R.; CARABALLO, Roberto H.; CROSS, J. Helen; DAHLIN, Maria G.. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia Open*, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 175-192, 21 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/epi4.12225>.

LIPTON, R. B.; BIGAL, M. E.; DIAMOND, M.; FREITAG, F.; REED, M. L.; STEWART, W. F.. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, [S.L.], v. 68, n. 5, p. 343-349, 29 jan. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21>.

LIPTON, R. B.; FANNING, K. M.; SERRANO, D.; REED, M. L.; CADY, R.; BUSE, D. C.. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*, [S.L.], v. 84, n. 7, p. 688-695, 21 jan. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000001256>.

LIPTON, Richard B.; BIGAL, Marcelo E.. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 45, n. 1, p. 3-13, abr. 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.4501001.x>.

LIPTON, R. B.. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology*, [S.L.], v. 72, n. 51, p. 3-7, 2 fev. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181974b19>.

LORENZO, C. di; COPPOLA, G.; SIRIANNI, G.; LORENZO, G. di; BRACAGLIA, M.; LENOLA, D. di; SIRACUSANO, A.; ROSSI, P.; PIERELLI, F.. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *European Journal Of Neurology*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 170-177, 25 ago. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12550>.

LORENZO, C. di; COPPOLA, G.; SIRIANNI, G.; LORENZO, G. di; BRACAGLIA, M.; LENOLA, D. di; SIRACUSANO, A.; ROSSI, P.; PIERELLI, F.. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *European Journal Of Neurology*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 170-177, 25 ago. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12550>.

LORENZO, Cherubino di; COPPOLA, Gianluca; BRACAGLIA, Martina; LENOLA, Davide di; SIRIANNI, Giulio; ROSSI, Paolo; LORENZO, Giorgio di; PARISI, Vincenzo; SERRAO, Mariano; CERVENKA, Mackenzie C.. A ketogenic diet normalizes interictal cortical but not subcortical responsivity in migraineurs. *Bmc Neurology*, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-9, 22 jun. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-019-1351-1>.

LORENZO, Cherubino di et al. Diet transiently improves migraine in two twin sisters: possible role of ketogenesis? *Funct Neurol*, Roma, v. 28, n. 4, p. 305-308, abr. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3951260/>.

LORENZO, C. di; COPPOLA, G.; SIRIANNI, G.; LORENZO, G. di; BRACAGLIA, M.; LENOLA, D. di; SIRACUSANO, A.; ROSSI, P.; PIERELLI, F.. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *European Journal Of Neurology*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 170-177, 25 ago. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12550>.

LORENZO, Cherubino di; COPPOLA, Gianluca; BRACAGLIA, Martina; LENOLA, Davide di; EVANGELISTA, Maurizio; SIRIANNI, Giulio; ROSSI, Paolo; LORENZO, Giorgio di; SERRAO, Mariano; PARISI, Vincenzo. Cortical functional correlates of responsiveness to short-lasting preventive intervention with ketogenic diet in migraine: a multimodal evoked potentials study. *The Journal Of Headache And Pain*, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-10, 31 maio 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-016-0650-9>.

MAALOUF, Marwan; RHO, Jong M.; MATTSON, Mark P.. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Research Reviews*, [S.L.], v. 59, n. 2, p. 293-315, mar. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.09.002>.

MAALOUF, Naim M.; LANGSTON, Joshua P.; VAN NESS, Paul C.; MOE, Orson W.; SAKHAEI, Khashayar. Nephrolithiasis in topiramate users. *Urological Research*, [S.L.], v. 39, n. 4, p. 303-307, 17 dez. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-010-0347-5>.

MAINERO, Caterina; BOSHYAN, Jasmine; HADJIKHANI, Nouchine. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Annals Of Neurology*, [S.L.], v. 70, n. 5, p. 838-845, nov. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22537>.

MEIRA, Isabella D'andrea; ROMÃO, Tayla Taynan; PRADO, Henrique Jannuzzelli Pires do;

KRÜGER, Lia Theophilo; PIRES, Maria Elisa Paiva; CONCEIÇÃO, Priscila Oliveira da. Ketogenic Diet and Epilepsy: what we know so far. *Frontiers In Neuroscience*, [S.L.], v. 13, p. 1-8, 29 jan. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00005>.

MOHAMMAD, Zare *et al.* Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Current Journal Of Neurology*, Iran, v. 2, n. 16, p. 72-77, jun. 2019. Disponível em: ZARE, M., & OKHOVAT, A., & ESMAILZADEH, A., & MEHVARI, J., & NAJAFI, M., & SAADATNIA, M. (2017). Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *CURRENT JOURNAL OF NEUROLOGY (IRANIAN JOURNAL OF NEUROLOGY)*, 16(2), 72-77. <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=647871>.

MANIYAR, Farooq Husain; SPRENGER, Till; MONTEITH, Teshamae; SCHANKIN, Christoph; GOADSBY, Peter James. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*, [S.L.], v. 137, n. 1, p. 232-241, 23 nov. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt320>.

MALEKI, Nasim; BECERRA, Lino; BRAUN, Jennifer; BIGAL, Marcelo; BURSTEIN, Rami; BORSOOK, David. Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 32, n. 8, p. 607-620, 23 maio 2012. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102412445622>.

MARIE, Le Docteur A.. LA LUTTE CONTRJZ L'ÉPILEPSIE PAR LA RÉÉDUCATION ALIMENTAIRE.. *Epilepsia*, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 265-273, mar. 1911. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1911.tb03003.x>.

MARMURA, Michael J.; SILBERSTEIN, Stephen D.; SCHWEDT, Todd J.. The Acute Treatment of Migraine in Adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 55, n. 1, p. 3-20, jan. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12499>.

MA, W.; BERG, J.; YELLEN, G.. Ketogenic Diet Metabolites Reduce Firing in Central Neurons by Opening KATP Channels. *Journal Of Neuroscience*, [S.L.], v. 27, n. 14, p. 3618-3625, 4 abr. 2007. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.0132-07.2007>.

MCDANIEL, Sharon S.; RENSING, Nicholas R.; THIO, Liu Lin; YAMADA, Kelvin A.; WONG, Michael. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia*, [S.L.], v. 52, n. 3, p. 7-11, mar. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02981.x>.

MCDONALD, Tanya J. W.; CERVENKA, Mackenzie C.. Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 1018-1031, 17 set. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-018-0666-8>.

MCNALLY, Melanie A.; HARTMAN, Adam L.. Ketone bodies in epilepsy. *Journal Of Neurochemistry*, [S.L.], v. 121, n. 1, p. 28-35, 7 fev. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07670.x>.

MELO, Torun Margareta; NEHLIG, Astrid; SONNEWALD, Ursula. Neuronal–glial interactions in rats fed a ketogenic diet. *Neurochemistry International*, [S.L.], v. 48, n. 6-7, p. 498-507, maio 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2005.12.037>.

MOHER, David; LIBERATI, Alessandro; TETZLAFF, Jennifer; ALTMAN, Douglas G.. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the prisma

statement. **Plos Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 7, p. 1000097, 21 jul. 2009. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.

MOHER, David; SHAMSEER, Larissa; CLARKE, Mike; GHERSI, Davina; LIBERATI, Alessandro; PETTICREW, Mark; SHEKELLE, Paul; A STEWART, Lesley. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1-9, 1 jan. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.

MOULTON, Eric A.; BECERRA, Lino; JOHNSON, Adriana; BURSTEIN, Rami; BORSOOK, David. Altered Hypothalamic Functional Connectivity with Autonomic Circuits and the Locus Coeruleus in Migraine. *Plos One*, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 1-8, 17 abr. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0095508>.

MOULTON, Eric A.; BURSTEIN, Rami; TULLY, Shannon; HARGREAVES, Richard; BECERRA, Lino; BORSOOK, David. Interictal Dysfunction of a Brainstem Descending Modulatory Center in Migraine Patients. *Plos One*, [S.L.], v. 3, n. 11, p. 3799-3804, 24 nov. 2008. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003799>.

MURAD, M Hassan; A MUSTAFA, Reem; SCHÜNEMANN, Holger J; SULTAN, Shahnaz; SANTESSO, Nancy. Rating the certainty in evidence in the absence of a single estimate of effect. *Evidence Based Medicine*, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 85-87, 20 mar. 2017. *BMJ*. <http://dx.doi.org/10.1136/ebmed-2017-110668>.

NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE (NHLBI). Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (US). *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*. Bethesda (MD). National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998.

NATOLI, Ji; A MANACK,.; DEAN, B; BUTLER, Q; TURKEL, Cc; STOVNER, L; LIPTON, Rb. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 30, n. 5, p. 599-609, 1 ago. 2009. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x>.

NEAL, E. G.; CROSS, J. H.. Efficacy of dietary treatments for epilepsy. *Journal Of Human Nutrition And Dietetics*, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 113-119, abr. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-277x.2010.01043.x>.

NEAL, E.G.; ZUPEC-KANIA, B.; PFEIFER, H.H.. Carnitine, nutritional supplementation and discontinuation of ketogenic diet therapies. *Epilepsy Research*, [S.L.], v. 100, n. 3, p. 267-271, jul. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplesyres.2012.04.021>.

NOSEDA, Rodrigo; BURSTEIN, Rami. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*, [S.L.], v. 154, n. 1, p. 44-53, dez. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>.

NOSEDA, R.; JAKUBOWSKI, M.; KAINZ, V.; BORSOOK, D.; BURSTEIN, R.. Cortical Projections of Functionally Identified Thalamic Trigemino-vascular Neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms. *Journal Of Neuroscience*, [S.L.], v. 31, n. 40, p. 14204-14217, 5 out. 2011. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.3285-11.2011>.

- PANICO, Luis Ramón; DEMARTINI, Martha Graciela; RÍOS, Viviana Graciela; CARNIELLO, María Ángela. Dieta cetogénica en la epilepsia refractaria infantil: respuesta electroclínica, complicaciones y efectos secundarios. *Revista de Neurología*, [S.L.], v. 31, n. 03, p. 212, 2000. Viguera Editores SLU. <http://dx.doi.org/10.33588/rn.3103.2000041>.
- PENZIEN, Donald B.; ANDRASIK, Frank; FREIDENBERG, Brian M.; HOULE, Timothy T.; LAKE, Alvin E.; LIPCHIK, Gay L.; HOLROYD, Kenneth A.; LIPTON, Richard B.; MCCRORY, Douglas C.; NASH, Justin M.. Guidelines for Trials of Behavioral Treatments for Recurrent Headache, First Edition: american headache society behavioral clinical trials workgroup. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 45, n. 2, p. 110-132, maio 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.4502004.x>.
- PETERMAN, M. G.. THE KETOGENIC DIET IN EPILEPSY. *Jama: The Journal of the American Medical Association*, [S.L.], v. 84, n. 26, p. 1979, 27 jun. 1925. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1925.02660520007003>.
- PETRUSIC, Igor; ZIDVERC-TRAJKOVIC, Jasna; PODGORAC, Ana; STERNIC, Nadezda. Underestimated phenomena: higher cortical dysfunctions during migraine aura. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 33, n. 10, p. 861-867, 19 fev. 2013. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102413476373>.
- PIETROBON, Daniela; MOSKOWITZ, Michael A.. Pathophysiology of Migraine. *Annual Review Of Physiology*, [S.L.], v. 75, n. 1, p. 365-391, 10 fev. 2013. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183717>.
- RANG, Humphrey Peter. *Rang & Dale Farmacologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- SAMPAIO, Leticia Pereira de et al. Exames Complementares In: Manes M, editor. ABC da dieta cetogénica para epilepsia refratária. Rio de Janeiro: DOC Content; 2018. p. 56-61. Disponível em: <https://sbni.org.br/wp-content/uploads/2019/07/ABC-Dieta-JUL-04.pdf>.
- SARA, Gori. Preferential occurrence of attacks during night sleep and/or upon awakening negatively affects migraine clinical presentation. *Functional Neurology*, [S.L.], p. 119-123, 2015. CIC Edizioni Internazionali. <http://dx.doi.org/10.11138/fneur/2015.30.2.119>.
- SCHULTE, Laura H.; MAY, Arne. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*, [S.L.], v. 139, n. 7, p. 1987-1993, 5 maio 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww097>.
- SCHUNEMANN, H; BROZEK, J; GUYATT, G; OXMAN. A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013.
- SCHWEDT, Todd J; CHONG, Catherine D; CHIANG, Chia-Chun; BAXTER, Leslie; SCHLAGGAR, Bradley L; DODICK, David W. Enhanced pain-induced activity of pain-processing regions in a case-control study of episodic migraine. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 34, n. 12, p. 947-958, 13 mar. 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102414526069>.
- SCHNABEL, Truman G.. An Experience with a Ketogenic Dietary in Migraine. *Annals Of Internal Medicine*, [S.L.], v. 2, n. 4, p. 341, 1 out. 1928. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-2-4-341>.
- SENG, Elizabeth K.; HOLROYD, Kenneth A.. Behavioral Migraine Management Modifies Behavioral and Cognitive Coping in People With Migraine. *Headache: The Journal of Head*

and Face Pain, [S.L.], v. 54, n. 9, p. 1470-1483, 18 jul. 2014. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1111/head.12426>.

SILBERSTEIN, Stephen D.. Migraine Symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 35, n. 7, p. 387-396, jul. 1995. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3507387.x>.

SILBERSTEIN, S; Tfelt-Hansen, P; DODICK, Dw; Limmroth, V; Lipton, Rb; Pascual, J; Wang, Sj. Guidelines for Controlled Trials of Prophylactic Treatment of Chronic Migraine in Adults. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 28, n. 5, p. 484-495, maio 2008. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01555.x>.

Spilioti, Martha; Pavlou, Evangelos; Gogou, Maria; Katsanika, Irene; Papadoπούλου-Alataki, Efimia; Grafakou, Olga; GKampeta, Anastasia; DINOPOULOS, Argyrios; EVANGELIOU, Athanasios. Valproate effect on ketosis in children under ketogenic diet. *European Journal Of Paediatric Neurology*, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 555-559, jul. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.003>.

Starling, Amaal J; Tepper, Stewart J; Marmura, Michael J; A Shamim, Ejaz; Robbins, Matthew s; Hindiyyeh, Nada; Charles, Andrew C; Goadsby, Peter J; Lipton, Richard B; Silberstein, Stephen D. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia*, [S.L.], v. 38, n. 6, p. 1038-1048, 4 mar. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102418762525>.

Steiner, Timothy; Saylor, Deanna. The Global Burden of Headache. *Seminars In Neurology*, [S.L.], v. 38, n. 02, p. 182-190, abr. 2018. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1646946>. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease [published correction appears in *Cell*. 2017 Apr 6;169(2):361-371]. *Cell*. 2017;168(6):960-976. doi:10.1016/j.cell.2017.02.004

Strahman, R. Scott. Can Ketosis Help Migraine Sufferers? A Case Report. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 182-182, jan. 2006. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00321\\_5.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00321_5.x).

Tepper, Stewart J.; Diener, Hans-Christoph; Ashina, Messoud; Brandes, Jan Lewis; Friedman, Deborah I.; Reuter, Uwe; Cheng, Sunfa; Nilssen, Jon; Leonardi, Dean K.; Lenz, Robert A.. Erenumab in chronic migraine with medication overuse. *Neurology*, [S.L.], v. 92, n. 20, p. 2309-2320, 17 abr. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000007497>.

Stovner, Lars Jacob; Nichols, Emma; Steiner, Timothy J; Abd-Allah, Foad; Abdelalim, Ahmed; Al-Raddadi, Rajaa M; Ansha, Mustafa Geleto; Barac, Aleksandra; Bensenor, Isabela M; Doan, Linh Phuong. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *The Lancet Neurology*, [S.L.], v. 17, n. 11, p. 954-976, nov. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30322-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30322-3).

Strube, A; Pfaffenrath, V; Ladwig, K-H; Meisinger, C; Hoffmann, W; Fendrich, K; Vennemann, M; Berger, K. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany—the German DMKG headache study. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 207-213, 1 jul. 2009. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01906.x>.

SUN, Hong; DODICK, David W; SILBERSTEIN, Stephen; GOADSBY, Peter J; REUTER, Uwe; ASHINA, Messoud; SAPER, Joel; CADY, Roger; CHON, Yun; DIETRICH, Julie. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 382-390, abr. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)00019-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(16)00019-3).

SUN, Hong; DODICK, David W; SILBERSTEIN, Stephen; GOADSBY, Peter J; REUTER, Uwe; ASHINA, Messoud; SAPER, Joel; CADY, Roger; CHON, Yun; DIETRICH, Julie. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 382-390, abr. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)00019-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(16)00019-3).

TFELT-HANSEN, Peer C; PIHL, Thomas; HOUGAARD, Anders; MITSIKOSTAS, Dimos D. Drugs targeting 5-hydroxytryptamine receptors in acute treatments of migraine attacks. A review of new drugs and new administration forms of established drugs. *Expert Opinion On Investigational Drugs*, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 375-385, 2 dez. 2013. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1517/13543784.2014.861817>.

URBANIAK, GC; PLOUS S. Research Randomizer (Version 4.0) [Computer software]. Retrieved on June 22, 2013, from <http://www.randomizer.org/>.

VARKEY, Emma; CIDER, Åsa; CARLSSON, Jane; LINDE, Mattias. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia*, [S.L.], v. 31, n. 14, p. 1428-1438, 2 set. 2011. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102411419681>.

WANG, Zhiyue J.; BERGQVIST, Christina; HUNTER, Jill V.; JIN, Dongzhu; WANG, Dah-Jyuu; WEHRLI, Suzanne; ZIMMERMAN, Robert A.. In vivo measurement of brain metabolites using two-dimensional double-quantum MR spectroscopy?exploration of GABA levels in a ketogenic diet. *Magnetic Resonance In Medicine*, [S.L.], v. 49, n. 4, p. 615-619, 18 mar. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.10429>.

WHELESS, James W.. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*, [S.L.], v. 49, p. 3-5, nov. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x>.

WILDER, RM. The effect on ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull*. 1921;2:307-8. Disponível em: [Wilder \(1921\) The effect of ketonemia on the course of epilepsy - Neslazeno](#)

WLODAREK, Dariusz. Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients*, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 169, 15 jan. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11010169>.

WOODYATT, R. T.. OBJECTS AND METHOD OF DIET ADJUSTMENT IN DIABETES. *Archives Of Internal Medicine*, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 125, 1 ago. 1921. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1921.00100140002001>.

WORTHINGTON, Irene et al. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci Actions Search In Pubmed Search In Nlm Catalog Add To Search .*, Canada, p. 1-80, set. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23968886/>.

YAMADA, Kelvin A.. Calorie restriction and glucose regulation. *Epilepsia*, [S.L.], v. 49, p. 94-96, nov. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01847.x>.

YE, Fang; LI, Xiao-Jia; JIANG, Wan-Lin; SUN, Hong-Bin; LIU, Jie. Efficacy of and Patient Compliance with a Ketogenic Diet in Adults with Intractable Epilepsy: a meta-analysis. *Journal Of Clinical Neurology*, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 26, 2015. Korean Neurological Association. <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2015.11.1.26>.

YOUM, Yun-Hee; NGUYEN, Kim y; GRANT, Ryan W; GOLDBERG, Emily L; BODOGAI, Monica; KIM, Dongin; D'AGOSTINO, Dominic; PLANAUSKY, Noah; LUPFER, Christopher; KANNEGANTI, Thirumala D. The ketone metabolite  $\beta$ -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 263-269, 16 fev. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3804>.

ZARE, M.; OKHOVAT, A. A.; ESMAILLZADEH, A.; MEHVARI, J.; NAJAFI, M. R.; SAADATNIA, M. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Current Journal of Neurology*, v. 16, n. 2, p. 72-77, 19 abr. 2017. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=72155838>

ZUPEC-KANIA, Beth A.; SPELLMAN, Emily. An Overview of the Ketogenic Diet for Pediatric Epilepsy. *Nutrition In Clinical Practice*, [S.L.], v. 23, n. 6, p. 589-596, dez. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1177/0884533608326138>.