



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

Cinthia Monteiro da Silva

**EFEITO DA DIETA CETOGÊNICA ATKINS MODIFICADA NAS
CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-1, INSULINA E PROTEÍNA C REATIVA EM
ADULTOS COM EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE**

Florianópolis

2023

Cynthia Monteiro da Silva

**EFEITO DA DIETA CETOGÊNICA ATKINS MODIFICADA NAS
CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-1, INSULINA E PROTEÍNA C REATIVA EM
ADULTOS COM EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Nutrição, na linha de pesquisa Estudo Dietético e Bioquímico relacionado com o Estado Nutricional.

Orientador(a): Prof^ª Dr^ª Júlia Dubois Moreira

Florianópolis

2023

Silva, Cinthia Monteiro da
Efeito da Dieta Cetogênica Atkins Modificada nas
Concentrações Séricas de IGF-1, Insulina e Proteína C Reativa em
Adultos com Epilepsia Farmacorresistente / Cinthia Monteiro da
Silva ; orientadora, Júlia Dubois Moreira, 2023.
90 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação
em Nutrição, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

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

Cinthia Monteiro da Silva

**EFEITO DA DIETA CETOGENICA ATKINS MODIFICADA NAS
CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE IGF-1, INSULINA E PROTEINA C REATIVA EM
ADULTOS COM EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 29 de maio de 2023, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Amanda Bagolin do Nascimento, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Vanessa Moraes de Andradw, Dr.(a)
Universidade do Extremo Sul Catarinense

Prof.(a) Yara Maria Franco Moreno, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

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

Insira neste espaço a
assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a
assinatura digital

Prof.(a) Júlia Dubois Moreira Dr.(a)
Orientador(a)

Florianópolis, 2023.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de cursar o mestrado e pela sua direção em cada passo. Todo conhecimento e sabedoria vêm dele e retornam para Ele.

À minha família, meus pais Jurandir e Leoni e meu irmão Gustavo. Eles são a base da minha jornada, aqueles que sempre me incentivaram, investiram em mim e me deram segurança para alçar os vãos da vida acadêmica e profissional.

À minha orientadora Júlia Dubois Moreira, pelo acolhimento, paciência e respeito às diferentes fases que vivi enquanto cursei o mestrado. Obrigada por transmitir tranquilidade em cada etapa deste trabalho, por compartilhar seus preciosos ensinamentos e por tornar mais leve a minha passagem pela pós graduação.

Aos membros do grupo Translational Nutritional Neuroscience, por todas as discussões enriquecedoras.

Às professoras Katia Lin e Letícia Ribeiro, e à colega Maiara Lima, pelas partilhas no Ambulatório de Dieta Cetogênica do HU/UFSC.

Aos pacientes com epilepsia farmacorresistente que aceitaram participar do estudo. Graças a vocês, esperamos que seja possível trazer evoluções importantes no tratamento da epilepsia em um futuro próximo.

Ao meu parceiro Willian, que foi parte fundamental no final dessa etapa. Obrigada pelo seu cuidado, paciência e por cada doce e firme palavra de incentivo.

Por fim, sou grata aos amigos e colegas que fizeram parte dos desafios e alegrias deste mestrado. Obrigada aqueles que me incentivaram quando ainda era apenas um anseio do meu coração, e também aqueles que celebraram os dias bons e que me acolheram nos dias difíceis. Obrigada por me apoiarem e torcerem pela finalização dessa etapa.

RESUMO

Introdução: A epilepsia é uma condição que acomete 1% da população mundial e é caracterizada pela atividade neuronal exacerbada e predisposição aumentada do cérebro em originar crises epiléticas recorrentes não provocadas. Aproximadamente 30% dos indivíduos com epilepsia não obtêm controle satisfatório das crises com os tratamentos convencionais e, para estes casos, a dieta cetogênica têm se mostrado um tratamento eficaz e seguro. O IGF-1 e a insulina possuem similaridade estrutural e são hormônios considerados fatores neurotróficos, pois além de desempenharem funções no metabolismo periférico, possuem atribuições importante no Sistema Nervoso Central (SNC) relacionadas a plasticidade cerebral e excitabilidade neuronal. A proteína C reativa (PCR) é um importante biomarcador inflamatório que pode ser modulado pela ingestão alimentar, bem como pode estar elevado em indivíduos com epilepsia farmacorresistente. O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da Dieta Cetogênica Atkins Modificada nas concentrações séricas de IGF-1, insulina e PCR em adultos com epilepsia farmacorresistente. **Método:** Trata-se de um estudo quase-experimental. Os dados foram coletados entre dezembro/2017 e março/2020 no Ambulatório de Dieta Cetogênica do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU), Florianópolis, SC. Foram incluídos na pesquisa pacientes com diagnóstico de epilepsia farmacorresistente, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos. Os pacientes seguiram a Dieta Atkins Modificada (DAM), restrita a 20 gramas de carboidrato/dia durante 24 semanas. Foram avaliados marcadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal e frequência de crises na fase pré-dieta e nas semanas 12 e 24. Foram avaliadas as concentrações séricas de IGF-1, Insulina, PCR-*us* e avaliados dados antropométricos, através do Índice de Massa Corporal (IMC), Circunferência da Cintura (CC) e Circunferência do Braço e dados de composição corporal, através da massa magra e percentual de gordura. Glicemia, HbA1c e HOMA IR também foram avaliados. As alterações bioquímicas e de composição corporal observadas ao longo do tempo foram avaliadas através do modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE). **Resultados:** Foram recrutados 21 pacientes e completaram o estudo 11 pacientes com idade média de 31,45±9,36 anos, dos quais 5 eram do sexo feminino e 6 do sexo masculino. Ao longo de 12 semanas de intervenção, observou-se redução significativa na frequência de crises bilaterais ($p = 0,02$) e na insulina ($p=0,04$). Dos parâmetros antropométricos, a Circunferência da Cintura e Circunferência do Braço foram significativamente menores em 12 ($p= <0,01$) e 24 semanas ($p= <0,01$). Em relação aos parâmetros de composição corporal, a massa magra reduziu em 24 semanas ($p=0,01$). Não foram observadas alterações significativas de IGF-1 e PCR durante o período de estudo. **Conclusão:** Não houve alteração significativa de IGF-1 e PCR ao longo do tempo. Porém, a insulina mostrou-se significativamente menor na semana 12. Os demais parâmetros bioquímicos também não tiveram alterações significativas. Dos parâmetros antropométricos e de composição corporal, CC e CB tiveram redução significativa na semana 12 e 24 e massa magra diminuiu significativamente na semana 24. Ademais, observou-se que a dieta foi eficaz no controle de crises.

Palavras-chave: Epilepsia; Dieta Cetogênica; Dieta Atkins Modificada; IGF-1; Insulina; PCR.

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a condition that affects 1% of the world's population and is characterized by exacerbated neuronal activity and an increased predisposition of the brain to generate recurrent unprovoked epileptic seizures. Approximately 30% of individuals with epilepsy do not achieve satisfactory seizure control with conventional treatments, and for these cases, the ketogenic diet has been shown to be an effective and safe treatment. IGF-1 and insulin have structural similarities and are considered neurotrophic factors because, in addition to their roles in peripheral metabolism, they play important roles in the Central Nervous System (CNS), related to brain plasticity and neuronal excitability. C-reactive protein (CRP) is an important inflammatory biomarker that can be modulated by food intake and may be elevated in individuals with pharmaco-resistant epilepsy. The aim of this study was to evaluate the effect of the Modified Atkins Ketogenic Diet on serum concentrations of IGF-1, insulin, and CRP in adults with pharmaco-resistant epilepsy. **Method:** This was an almost-experimental study. Data were collected between December 2017 and March 2020 at the Ketogenic Diet Outpatient Clinic of the University Hospital Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU), Florianópolis, SC. The study included patients diagnosed with pharmaco-resistant epilepsy, aged 18 years or older, of both sexes. The patients followed the Modified Atkins Diet (MAD), restricted to 20 grams of carbohydrates per day for 24 weeks. Biochemical, anthropometric, and body composition markers and seizure frequency were evaluated in the pre-diet phase and at weeks 12 and 24. Serum concentrations of IGF-1, insulin, and hs-CRP were assessed, as well as anthropometric data through the Body Mass Index (BMI), Waist Circumference (WC), Arm Circumference, and body composition data, including lean mass and percentage of fat. Blood glucose, HbA1c, and HOMA-IR were also evaluated. Biochemical and body composition changes over time were analyzed using the Generalized Estimating Equations (GEE) model. **Results:** Twenty-one patients were recruited, and 11 patients completed the study, with a mean age of 31.45 ± 9.36 years, of which 5 were female and 6 were male. Over 12 weeks of intervention, a significant reduction in the frequency of bilateral seizures ($p = 0.02$) and insulin levels ($p = 0.04$) was observed. Among the anthropometric parameters, Waist Circumference and Arm Circumference were significantly smaller at 12 ($p < 0.01$) and 24 weeks ($p < 0.01$). Regarding body composition parameters, lean mass decreased at 24 weeks ($p = 0.01$). No significant changes in IGF-1 and hs-CRP were observed during the study period. **Conclusion:** There were no significant changes in IGF-1 and hs-CRP over time. However, insulin levels were significantly lower at week 12. The other biochemical parameters also did not show significant changes. Among the anthropometric and body composition parameters, Waist Circumference and Arm Circumference significantly decreased at weeks 12 and 24, and lean mass decreased significantly at week 24. Additionally, it was observed that the diet was effective in controlling seizures.

Keywords: Epilepsy; Ketogenic Diet; Modified Atkins Diet; IGF-1; Insulin; CPR.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Etapas da pesquisa.....36

ARTIGO

Figura 1 - Fluxograma de recrutamento de participantes com epilepsia farmacorresistente entre dezembro de 2017 e março de 2020, Florianópolis, SC.....51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Erros inatos do metabolismo que contraindicam o uso da DC.....	35
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos que investigaram biomarcadores do perfil glicêmico em adultos com epilepsia farmacorresistente em tratamento com dieta cetogênica.....29

ARTIGO

Tabela 1 Características demográficas e clínicas dos pacientes no início do estudo.....52

Tabela 2 - Número de crises epiléticas ao longo do tempo.....53

Tabela 3 - Parâmetros bioquímicos dos participantes ao longo do tempo.....53

Tabela 4 - Parâmetros antropométricos e de composição corporal dos participantes ao longo do tempo.....54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- A₁ – Receptores de Adenosina
- ACETIL-COA – Acetilcoenzima A
- AKT - Proteína quinase B
- ATP – Adenosina trifosfato
- BHE – Barreira hemato-encefálica
- CB – Circunferência do braço
- CBZ - Carbamazepina
- CC – Circunferência da cintura
- CHO – Carboidrato
- CLB - Clobazan
- DAM - Dieta Atkins Modificada
- DC - Dieta Cetogênica
- DXA - *Dual-energy x-ray absorptiometry* (densitometria computadorizada por absormetria radiológica de dupla energia)
- EEG – Eletroencefalografia
- ERK - Proteína quinase regulada por sinal extracelular
- FNT - Fenitoína
- FOXO – do inglês “*Forkhead Box*”
- GABA - *Gamma-aminobutyric acid* (ácido gama-aminobutírico)
- GEE - Equações de Estimativas Generalizadas
- GH – Hormônio do Crescimento
- GSK3 β – Glicogênio cinase 3
- HBA1C – Hemoglobina glicada
- HGCR - Hospital Governador Celso Ramos
- HOMA-IR – *Homeostatic model assessment of insulin resistance* (modelo de avaliação homeostática de resistência à insulina)
- HU - Hospital Universitário
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- IGF – Fator de crescimento semelhante à insulina

IGF-1- Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I
IGFBPs - Proteínas de ligação de IGF
IGFR – Receptores do fator de crescimento semelhante à insulina
IGF1R – Receptores do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I
IID – Índice Inflamatório da Dieta
ILAE - International League Against Epilepsy
IMC - Índice de Massa Corporal
K_{ATP} – Potássio sensível ao ATP
LCM - Lacosamida
LEV - Levetiracetam
LMT - Lamotrigina
MAPK - Proteína quinase ativada por mitógenos
mTOR – Proteína alvo de rapamicina em mamíferos
NF-κB - Fator nuclear kappa B
NMDA - N-metil D-Aspartato
OXCZ - Oxcarbazepina
PB - Fenobarbital
PCR-us – Proteína C Reativa ultrasensível
PI3K - Fosfatidilinositol-3-quinase
PKA - Proteína quinase dependente de AMPc
PKC - Proteína quinase C
RAS – do inglês “*Rat Sarcoma Virus*”
R24h - Recordatório Alimentar de 24 horas
RI – Receptores de Insulina
RM – Ressonância magnética
SNC – Sistema Nervoso Central
TACO - Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOP - Topiramato
UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina
VPA - Ácido Valpróico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	EPILEPSIA	16
2.1.1	Epilepsia farmacorresistente.....	17
2.2	DIETA CETOGÊNICA EM EPILEPSIA: DIETA ATKINS MODIFICADA	18
2.3	EPILEPSIA E INFLAMAÇÃO	21
2.4	SISTEMA IGF-1/INSULINA E SUA FUNÇÃO NO CÉREBRO	22
2.4.1	Papel do IGF-1 no cérebro	22
2.4.2	Papel da insulina no cérebro	24
2.4.3	Evidências sobre insulina e IGF-1 na epilepsia	26
3	OBJETIVOS	32
3.1	OBJETIVO GERAL	32
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4	MÉTODO.....	33
4.1	CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	33
4.2	DESCRIÇÃO DO LOCAL E POPULAÇÃO EM ESTUDO	33
4.2.1	Critérios de inclusão	33
4.2.2	Critérios de exclusão	34
4.2.3	Critérios de descontinuação	34
4.3	DETERMINAÇÃO DA AMOSTRA.....	35
4.4	ETAPAS DA PESQUISA	35
4.4.1	Protocolo Dietético	36
4.5	PROCESSO DE COLETA DE DADOS	38
4.6	INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS	38
4.6.1	Caracterização dos participantes.....	38
4.6.2	Adesão e Monitorização.....	38
4.6.3	Avaliação antropométrica e composição corporal	39
4.6.4	Dosagem de biomarcadores.....	39
4.6.5	Determinação do número de crises epiléticas.....	40
4.7	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	40
4.8	PROCEDIMENTOS ÉTICOS DA PESQUISA	41
5	RESULTADOS.....	42
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
7	PERSPECTIVAS	63
	REFERÊNCIAS	65
	APÊNDICES	74
	ANEXOS	88

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é o quarto distúrbio neurológico mais comum e possui prevalência mundial de 1% (DALLÉRAC et al., 2017; ENGLAND et al., 2012). É caracterizada pela atividade neuronal exacerbada e predisposição aumentada do cérebro em originar crises epiléticas recorrentes não provocadas. A crise epilética consiste em uma descarga breve e excessiva da atividade elétrica do cérebro e é capaz de alterar temporariamente o comportamento. Os neurônios se comunicam por meio de sinais químicos e elétricos e formam redes com outros neurônios. Durante uma crise, um número relativamente pequeno de neurônios anômalos causa alterações em outros neurônios vizinhos ou em uma rede de neurônios. Esta propagação elétrica atípica ocorre devido à inibição neuronal insuficiente, excitação neuronal excessiva ou ambos (MILLIGAN, 2021).

As consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição exercem forte impacto na qualidade de vida, bem como aumentam o risco de morbimortalidade. Pessoas com epilepsia apresentam risco de morte prematura cerca de três vezes maior do que a população em geral (QUINTANA et al., 2020; WHO, 2019).

O objetivo do tratamento da epilepsia é possibilitar a melhor qualidade de vida possível para o indivíduo, por meio do adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos e buscando, idealmente, a remissão total das crises epiléticas (BRASIL, 2019). Apesar dos muitos avanços na pesquisa da epilepsia, aproximadamente 30% dos indivíduos desenvolvem farmacoresistência e não obtêm controle satisfatório das crises com o uso dos fármacos anticrises disponíveis atualmente. As alternativas de tratamento na epilepsia farmacoresistente são cirurgia, estimulação do nervo vago e dieta cetogênica (ZAVALA-TECUAPETLA et al., 2020).

A Dieta Cetogênica (DC) é caracterizada por alto teor de gordura, baixo teor de carboidrato e adequado teor de proteína e consiste em um tratamento bem estabelecido para epilepsia. Os indivíduos que não obtêm controle satisfatório das crises com outras alternativas, como intervenção cirúrgica e estimulação do nervo vago, podem se beneficiar com o emprego da dieta (DECAMPO; KOSSOFF, 2019).

A Dieta Atkins Modificada (DAM) é uma estratégia terapêutica que também limita a ingestão de carboidratos e não limitando a ingestão de calorias ou proteínas, possibilitando maior adesão e menor ocorrência de eventos adversos, como sintomas gástricos, alteração no

funcionamento intestinal, alteração de peso e perfil lipídico desfavorável. Sua eficácia é documentada na redução de $\geq 50\%$ na frequência das crises, possibilitando a remissão total em alguns casos (PAYNE et al., 2011).

Os mecanismos pelos quais os protocolos de DC diminuí as crises epiléticas demandam maiores investigações. Sabe-se que a dieta é capaz de modificar a excitabilidade neuronal e esse efeito é mediado pela produção de corpos cetônicos, pelas alterações no metabolismo neuronal e na função sináptica e pela modulação de neurotransmissores (MEIRA et al., 2019).

Mecanismos como a neurogênese e a plasticidade cerebral costumam ser benéficos ao longo da vida e a diminuição desses mecanismos pode predispor ou acentuar doenças neurodegenerativas. Em contrapartida, na epilepsia, as crises epiléticas recorrentes podem levar ao aumento da proliferação celular e contribuir para a suscetibilidade de novos neurônios às novas crises, caracterizando a neurogênese e plasticidade aberrantes (CHO et al., 2015).

Fatores neurotróficos têm sido estudados devido ao seu papel na plasticidade cerebral. O sistema insulina/IGF-1 (Fator de Crescimento semelhante à Insulina tipo I) é uma rede de sinalização multifatorial que modula o metabolismo energético e o crescimento celular. A insulina e o IGF-1 possuem similaridade estrutural e compartilham afinidade de ligação entre seus receptores. As proteínas de ligação IGF (IGFBPs) e os receptores de IGF (IGFR) e receptores de insulina (RI) regulam suas funções no Sistema Nervoso Central (SNC) (VIGNERI et al., 2015).

A insulina é um hormônio secretado pelo pâncreas que regula o metabolismo da glicose. A descoberta de receptores de insulina amplamente distribuídos no SNC revolucionou a compreensão dos papéis da insulina além da função periférica. Seu papel no cérebro inclui a regulação das sinapses, sobrevivência neuronal e plasticidade cerebral (GHASEMI et al., 2012). A insulina é um importante regulador do IGF-1, peptídeo secretado pelo fígado e estimulado pelo GH (hormônio do crescimento) (WIDIATMAJA, 2021). O papel do IGF-1 no SNC envolve o desenvolvimento e maturação do cérebro, proliferação neuronal, sinaptogênese e plasticidade cerebral (COSTALES; KOLEVZON, 2016) e suas concentrações séricas podem diminuir na dieta cetogênica (SPULBER et al., 2009).

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda produzida predominantemente no fígado. Como um importante biomarcador inflamatório sistêmico, está

presente normalmente em níveis residuais no soro, mas aumenta rapidamente em resposta a condições inflamatórias. Seus níveis podem ser modulados pela ingestão alimentar, bem como podem estar elevados em indivíduos com epilepsia farmacorresistente (BUSTAMANTE et al., 2016).

Considerando esses achados e a complexidade dos mecanismos subjacentes à eficácia da DAM, faz-se necessário investigar se o seguimento da dieta interfere nas concentrações séricas de IGF-1, insulina e PCR. Haja vista a escassez de estudos relacionando o sistema insulina/IGF-1 e a epilepsia, essa temática demanda investigações, sobretudo a respeito do perfil desses marcadores com o uso da DAM. Compreender os mecanismos envolvidos na eficácia da dieta cetogênica é fundamental para que a abordagem dessa condição clínica seja mais eficaz, favorecendo o adequado controle de crises e a qualidade de vida.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EPILEPSIA

A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico caracterizado pela atividade neuronal exacerbada e predisposição aumentada do cérebro em desencadear crises epiléticas. As descargas elétricas que acometem o SNC caracterizam interrupções da atividade habitual do cérebro e promovem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais aos indivíduos acometidos (FISHER et al., 2014). O diagnóstico é estabelecido a partir da ocorrência de: (1) pelo menos uma crise epilética associada a alterações permanentes no cérebro e risco aumentado de novas crises; (2) pelo menos duas crises não provocadas com um intervalo de no mínimo 24 horas entre elas; (3) diagnóstico de síndrome epilética (FISHER, 2015).

Estima-se que aproximadamente 50 milhões de pessoas são acometidas pela epilepsia em todo o mundo, caracterizando-a como um relevante problema de saúde pública associado a maior risco de morbimortalidade. A prevalência é menor nos países desenvolvidos, maior em homens e, nos países em desenvolvimento, mais comum em adolescentes e adultos (WHO, 2019; BEGHI, 2019; BRASIL, 2019).

As crises epiléticas são caracterizadas de acordo com seu início e podem ser de natureza focal, generalizada ou desconhecida. As crises focais começam de forma localizada em áreas específicas do cérebro e os sintomas podem variar de acordo com o local de início e propagação para outras regiões cerebrais. As crises generalizadas tem início em algum ponto da cadeia neural, mas com capacidade de propagação para os dois hemisférios cerebrais. Por fim, as crises desconhecidas são aquelas que não se enquadram inicialmente nas outras classificações, mas que podem, posteriormente, tornarem-se focais ou generalizadas (BRASIL, 2019; FISHER et al., 2017).

A epileptogênese é um processo crônico que envolve a origem das crises epiléticas e pode ser desencadeado por fatores genéticos ou adquiridos, onde uma rede neural anteriormente normal é funcionalmente alterada através do desenvolvimento e extensão de tecido capaz de gerar crises epiléticas. O termo abrange não somente o início da epilepsia, como também os mecanismos de progressão, que podem continuar ocorrendo mesmo após o diagnóstico ser estabelecido (PITKANEN et al., 2015).

A excitabilidade neuronal está relacionada com o desequilíbrio inibitório e excitatório presente na epilepsia. Esse desequilíbrio relaciona-se ao aumento do glutamato extracelular no cérebro associado a redução das concentrações de ácido gama-aminobutírico (GABA), desencadeando excitotoxicidade. O glutamato é um aminoácido sintetizado e abundante no SNC e o principal neurotransmissor excitatório. Seu metabolismo envolve a rápida retirada de glutamato da sinapse por seus transportadores, que desempenham o papel de regular o tempo de sua concentração na fenda sináptica. A excitotoxicidade ocorre quando essa remoção do glutamato é prejudicada ou quando sua liberação é aumentada. O GABA é um importante neurotransmissor inibitório e em condições normais seus níveis devem estar em harmonia com o glutamato, sendo que níveis diminuídos predisõem a crises epiléticas (SARLO; HOLTON, 2021; MAIO, 2014; CHO, 2013).

2.1.1 Epilepsia farmacorresistente

Os fármacos anticrise são a base do tratamento da epilepsia e apesar da variedade de medicamentos disponíveis para esse fim, 30% a 40% dos indivíduos adultos não obtém controle satisfatório das crises, condição chamada de epilepsia farmacorresistente (BERG, 2009). A eficácia no controle das crises varia conforme a frequência delas antes do início do tratamento. O critério para que a epilepsia seja caracterizada como farmacorresistente consiste na ausência de eficácia no controle das crises com o emprego de pelo menos 2 fármacos antiepiléticos, escolhidos apropriadamente de acordo com o tipo de crise e empregados como monoterapias ou combinados, por doze meses ou por um período 3 vezes maior do que o intervalo entre as crises antes do tratamento iniciar (KALILANI et al., 2018; KWAN et al., 2010). Os fatores de risco para a farmacorresistência são idade precoce no início da epilepsia, comorbidades psiquiátricas, déficit cognitivo, alterações neurológicas em exames de imagem e estado de mal epilético (XUE-PING et al., 2019). Os mecanismos que caracterizam a epilepsia farmacorresistente são multifatoriais e envolvem aspectos ambientais, genéticos e fatores relacionados a doenças e medicamentos. A ausência do controle das crises piora a qualidade de vida, exerce impacto psicossocial negativo, favorece comorbidades e aumenta a suscetibilidade a morte súbita (TANG et al., 2017).

O tratamento da epilepsia visa obter adequado controle das crises, com o mínimo de eventos adversos e maior qualidade de vida. Os fármacos anticrise são a base do tratamento da

epilepsia e as alternativas terapêuticas em casos onde não há eficácia no emprego de medicamentos é cirurgia, estimulação do nervo vago e DC (BRASIL, 2019). Cerca de 5% dos indivíduos podem se beneficiar da cirurgia, que tem por finalidade ressecar a área epileptogênica sem ocasionar déficits no indivíduo. A avaliação pré cirúrgica inclui a identificação da localização e extensão da zona epileptogênica e possível impacto da cirurgia no estado neurológico, cognitivo e emocional. Os indivíduos que não são elegíveis para a cirurgia podem ser avaliados para neuroestimulação e sua indicação depende do tipo de epilepsia. Considerando que nem todos os indivíduos com epilepsia farmacorresistente atendem aos critérios para intervenção cirúrgica e neuroestimulação, a dieta cetogênica vem sendo comumente utilizada nas últimas décadas (SIRVEN, 2015; GONZÁLEZ et al., 2015).

2.2 DIETA CETOGÊNICA EM EPILEPSIA: DIETA ATKINS MODIFICADA

A DC começou a ser utilizada para o tratamento da epilepsia em 1921 mediante a observação de que indivíduos com alta ingestão de gorduras e muito baixa ingestão de carboidratos apresentavam níveis aumentados de corpos cetônicos, em um efeito metabólico semelhante ao jejum, porém sem restrição energética significativa (WHELESS, 2008).

A DC clássica possui alto teor de gorduras (80-90%) e baixo teor de proteínas (6-8%) e carboidratos (2-4%). A relação lipídeos para não lipídeos é de 4:1, ou seja, quatro porções de gordura para uma porção de proteínas e carboidratos. O objetivo da dieta é induzir o estado de cetose, em que o metabolismo passa a utilizar também os ácidos graxos para gerar energia através da produção de corpos cetônicos (acetoacetato, β -hidroxibutirato e acetona) (VERROTTI et al., 2020).

Os efeitos adversos mais comuns da DC são alterações metabólicas, como desidratação, hipoglicemia, cetose excessiva e desequilíbrio eletrolítico, bem como alterações gastrointestinais, litíase renal, deficiência de vitaminas e dislipidemia (LUAT; COYLE; KAMAT, 2016). Apesar dos efeitos adversos comuns e dos desafios relacionados à adesão, a DC apresenta benefícios bem documentados na epilepsia farmacorresistente, sendo eficaz na redução das crises epiléticas (VISHAL et al., 2020).

Em virtude dos desafios relacionados a adesão de uma alimentação predominante em gorduras e restrita em carboidratos, algumas modalidades foram elaboradas no decorrer dos

anos. A DAM é uma variação menos restritiva e mais palatável da DC clássica e foi padronizada no Johns Hopkins Hospital, em 2003. A DAM consiste na ingestão diária mínima de 60% das calorias provenientes de gorduras, 20g de carboidratos e sem restrições quanto às proteínas, sendo a proporção de lipídeos para não lipídeos de 2-1:1. Sua composição favorece maior adesão em relação à DC clássica e menor ocorrência de efeitos adversos (KOSSOFF et al., 2013; KOSSOFF et al., 2012).

Estudos que avaliaram a eficácia da DAM em adultos em relação a frequência de crises demonstraram resultados promissores. Kossof e colaboradores (2008) realizaram um estudo prospectivo em adultos com epilepsia farmacorresistente utilizando a DAM. O protocolo dietético limitava a ingestão diária de carboidratos a 15g e 47% dos indivíduos obtiveram redução $\geq 50\%$ na frequência das crises em 3 meses e 33% em 6 meses. Zare e colaboradores (2017) conduziram um ensaio clínico randomizado controlado em adultos, com ingestão diária de 15g de carboidratos e 17,6% dos indivíduos do grupo dieta apresentaram redução na frequência das crises em 1 mês e 35,3% em 2 meses. Eles concluíram que a DAM é eficaz na epilepsia, podendo diminuir 2,19 vezes a frequência das crises epiléticas. Esses resultados corroboram com os achados de Neves e colaboradores (2020), que realizaram um estudo exploratório em adultos com ingestão diária de carboidratos restrita a 20g e concluíram que, em 12 semanas, 50% dos indivíduos avaliados obtiveram redução significativa nas crises epiléticas.

A ingestão elevada de gordura reduz a concentração sérica de glicose e aumenta a produção de corpos cetônicos. A oxidação de ácidos graxos acontece no fígado em resposta a esse padrão dietético e produz níveis aumentados de acetilcoenzima A (acetil-CoA). Seu excedente, que não é oxidado no ciclo de Krebs, é direcionado para a gliconeogênese hepática e para a produção de corpos cetônicos, inicialmente acetoacetato e posteriormente acetona e β -hidroxibutirato. A acetona é altamente volátil e excretada pelo sistema pulmonar ou convertida em lactato pelo fígado. Sendo assim, β -hidroxibutirato é o corpo cetônico mais abundante na circulação (MCNALLY; HARTMAN, 2012). Os corpos cetônicos são transportados para o cérebro pela corrente sanguínea e barreira hemato-encefálica (BHE), mas também podem ser produzidos localmente em células do SNC (KOPPEL; SWERDLOW, 2018).

Os mecanismos relacionados à eficácia da DC envolvem efeitos anticonvulsivantes e modificadores da doença e estão relacionados com alterações nas vias metabólicas envolvidas

na produção e utilização de energia, sugerindo-se que essa eficácia seja oriunda de diferentes aspectos que, em conjunto, contribuem para a redução das crises epiléticas (MURUGAN; BOISON, 2020).

As células neurais adaptam-se a utilização de corpos cetônicos como fonte de energia e essa alteração do metabolismo cerebral tem sido apontada como um dos efeitos anticonvulsivantes da DC. O glutamato e o GABA são os principais neurotransmissores excitatório e inibitório do SNC, respectivamente, e os corpos cetônicos podem alterar os níveis desses neurotransmissores e seus receptores. O glutamato é derivado do α -cetoglutarato (componente do ciclo de Krebs) e pode ser convertido em aspartato, em uma reação que demanda oxaloacetato, ou convertido em GABA pela ação da enzima glutamato descarboxilase (YUDKOFF et al., 2007). A DC favorece a disponibilidade de glutamato para síntese de GABA, pois limita a disponibilidade de oxaloacetato para a produção de aspartato, considerando que esse componente do ciclo de Krebs está sendo requerido para a produção de energia. Consequentemente, mais glutamato se torna disponível para a produção de GABA, aumentando a neurotransmissão inibitória (LIMA et al., 2014).

A inibição da glicólise está relacionada com outro possível efeito da DC através do aumento de adenosina trifosfato (ATP), precursor de adenosina, que é um neuromodulador inibitório que atua como regulador da atividade elétrica. Sua contribuição no mecanismo de ação da DC pode ser atribuída a ativação dos receptores de adenosina (A_1), capazes de inibir o sistema glutamatérgico (RUSKIN et al., 2020).

Além disso, os receptores A_1 estimulam a hiperpolarização da membrana neuronal através da abertura dos canais de potássio sensíveis ao ATP (canais K_{ATP}). Esses canais são sensores metabólicos da membrana neuronal capazes de regular sua excitabilidade. A diminuição da disponibilidade de glicose para a produção de energia cerebral aumenta os níveis de ATP intracelular, desencadeando a abertura dos canais K_{ATP} e a diminuição da excitabilidade neuronal (LONGO et al., 2019; LUTAS & YELLEN, 2013).

O controle da excitabilidade neuronal é um mecanismo também explorado em relação ao efeito da DC no controle das crises epiléticas. Fatores neurotróficos, como o sistema insulina/IGF-1 podem modular a excitabilidade dos neurônios por meio de alterações na plasticidade cerebral (JIANG et al, 2015).

2.3 EPILEPSIA E INFLAMAÇÃO

É sugerido por alguns autores que fatores dietéticos podem modular o processo inflamatório. O Índice Inflamatório da Dieta (IID) se propõe a avaliar o potencial inflamatório da alimentação e os principais componentes pró-inflamatórios que compõem a pontuação do IID são as gorduras e seus subtipos, trans, saturada e colesterol, enquanto alimentos com potencial anti-inflamatório são principalmente frutas e vegetais. Alguns estudos observaram aumento das concentrações séricas de colesterol total e LDL no seguimento da DC em pacientes com epilepsia (NEVES et al., 2020; KVERNELAND et al., 2018; MOSEK et al., 2009). Achado relevante, considerando que gorduras de todos os tipos são a base da alimentação na DC, enquanto os alimentos antiinflamatórios são restritos, como frutas e vegetais, por seu teor de carboidrato. Esses achados reforçam a hipótese de que a DC pode ser potencialmente inflamatória, pois sabe-se que IID maiores podem estar associados a concentrações séricas mais elevadas de PCR (SHIVAPPA et al., 2014; SHIVAPPA et al. 2019).

Considerando que a base da DAM é a ingestão de gorduras, dentre elas ácidos graxos saturados com potencial inflamatório, esse protocolo dietético configura uma alimentação capaz de elevar o IID (CALDER, 2015; FERNÁNDEZ-REAL et al., 2003). Em modelos animais, a DC pode ativar a via do fator nuclear kappa B (NF- κ B), o que induz resposta inflamatória (GUO et al, 2020). O NF- κ B desempenha um papel importante na imunidade, inflamação, crescimento celular, sobrevivência e apoptose. Sendo assim, a ativação de NF- κ B pode aumentar a liberação de citocinas pró-inflamatórias no SNC, que atuam regulando a neurogênese, a sobrevivência e morte neuronal e a plasticidade sináptica. Além disso, sabe-se que a inflamação sistêmica pode aumentar a permeabilidade da BHE, alterando a homeostase cerebral e favorecendo o processo inflamatório no SNC (ELWOOD et al., 2017).

Além do potencial inflamatório da dieta cetogênica utilizada no tratamento da epilepsia farmacorresistente, observa-se que indivíduos com epilepsia podem apresentar concentrações séricas mais elevadas de PCR, o que sugere uma associação positiva entre inflamação e epilepsia. A elevação na concentração sérica da PCR pode estar relacionada a frequência de crises, exposição prolongada a fármacos anticrise, bem como ao próprio mecanismo inflamatório da epilepsia (ZHONG et al., 2019).

A PCR é uma proteína de fase aguda produzida predominantemente no fígado, embora linfócitos e monócitos periféricos também possam produzir pequenas quantidades. Como um

importante biomarcador inflamatório sistêmico, está presente normalmente em níveis residuais no soro, mas aumenta rapidamente em resposta a condições inflamatórias. Pode ser utilizada como um marcador da atividade de doenças, triagem de inflamação oculta ou como critério diagnóstico, sendo também útil no monitoramento de condições inflamatórias crônicas (BUSTAMANTE et al., 2016; CLYNE; OLSHAKER, 1999).

Considerando que a epilepsia por si só é uma condição inflamatória e que a DC pode elevar o IID, através da ingestão aumentada de gorduras, marcadores periféricos de inflamação, como a PCR podem ser sensíveis a essas condições (CAI; LIN, 2022). Fatores inflamatórios liberados durante a atividade epiléptica, além de promoverem a inflamação no sistema nervoso central, afetam a função neuronal e a excitabilidade, contribuindo na epileptogênese, e favorecendo a ocorrência de novas crises epiléticas (KOH et al., 2020; VLIET et al., 2017).

2.4. SISTEMA IGF-1/INSULINA E SUA FUNÇÃO NO CÉREBRO

2.4.1 Papel do IGF-1 no cérebro

O IGF-1 é um peptídeo secretado pelo fígado em resposta ao GH, sendo um fator neurotrófico expresso abundantemente no SNC na vida embrionária e atingindo seu pico na puberdade. Com o amadurecimento, a produção de IGF-1 diminui 70% a nível periférico e 30% a nível central (PHARAOH et al., 2019). O IGF-1 produzido no fígado e secretado na corrente sanguínea é transportado pelas IGFbps, atravessando a BHE para chegar ao SNC, pois, embora seja também produzido localmente, os níveis de IGF-I no cérebro são determinados, em partes, pelas concentrações séricas, sendo transportados por IGFbps, que regulam sua disponibilidade para interação com receptores, incluindo os RI, dada sua similaridade estrutural com a insulina. O IGF-1 é expresso no sistema nervoso desde a vida embrionária e sua função é reconhecida no crescimento, desenvolvimento e manutenção do cérebro, por meio do aumento da proliferação neuronal, redução da apoptose e sinaptogênese (LEWITT et al., 2019; CLEMMONS, 2012; LARON, 2001).

A produção local de IGF-1 no cérebro acontece no córtex, hipocampo, cerebelo e hipotálamo e, apesar da sua expressão nessas regiões ser maior no período de desenvolvimento

cerebral, seus níveis são relevantes na zona subventricular e giro denteado no cérebro maduro (DYER et al., 2016; XING et al., 2007).

O IGF-1 atua na modulação da neurogênese através do controle de aspectos cruciais relacionados a proliferação e sobrevivência neuronal. Sua função na plasticidade é mediada pelo IGF1R, pertencente ao grupo de receptores tirosina quinase. O IGF-1 regula positivamente a expressão de proteína quinase B (AKT), ativa a via fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) e promove a diferenciação celular. A ação desse fator neurotrófico também aumenta a expressão da proteína quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e favorece a sobrevivência e proliferação celular, processos importantes na neurogênese (YUAN, 2015).

A neurogênese abrange a substituição neuronal e é um aspecto relevante da plasticidade cerebral que pode ocorrer em resposta a perda de neurônios induzida por crises epiléticas recorrentes. No cérebro maduro, esse mecanismo ocorre principalmente na zona subventricular dos ventrículos laterais e zona subgranular do giro denteado do hipocampo (LEWITT et al., 2019). A neurogênese é regulada pela quantidade de neurotransmissor liberado pelos neurônios participantes, pela abundância de receptores de neurotransmissores pós-sinápticos e pela excitabilidade intrínseca de neurônios pós-sinápticos. Essas ações apontam para o papel do IGF-1 no controle da excitabilidade neuronal por meio da regulação da neurotransmissão inibitória e excitatória com potencialização da transmissão glutamatérgica e diminuição da transmissão GABAérgica. Além do papel na neurogênese e excitabilidade, o IGF-1 também atua na regulação do metabolismo da glicose e da homeostase (LLORENS MARTIN et al., 2009).

A epilepsia pode regular a neurogênese através das crises epiléticas recorrentes. No cérebro epilético, a ação do IGF-1 requer investigações. Considerando seu papel na neurogênese e plasticidade, suspeita-se que o IGF-1 possa favorecer a neurotransmissão excitatória e a excitabilidade neuronal. Níveis aumentados de IGF-1 no cérebro após uma crise epilética podem contribuir para a ocorrência de novas crises (JIANG et al., 2015; XING et al., 2007).

O estudo de Song e colaboradores (2016), utilizando a cultura organotípica do hipocampo *in vitro*, investigou os níveis de IGF-1 na epilepsia adquirida após trauma. Os autores sugerem que, apesar de imediatamente após a lesão cerebral o IGF-1 ter demonstrado efeito neuroprotetor promovendo a regeneração neuronal, após esse período ele favoreceu a

atividade epiléptica, caracterizando um fator epileptogênico. O estudo de Jiang e colaboradores (2015) observou que os níveis de IGF-1 são elevados em tecidos epileptogênicos humanos. Amostras neocorticais foram obtidas de pacientes submetidos a ressecção cirúrgica após traumatismo cranioencefálico. O experimento concluiu que, após uma crise epiléptica, os níveis de IGF-1 no tecido cerebral aumentam. Esses achados suscitam a discussão sobre a relação do IGF-1 com a epilepsia, bem como se a sua liberação sofre alterações com o uso da DC.

A ingestão alimentar é o principal regulador das concentrações séricas de IGF-1, sobretudo a ingestão de calorias, proteínas, bem como a produção de insulina. Mediante uma redução de 50% na ingestão calórica total, há também diminuição na secreção de IGF-1 e, conseqüentemente, diminuição de suas concentrações séricas. O mesmo ocorre em relação a ingestão proteica, sendo que, se houver uma redução de 25% na ingestão de proteínas, há uma diminuição equivalente de IGF-1. Considerando que a ingestão de carboidratos regula a secreção de insulina, sua ingestão também interfere nas concentrações séricas de IGF-1. Em casos onde a ingestão de carboidratos diária é inferior a 700 kcal, mesmo com ingestão adequada de gorduras, há redução no IGF-1, pois sua síntese no fígado também é regulada pela insulina (CLEMMONS, 2012).

O efeito benéfico da dieta cetogênica nas crises epilépticas pode estar relacionado com o estado metabólico semelhante ao jejum, induzido pela dieta. Essa alteração metabólica inclui a diminuição da disponibilidade de IGF-1 e glicose no SNC. As concentrações séricas de IGF-1 reduzem na DC e suspeita-se que estados catabólicos possam bloquear a atividade do IGF-1 (SPULBER et al., 2009).

A interação do IGF-1 com a insulina tem origem na similaridade estrutural desses dois hormônios, o que justifica a capacidade do IGF-1 de ligar-se ao receptor de insulina e de aumentar sua sensibilidade. Além disso, a síntese de IGF-1 pelos hepatócitos é estimulada pela insulina, o que aumenta a sua biodisponibilidade (GIUSTINA et al., 2015).

2.4.2 Papel da insulina no cérebro

A insulina é um hormônio secretado pelas células beta-pancreáticas, mediante o aumento da glicose sérica, e tem como função periférica primordial regular o metabolismo da glicose. Seu papel no cérebro tem sido explorado e distingue-se da sua função periférica, não

se limitando ao metabolismo energético e englobando funções neuromoduladoras, neurotróficas e de neuroprotecção (BANKS et al., 2012).

A descoberta de receptores de insulina no cérebro revolucionou a compreensão da sua função nesse órgão, uma vez que a captação de glicose no cérebro independe da insulina. Sua presença no SNC é oriunda tanto da produção local, que ocorre nos neurônios e astrócitos, quanto do transporte através da BHE por um sistema saturável, em que o aumento da insulina sérica não resulta necessariamente em aumento significativo na insulina cerebral. A taxa de transporte de insulina para o cérebro é aumentada por fatores pró-inflamatórios e diminuída mediante exposição a dieta rica em gorduras na obesidade (GHASEMI et al., 2012).

A insulina presente no SNC pode desempenhar um papel oposto ao da insulina sérica, aumentando a glicose cerebral em vez de diminuí-la (como ocorre a nível periférico) e diminuindo a insulina sérica e a ingestão alimentar, em vez de aumentá-los. Esses efeitos sugerem atuação contra-regulatória da insulina em relação às suas funções nos tecidos periféricos (BANKS et al., 2012).

Os RI estão amplamente distribuídos no SNC e desempenham papéis distintos no hipotálamo e no hipocampo. Os RI presentes no hipotálamo regulam o metabolismo e a ingestão de alimentos, a cognição e a motivação, diferentemente dos receptores presentes no hipocampo, que exercem seu papel principalmente na maturação neuronal, neurogênese, sobrevivência neuronal, sinaptogênese e plasticidade cerebral. A presença de insulina no SNC também modula a atividade de neurotransmissores, principalmente relacionados ao sistema glutamatérgico. A ativação dos RI estimula a liberação de receptores N-metil D-Aspartato (NMDA), agonista do glutamato, para a superfície de membrana, aumentando a neurotransmissão glutamatérgica mediada por NMDA no hipocampo (FERRARIO; REAGAN, 2018).

A insulina desempenha um papel importante na neurogênese. Os mecanismos neuroprotetores da insulina no SNC incluem sua função na proliferação, diferenciação e crescimento neuronal, inibição da apoptose e redução do estresse oxidativo (YU; PEI, 2015; GIUSTINA et al., 2014).

A ação da insulina no SNC é mediada principalmente pela sinalização da via PI3K – AKT e da via RAS – MAPK. O mecanismo dessas duas cascatas está relacionado com a regulação dos processos de sobrevivência e morte celular. A cascata PI3K – AKT promove a ativação e inibição de proteínas como mTOR, GSK3B e FOXO que estão envolvidas na

regulação da transcrição proteica, apoptose, autofagia e estresse oxidativo. A via PI3K – AKT regula a atividade dos canais iônicos e está envolvida com a neogênese através da sobrevivência neuronal (FERNANDEZ; TORRES-ALEMÁN, 2012; HEIDE et al., 2005). A via RAS – MAPK regula o processo de proliferação celular e, portanto, é um mecanismo bem definido de que a sinalização de RI e IGF1R podem controlar a neurogênese (BATEMAN; MCNEILL, 2006).

Na epilepsia, escassas investigações relacionadas a insulina limitam-se a alterações metabólicas em decorrência do uso do fármaco antiepiléptico ácido valpróico, principalmente no que se refere a resistência à insulina, condição em que os níveis normais de insulina no sangue têm capacidade prejudicada de equilibrar as concentrações séricas de glicose, devido à resistência que os tecidos periféricos desenvolvem ao hormônio (KONG et al., 2020; HAMED, 2007). No que se refere à DC, apenas o estudo de Neves e colaboradores (2020) avaliou as concentrações séricas de insulina em pacientes com epilepsia farmacorresistente. Os achados revelaram diminuição significativa nas concentrações séricas de glicose, insulina e HOMA-IR, em adultos com epilepsia farmacorresistente tratados com DAM. Nesse estudo, não foi investigado a relação entre os níveis séricos de insulina com o controle de crises epiléticas.

Portanto, além de normalmente induzir uma diminuição nos níveis de IGF-1, a DC favorece a redução nas concentrações de glicose, seguida pela diminuição nas concentrações de insulina. Além do papel na regulação da glicose sanguínea, a insulina é importante para a regulação da síntese de IGF-1, elevando os receptores de GH no fígado (WIDIATMAJA, 2021). Distúrbios relacionados a disfunção nos receptores de insulina parecem estar relacionados a expressão alterada de IGF-1 e de seus receptores, demonstrando a interação evidente entre a insulina e o IGF-1 (POMYTKIN et al., 2018).

2.4.3 Evidências sobre insulina e IGF-1 na epilepsia

Os estudos que investigaram marcadores do metabolismo glicêmico (glicemia de jejum, insulina, hemoglobina glicada e HOMA-IR) no contexto da dieta cetogênica, tendo como desfecho o controle das crises epiléticas foram sumarizada por Neves e colaboradores (2021) e estão descritos na tabela 1. Foram encontrados sete estudos, dos quais somente um avaliou a insulina, quatro avaliaram a glicemia de jejum, três avaliaram HbA1c e somente um avaliou o índice HOMA-IR.

Em relação ao IGF-1, sua relação com a epilepsia carece de investigações, sendo que os poucos estudos encontrados se limitam a crianças no contexto do crescimento, como é o caso do estudo prospectivo de Spulber e colaboradores (2009), em que participaram 22 crianças com epilepsia e que investigou a influência da DC clássica no crescimento e nas concentrações de IGF-1 durante o período de 1 ano. O IGF-I sérico diminuiu imediatamente após o início da dieta e atingiu níveis estáveis cerca de 3 meses depois. Quatorze dos 22 participantes responderam positivamente à intervenção, 7 dos quais ficaram completamente ou quase totalmente livres das crises, não tendo sido testada a relação direta entre o IGF-1 e a frequência de crises.

Chen e colaboradores (2018) realizaram um estudo caso-controle em adultos com epilepsia, em sua maioria farmacorresistentes, e avaliaram as concentrações séricas de fatores neurotróficos, incluindo o IGF-1, relacionando com a disfunção autonômica e autorregulação cerebral alterada. Observou-se que o IGF-1 diminuiu significativamente nesses indivíduos e aqueles que apresentavam epilepsia de maior duração e maior frequência de crises apresentaram concentrações séricas mais baixas de IGF-1.

Tabela 1 – Estudos que investigaram biomarcadores do perfil glicêmico em adultos com epilepsia farmacorresistente em tratamento com dieta cetogênica (continua)

Referência (Ano); País	Tipo de estudo	Dieta	Amostra		Resultados				
			Início tto	Final tto (duração em meses)	Glicose	Insulina	HbA1c	HOMA IR	Controle das crises
Kossof et al (2008); Estados Unidos	Prospectivo aberto	DAM	30	26 (1) 20 (3) 14 (6)	Não houve diferença significativa	NA	NA	NA	47% obtiveram redução na frequência das crises >50% após 1 e 3 meses; 33% obtiveram redução >50% após 6 meses.
Kein et al (2010); Estados Unidos	Prospectivo aberto	DCC	12	9 (4-26)	↓ (de 87,7 mg/dL para 78,7 mg/d; $P = 0,04$)	NA	NA	NA	33% obtiveram redução na frequência das crises >75%; 42% obtiveram redução >50% em 4 meses.
Kverneland et al (2015); Noruega	Prospectivo aberto	DAM	13	6 (3)	NA	NA	↓ mediana de 0,35% (de -0,6 para -0,1; $P = 0,027$)	NA	31% obtiveram redução na frequência das crises >50%.
Kverneland et al (2018); Noruega	Clínico randomizado	DAM	28 (dieta) 34 (controle)	24 (3) 32 (3)	NA	NA	↓ (de 5,3% para 5,2%; IC95% 5,2 - 5,4 e 5,1 -5,3, respectivamente; $P = 0,01$)	NA	Redução de 25 a 50% na frequência das crises.
Kverneland et al (2019); Noruega	Prospectivo aberto	DAM	88	63 ((1-3)	Não houve diferença significativa	NA	↓ (de 5,3% para 5,0%; IC95% 5,2 - 5,4 e 4,9 -5,1, respectivamente)	NA	17% obtiveram redução na frequência das crises >50% e 2% obtiveram redução >90% em 3 meses.

Tabela 1 – Estudos que investigaram biomarcadores do perfil glicêmico em adultos com epilepsia farmacorresistente em tratamento com dieta cetogênica (conclusão) (NEVES et al., 2021).

Referência (Ano); País	Tipo de estudo	Dieta	Amostra		Resultados				
			Início tto	Final tto (duração em meses)	Glicose	Insulina	HbA1c	HOMA IR	Controle das crises
Neves et al (2020); Brasil	Prospectivo aberto	DAM	14	8 (3-6)	↓ (de 89.7 ± 62.2 para 82.62 ± 1.45 mg/dL; P<0.001)	↓ (de 11.02 ± 1.78 para 7.07 ± 1.27 µUI/mL; P<0.001)	NA	↓ (de 1.46 ± 0.29 para 0.91 ± 0.23; P=0,001)	50% obtiveram redução na frequência das crises >50% em 3 meses; 25% obtiveram redução de 90% em 3 meses; 50% obtiveram redução de 25% em 6 meses.

Abreviaturas: DAM, Dieta Atkins Modificada; DCC, Dieta Cetogênica Clássica; HbA1C, hemoglobina glicada; HOMA-IR, homeostatic model assessment of insulin resistance; NA, não se aplica; tto, tratamento. Adaptado de NEVES et al., 2021.

Considerando que a insulina e o IGF-1 possuem similaridade estrutural e ação integrada no SNC, com funções estabelecidas na plasticidade cerebral, bem como considerando que a PCR pode estar alterada em indivíduos com epilepsia e mediante o potencial terapêutico da DC no controle das crises epiléticas, salientamos que há uma lacuna existente no conhecimento a respeito de marcadores capazes de modular a frequência das crises. Portanto, o presente estudo foi norteado pela seguinte questão de pesquisa: Qual é o efeito da Dieta Cetogênica Atkins Modificada nas concentrações séricas de IGF-1, insulina e PCR em adultos com epilepsia farmacorresistente?

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da Dieta Cetogênica Atkins Modificada nas concentrações séricas de IGF-1, insulina e PCR em adultos com epilepsia farmacorresistente.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a frequência de crises antes da DAM;
- Avaliar o efeito da DAM na frequência das crises ao longo de 12 e 24 semanas;
- Avaliar a adesão da DAM por meio do consumo alimentar;
- Avaliar as concentrações séricas dos hormônios IGF-1, insulina, PCR, glicemia, HbA1c e HOMA-IR antes e durante a DAM.
- Avaliar dados de composição corporal (IMC, CB, CC, gordura corporal e massa magra) antes e durante a DAM.

4 MÉTODO

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Tratou-se de um estudo prospectivo, longitudinal, não controlado e não randomizado, caracterizando uma pesquisa quase-experimental. Está inserido na coorte longitudinal, intitulada “Dieta cetogênica em pacientes adultos com epilepsias farmacorresistentes em um país em desenvolvimento”, realizado no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC). Os dados foram coletados entre outubro de 2017 a março de 2020, sendo a coleta interrompida em razão da pandemia da COVID-19.

4.2 DESCRIÇÃO DO LOCAL E POPULAÇÃO EM ESTUDO

Os participantes foram recrutados em dois centros de referência para o tratamento da epilepsia: Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) e Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) e encaminhados ao Ambulatório de Dieta Cetogênica para pacientes adultos com epilepsia farmacorresistente do HU/UFSC para coleta de dados.

Foram convidados a participar do estudo todos os pacientes farmacorresistentes, não-candidatos cirúrgicos e/ou candidatos cirúrgicos, mas que não desejavam ou não podiam ser submetidos à cirurgia e/ou já operados, mas que não obtiveram controle satisfatório das crises. Os pacientes incluídos no estudo tiveram diagnóstico bem estabelecido de epilepsia farmacorresistente de acordo com os critérios da *ILAE (International League Against Epileps)*.

4.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes farmacorresistentes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico definido e comprovado, seguidos por pelo menos 1 ano com a equipe de neurologia, não-candidatos cirúrgicos ou já operados, mas sem controle satisfatório das crises;
- A presença de um responsável legal de acordo com a necessidade, que, em conjunto com o paciente, sejam aptos a entender e fornecer consentimento informado por escrito e capazes de permitir a adesão ao tratamento e às exigências do protocolo;

- Ausência de lesão cerebral progressiva ou expansiva, documentada previamente por tomografia computadorizada, ressonância magnética ou outro exame de imagem aplicável;
- Sujeito com regime terapêutico estável (mínimo de 1 mês) de pelo menos um fármaco antiepiléptico (estimulação do nervo vago há 4 semanas que antecedem à fase pré-dieta e uso de benzodiazepínicos durante mais de 7 dias consecutivos serão consideradas como fármacos antiepilépticos concomitantes).

4.2.2 Critérios de exclusão

- Gestantes ou nutrizes e pacientes com doenças que contraindiquem a DC: erros inatos do metabolismo (Quadro 1), presença de fatores de risco cardiovascular, diabetes, nefrolitíase, anorexia, pancreatite, colecistectomia, osteopenia/osteoporose, hipotensão ortostática, insuficiência renal ou hepática;
- Pacientes com crises de origem não-epiléptica e/ou crises psicogênicas (e aqueles que possuam concomitantemente crises epiléticas e crises psicogênicas);
- Indivíduos ou representantes legais/cuidadores incapazes de preencher um diário de crises ou de compreender instruções médico-nutricionais de forma confiável.

4.2.3 Critérios de descontinuação

- Retirada de consentimento: sujeito de pesquisa que por qualquer motivo retirar o consentimento livre e esclarecido;
- Abandono e/ou violação de protocolo (por exemplo, incapacidade de registro de crises, incapacidade de adesão à dieta ou exames de monitorização, mudança de fármacos antiepilépticos nos três primeiros meses da dieta);
- Perda de seguimento: não retorno do sujeito de pesquisa na data prevista da visita e após pelo menos 2 tentativas de contato telefônico e/ou por telegrama;
- Qualquer condição clínica que, a critério do médico pesquisador, impeça a continuidade do sujeito da pesquisa no protocolo, descrevendo o motivo, com respectiva comprovação;
- Evento adverso que impossibilite a continuidade do estudo, inclusive, gestação;

- Diagnóstico de doença no decorrer do estudo que faça parte dos critérios de exclusão.

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

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

4.3 DETERMINAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi não probabilística por conveniência e o tamanho amostral foi definido por saturação temporal, no período entre outubro de 2017 e março de 2020, sendo a amostra constituída por indivíduos adultos com epilepsia farmacorresistente, idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos e que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos previamente.

4.4 ETAPAS DA PESQUISA

Os pacientes foram encaminhados ao Ambulatório de Dieta Cetogênica do HU/UFSC e as etapas da pesquisa foram divididas em visitas e semanas. Eles passaram por uma consulta inicial com o objetivo de esclarecimento da conduta dietoterápica e dos possíveis riscos associados. Aqueles que optaram por realizar a DC seguiram o protocolo adaptado do Johns

antes de iniciar a dieta, sendo orientados a preencherem todos os alimentos e bebidas consumidas durante três dias, informando o horário da refeição, detalhamento do alimento, forma de preparo e quantidades consumidas. Medidas caseiras comumente utilizadas e tamanho de porções foram apresentadas aos participantes, com auxílio de álbum fotográfico para auxiliar na precisão das informações.

A intervenção dietética ocorreu de acordo com o protocolo adaptado do *Johns Hopkins Adult Epilepsy Diet Center Modified Atkins Diet* (CERVENKA et al., 2016). A Dieta Atkins Modificada limita a ingestão de carboidratos em 20 gramas ao dia, distribuídos de maneira proporcional em quatro refeições. Os pacientes receberam explicações detalhadas sobre a importância dessa orientação ser seguida rigorosamente, bem como foram orientados sobre o uso de balança digital eletrônica com precisão de 1 grama para pesagem dos alimentos fontes de carboidratos. Não houve restrição em relação a ingestão de proteínas e de água, tendo sido incentivado com ênfase o consumo de gorduras, sem restrição ao consumo de gorduras saturadas ou estímulo à ingestão de gorduras mono ou polinsaturadas nessa fase inicial do estudo. Os pacientes receberam orientações para suplementação com polivitamínico e minerais durante o período de tratamento, uma vez que a composição da dieta não supre as recomendações de micronutrientes. O suplemento indicado foi o Centrum®, pela ausência de carboidratos em sua formulação.

A composição do cardápio e lista de alimentos (APÊNDICE A) foi estabelecida por meio de grupos alimentares, utilizando o sistema de semáforo para orientação do consumo alimentar de acordo com a ingestão de carboidratos. A cor verde sinalizava alimentos de consumo liberado, que não forneciam carboidratos ou com teor bastante reduzido, constituído pelo grupo dos óleos e gorduras e das carnes e ovos. Alimentos com teor moderado de carboidrato foram sinalizados com cor amarela, representado por alguns vegetais e o grupo dos lácteos (principalmente queijos, sendo excluído o leite neste momento). Por fim, alimentos que demandavam bastante cautela pelo teor alto de carboidratos foram agrupados na cor vermelha. O teor de carboidratos dos alimentos foi determinado de acordo com a Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos, TACO (NEPA, 2011). Além da lista de alimentos com as quantidades de carboidratos, foi fornecido aos pacientes exemplos de cardápios completos, com quatro refeições cetogênicas para guiar suas escolhas.

4.5 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada no Ambulatório de Dieta Cetogênica para pacientes com epilepsia farmacorresistente, localizado no HU/UFSC. O ambulatório iniciou suas atividades em setembro de 2017, com a implementação experimental da dieta em três pacientes. Em outubro de 2017 iniciou-se a coleta de dados do presente estudo até março de 2020. As avaliações antropométricas e de composição corporal foram realizadas no Laboratório de Antropometria, no Departamento de Nutrição da UFSC e os parâmetros bioquímicos foram coletados juntamente ao Laboratório de Análises Bioquímicas do HU.

4.6 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS

4.6.1 Caracterização dos participantes

Os participantes do estudo passaram inicialmente por uma anamnese nutricional, onde foram coletados dados sociodemográficos (idade e sexo) e clínicos (número de crises por mês e tratamento medicamentoso). A anamnese nutricional foi realizada na fase inicial da dieta (visita 1).

4.6.2 Adesão e Monitorização

Após o início da dieta, foi realizada a monitorização do consumo alimentar por meio de R24h. Os recordatórios foram aplicados pessoalmente em diferentes momentos no decorrer do acompanhamento, abrangendo todo o período de tratamento (nesse estudo, nas semanas 12 e 24). As medidas caseiras foram transformadas em gramas de alimento com o auxílio da tabela de referência para medidas caseiras e TACO. A avaliação do consumo alimentar foi utilizada como ferramenta de monitorização, permitindo verificar a adesão a dieta. Como critério para avaliar a adesão, foi considerada a ingestão igual ou inferior a 20 gramas de carboidratos ao dia.

4.6.3 Avaliação antropométrica e composição corporal

As medidas antropométricas dos participantes foram realizadas no Laboratório de Composição Corporal, no Departamento de Nutrição da UFSC. O peso dos participantes foi aferido em balança eletrônica com capacidade máxima de 200 kg e escala de 100 g, de marca Welmy® (São Paulo, Brasil). A estatura foi aferida em centímetros, por meio de estadiômetro acoplado à balança, de marca Welmy® (São Paulo, Brasil). Os participantes foram orientados a ficar descalços, em posição ortostática (posição ereta, pés afastados à largura do quadril, face voltada para frente e olhar para o horizonte, braços soltos ao longo do tronco, com as palmas das mãos voltadas para as coxas) (WHO, 1995). Com as medidas de peso e altura foi calculado o índice de massa corpórea (IMC) dos participantes, o qual pode ser utilizado como indicador do estado nutricional, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2008). O IMC é calculado dividindo-se o peso aferido (em kg) pela estatura (em metros) ao quadrado (WHO, 1995). A circunferência da cintura (CC) e a circunferência do braço (CB) foram aferidas com o auxílio de uma fita métrica inelástica, flexível, graduada em cm, de marca TBW® (São Paulo, Brasil). A CC foi medida na parte mais estreita do tronco ou no ponto médio entre a última costela e a extremidade superior da crista ilíaca. A CB foi aferida no ponto médio do braço, entre o olécrano e o acrômio, seguindo-se os critérios propostos por Lohman (1992). A composição corporal foi avaliada por meio de densitometria computadorizada por absorptometria radiológica de dupla energia (DXA), modelo Lunar Prodigy Advance (General Electric-GE®).

4.6.4 Dosagem de biomarcadores

O sangue foi coletado e os exames foram realizados pelo Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC, seguindo os protocolos já estabelecidos pelo serviço. Nos dias de consultas, em jejum de 12h, os pacientes foram encaminhados para a coleta de sangue, que foi realizada por profissional treinado do próprio serviço. Foram analisadas por quimioluminescência as concentrações séricas de insulina e IGF-1, pelo método turbidimétrico a PCR-us e por método enzimático colorimétrico automatizado as concentrações séricas de glicose e hemoglobina glicada.

4.6.5 Determinação do número de crises epilépticas

As crises epilépticas foram classificadas em focais e bilaterais. A avaliação da frequência de crises é importante para determinar a efetividade do tratamento dietoterápico. A determinação do número de crises ocorreu através de registro realizado pelo próprio paciente ou responsável em agenda específica para esse fim. Foram contabilizadas as quantidades de crises epilépticas por mês em cada consulta, com o objetivo de avaliar se houve controle de crises após a dieta. Foi considerada eficácia clínica redução maior ou igual a 50% de crises epilépticas a partir da linha de base (fase pré-dieta) e paciente livre de crises aquele que não apresentasse nenhuma crise epiléptica no mês avaliado.

4.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Esse estudo teve como desfecho primário a frequência de crises epilépticas e como desfechos secundários os parâmetros bioquímicos, antropométricos e de composição corporal e a adesão a dieta.

Os dados coletados foram tabulados em planilha do excel e posteriormente analisados utilizando o SPSS para Windows Software versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A distribuição e normalidade dos dados foi testada através do teste de Shapiro-wilk.

As variáveis demográficas e clínicas foram utilizadas para caracterização da amostra. As variáveis qualitativas foram tratadas e apresentadas em frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram apresentadas como média e desvio padrão.

A variação dos dados no decorrer do tempo de estudo foi analisada utilizando o Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE). A análise de dados longitudinais por GEE possibilita a análise de desfechos em tamanho menor de amostra e quando há perda de informações ao longo do tempo, bem como não exige que as variáveis apresentem distribuição normal (HANLEY et al., 2003). Foi considerado um valor de $p < 0,05$ para estabelecer significância estatística.

Os modelos foram ajustados por sexo e idade. No GEE foi utilizado modelo com distribuição Poisson e função de ligação logarítmica para a análise das crises e distribuição Gamma com função de ligação logarítmica para as demais variáveis.

4.8 PROCEDIMENTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Este estudo atende aos preceitos estabelecidos na Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012 (BRASIL, 2013) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisas com seres humanos da UFSC, sob no número 2.620.242 e CAAE 75879417.8.0000.0121 (ANEXO A).

Os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) previamente à sua inclusão na amostra, segundo Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012 (BRASIL, 2013). No TCLE (APÊNDICE B) constavam informações sobre a pesquisa, bem como os riscos e benefícios envolvidos na participação. Os dados foram arquivados e estão mantidos em sigilo, com acesso somente aos pesquisadores.

5 RESULTADOS

Os resultados e a discussão da pesquisa estão expostos nesta dissertação no formato de um artigo original e serão apresentados a seguir. O manuscrito está formatado conforme as regras de submissão do periódico científico *Epilepsia* (Qualis A1, área Medicina I, fator de impacto: 6.740).

Efeito da Dieta Cetogênica Atkins Modificada nas Concentrações Séricas de IGF-1, Insulina e PCR em adultos com Epilepsia Farmacorresistente.

Resumo

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da Dieta Cetogênica Atkins Modificada nas concentrações séricas de IGF-1, insulina e PCR em adultos com epilepsia farmacorresistente. **Método:** Trata-se de um estudo quase-experimental. Os dados foram coletados entre dezembro/2017 e março/2020 no Ambulatório de Dieta Cetogênica do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU), Florianópolis, SC. Foram incluídos na pesquisa pacientes com diagnóstico de epilepsia farmacorresistente, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos. Os pacientes seguiram a Dieta Atkins Modificada (DAM), restrita a 20 gramas de carboidrato/dia durante 24 semanas. Foram avaliados marcadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal e frequência de crises na fase pré-dieta e nas semanas 12 e 24. Foram avaliadas as concentrações séricas de IGF-1, Insulina, PCR-us, avaliados dados antropométricos através do Índice de Massa Corporal (IMC), Circunferência da Cintura (CC) e Circunferência do Braço e dados de composição corporal por meio da massa magra e percentual de gordura. Glicemia, HbA1c e HOMA IR também foram avaliados. As alterações bioquímicas e antropométricas observadas ao longo do tempo foram avaliadas através do modelo de Equações de Estimações Generalizadas (GEE). **Resultados:** Foram recrutados 21 pacientes e completaram o estudo 11 pacientes com idade média de $31,45 \pm 9,36$ anos, dos quais 4 eram do sexo feminino e 6 do sexo masculino. Ao longo de 12 semanas de intervenção, observou-se redução significativa na frequência de crises bilaterais ($p = 0,02$) e na insulina ($p=0,04$). Dos parâmetros antropométricos, a Circunferência da Cintura e Circunferência do Braço foram significativamente menores em 12 ($p= <0,01$) e 24 semanas ($p= <0,01$) e a massa magra reduziu em 24 semanas ($p=0,01$). Não foram observadas alterações significativas de IGF-1 e PCR durante o período de estudo. **Conclusão:** Não houve alteração significativa de IGF-1 e PCR ao longo do tempo. Porém, a insulina mostrou-se significativamente menor na semana 12. Os demais parâmetros bioquímicos também não tiveram alterações significativas. Dos parâmetros antropométricos e de composição corporal, CC e CB tiveram redução significativa na semana 12 e 24 e massa magra diminuiu significativamente na semana 24. Ademais, observou-se que a dieta foi eficaz no controle de crises.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é o quarto distúrbio neurológico mais comum e possui prevalência mundial de 1% (DALLÉRAC et al., 2017; ENGLAND et al., 2012). É caracterizada pela atividade neuronal exacerbada e predisposição aumentada do cérebro em originar crises epiléticas recorrentes não provocadas (MILLIGAN, 2021). O objetivo do tratamento da epilepsia é promover melhor qualidade de vida, através do adequado controle de crises, com o mínimo de efeitos adversos e buscando, idealmente, a remissão total das crises epiléticas (BRASIL, 2019).

Apesar dos muitos avanços na pesquisa da epilepsia, aproximadamente 30% dos indivíduos desenvolvem farmacoresistência e não obtém controle satisfatório das crises com o uso dos fármacos anticrises disponíveis atualmente (ZAVALA-TECUAPETLA et al., 2020). Os indivíduos que não obtém controle satisfatório das crises com outras alternativas, como intervenção cirúrgica e estimulação do nervo vago, podem se beneficiar com o emprego da dieta cetogênica (DC), caracterizada por alto ingestão de gordura, baixo consumo de carboidrato e adequado teor de proteína, caracterizando um tratamento bem estabelecido para epilepsia farmacoresistente (DECAMPO; KOSSOFF, 2019).

A Dieta Atkins Modificada (DAM) é uma estratégia terapêutica menos restritiva e mais palatável que a DC clássica e possibilita maior adesão e menor ocorrência de eventos adversos. Sua eficácia é documentada na redução de $\geq 50\%$ na frequência das crises, possibilitando a remissão total em alguns casos (PAYNE et al., 2011). A DAM consiste na ingestão diária mínima de 60% das calorias provenientes de gorduras, 20g de carboidratos e sem restrições quanto às proteínas, sendo a proporção de lipídeos para não lipídeos de 2-1:1 (KOSSOFF et al., 2013; KOSSOFF et al., 2012).

O controle da excitabilidade neuronal é um dos mecanismos investigados em relação ao efeito da DC no controle das crises epiléticas. Fatores neurotróficos, como o sistema insulina/IGF-1 podem modular a excitabilidade dos neurônios por meio de alterações na plasticidade cerebral (JIANG et al, 2015). Na epilepsia farmacoresistente, os mecanismos naturais de reparo que buscam restaurar as conexões neuronais e recuperar a homeostase após as crises são ineficazes, pois crises epiléticas recorrentes podem levar ao aumento da

proliferação celular, contribuindo para a suscetibilidade de novos neurônios à novas crises, caracterizando a neurogênese e plasticidade aberrantes (CHO et al., 2015).

A insulina e o IGF-1 possuem similaridade estrutural e compartilham afinidade de ligação entre seus receptores (VIGNERI et al., 2015). O papel da insulina no cérebro inclui a regulação das sinapses, sobrevivência neuronal e plasticidade cerebral (GHASEMI et al., 2012). O IGF-1 atua no SNC no desenvolvimento e maturação do cérebro, proliferação neuronal, sinaptogênese e plasticidade cerebral (COSTALES; KOLEVZON, 2016) e suas concentrações séricas podem diminuir na DC (SPULBER et al., 2009).

A proteína C reativa (PCR) é um importante biomarcador inflamatório e seus níveis podem ser modulados pela ingestão alimentar, bem como podem estar elevados em indivíduos com epilepsia farmacorresistente (BUSTAMANTE et al., 2016).

Haja vista a escassez de estudos sobre fatores subjacentes ao mecanismo de ação da dieta, bem como o papel de biomarcadores como a insulina, IGF-1 e PCR na epilepsia, essa temática demanda maiores investigações, sobretudo quanto a sua relação com a DAM. Compreender os mecanismos envolvidos na eficácia da dieta cetogênica é fundamental para que a abordagem dessa condição clínica seja mais eficaz, favorecendo o adequado controle de crises e a qualidade de vida.

MÉTODOS

Delineamento da Pesquisa e Participantes

Trata-se de um estudo prospectivo, longitudinal, não controlado e não randomizado, caracterizando uma pesquisa quase-experimental. Está inserido na coorte longitudinal, intitulada “Dieta cetogênica em pacientes adultos com epilepsias farmacorresistentes em um país em desenvolvimento”, realizado no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC). A amostra foi não probabilística por conveniência e o tamanho amostral definido por saturação temporal, no período entre outubro de 2017 e março de 2020, interrompida a coleta em virtude da pandemia da COVID-19. A amostra foi constituída por indivíduos adultos com epilepsia farmacorresistente, idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos e que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos previamente. Foram excluídos gestantes ou nutrízes e

pacientes com doenças que inviabilizem o uso da DC: erros inatos do metabolismo, doença cardiovascular, diabetes, nefrolitíase, anorexia, pancreatite, colecistectomia, osteopenia/osteoporose, hipotensão ortostática, insuficiência renal ou hepática, além dos pacientes com crises de origem não-epiléptica e/ou crises psicogênicas.

Intervenção Dietética

O protocolo dietético ocorreu de acordo com o protocolo adaptado do *Johns Hopkins Adult Epilepsy Diet Center Modified Atkins Diet* (CERVENKA et al., 2016). A Dieta Atkins Modificada limita a ingestão de carboidratos em 20 gramas ao dia, distribuídos de maneira proporcional em quatro refeições. Os pacientes receberam explicações detalhadas sobre a importância dessa orientação ser seguida rigorosamente, bem como foram orientados sobre o uso de balança digital eletrônica com precisão de 1 grama para pesagem dos alimentos fontes de carboidratos. Não houve restrição em relação a ingestão de proteínas e de água, tendo sido incentivado com ênfase o consumo de gorduras, sem restrição ao consumo de gorduras saturadas ou estímulo à ingestão de gorduras mono ou polinsaturadas nessa fase inicial do estudo. Os pacientes receberam orientações para suplementação com polivitamínico e minerais durante o período de tratamento, uma vez que a composição da dieta não supre as recomendações de micronutrientes. O suplemento indicado foi o Centrum®, pela ausência de carboidratos em sua formulação.

A composição do cardápio e lista de alimentos (APÊNDICE A) foi estabelecida por meio de grupos alimentares, utilizando o sistema de semáforo para orientação do consumo alimentar de acordo com a ingestão de carboidratos. A cor verde sinalizava alimentos de consumo liberado, que não forneciam carboidratos ou com teor bastante reduzido, constituído pelo grupo dos óleos e gorduras e das carnes e ovos. Alimentos com teor moderado de carboidrato foram sinalizados com cor amarela, representado por alguns vegetais e o grupo dos lácteos (principalmente queijos, sendo excluído o leite neste momento). Por fim, alimentos que demandavam bastante cautela pelo teor alto de carboidratos foram agrupados na cor vermelha. O teor de carboidratos dos alimentos foi determinado de acordo com a Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos, TACO (NEPA, 2011). Além da lista de alimentos com as

quantidades de carboidratos, foi fornecido aos pacientes exemplos de cardápios completos, com quatro refeições cetogênicas para guiar suas escolhas.

Para a avaliação da ingestão habitual pré-dieta de forma a facilitar a elaboração dos cardápios e adesão a dieta, os pacientes receberam uma agenda para registros alimentares antes de iniciar a dieta, sendo orientados a preencherem todos os alimentos e bebidas consumidas durante três dias, informando o horário da refeição, detalhamento do alimento, forma de preparo e quantidades consumidas. Medidas caseiras comumente utilizadas e tamanho de porções foram apresentadas aos participantes, com auxílio de álbum fotográfico para auxiliar na precisão das informações.

Após o início da dieta, foi realizada a monitorização do consumo alimentar por meio de R24h. Os recordatórios foram aplicados pessoalmente em diferentes momentos no decorrer do acompanhamento, abrangendo todo o período de tratamento (nesse estudo, nas semanas 12 e 24). As medidas caseiras foram transformadas em gramas de alimento com o auxílio da tabela de referência para medidas caseiras e TACO. A avaliação do consumo alimentar foi utilizada como ferramenta de monitorização, permitindo verificar a adesão a dieta. Como critério para avaliar a adesão, foi considerada a ingestão igual ou inferior a 20 gramas de carboidratos ao dia.

Dosagem de Biomarcadores

Os pacientes realizaram exames laboratoriais para acompanhamento das possíveis alterações de biomarcadores com o seguimento da DAM na fase pré-dieta e nas semanas 12 e 24.

A coleta e realização dos exames ocorreu pelo Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC, seguindo os protocolos já estabelecidos pelo serviço. Nos dias de consultas, em jejum de 12h, os pacientes foram encaminhados para a coleta de sangue, realizada por profissional treinado do próprio serviço.

As concentrações séricas de glicose (mg/dL) e hemoglobina glicada (%) foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico automatizado, as dosagens de insulina ($\mu\text{UI/mL}$) e IGF-1 ($\mu\text{g/L}$) pelo método de quimioluminescência por micropartículas e a PCR-us (mg/L) foi mensurada no soro pelo método turbidimétrico.

O índice HOMA-IR foi calculado utilizando os valores de glicemia e insulina, utilizando o programa HOMA2 Calculator v. 2.2.3©.

Avaliação Antropométrica e de Composição Corporal

O peso foi aferido em balança eletrônica com capacidade máxima de 200 kg e escala de 100 g, de marca Welmy® (São Paulo, Brasil). A estatura foi aferida em centímetros, por meio de estadiômetro acoplado à balança, de marca Welmy® (São Paulo, Brasil). Os participantes foram orientados a ficar descalços, em posição ortostática (posição ereta, pés afastados à largura do quadril, face voltada para frente e olhar para o horizonte, braços soltos ao longo do tronco, com as palmas das mãos voltadas para as coxas) (WHO, 1995). Com as medidas de peso e altura foi calculado o índice de massa corpórea (IMC) dos participantes, o qual pode ser utilizado como indicador do estado nutricional, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2008). O IMC é calculado dividindo-se o peso aferido (em kg) pela estatura (em metros) ao quadrado (WHO, 1995). A circunferência da cintura (CC) e a circunferência do braço (CB) foram aferidas com o auxílio da uma fita métrica inelástica, flexível, graduada em cm, de marca TBW® (São Paulo, Brasil). A CC foi medida na parte mais estreita do tronco ou no ponto médio entre a última costela e a extremidade superior da crista ilíaca. A CB foi aferida no ponto médio do braço, entre o olécrano e o acrômio, seguindo-se os critérios propostos por Lohman (1992). A composição corporal foi avaliada por meio de densitometria computadorizada por absorvometria radiológica de dupla energia (DXA), modelo Lunar Prodigy Advance (General Electric-GE®).

Determinação do Número de Crises Epilépticas

As crises epilépticas foram classificadas em focais e bilaterais. A avaliação da frequência de crises é importante para determinar a efetividade do tratamento dietoterápico. A determinação do número de crises ocorreu através de registro realizado pelo próprio paciente ou responsável em agenda específica para esse fim. Foram contabilizadas as quantidades de crises epilépticas por mês em cada consulta, com o objetivo de avaliar se houve controle de crises após a dieta. Foi considerada eficácia clínica redução maior ou igual a 50% de crises

epilépticas a partir da linha de base (fase pré-dieta) e paciente livre de crises aquele que não apresentasse nenhuma crise epiléptica no mês avaliado.

Análise Estatística

Esse estudo teve como desfecho primário a frequência de crises epilépticas e como desfechos secundários os parâmetros bioquímicos, antropométricos e de composição corporal e a adesão a dieta.

Os dados coletados foram tabulados em planilha do excel e posteriormente analisados utilizando o SPSS para Windows Software versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A distribuição e normalidade dos dados foi testada através do teste de Shapirowilk.

As variáveis demográficas e clínicas foram utilizadas para caracterização da amostra. As variáveis qualitativas foram tratadas e apresentadas em frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram apresentadas como média e desvio padrão.

A variação dos dados no decorrer do tempo de estudo foi analisada utilizando o Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE). A análise de dados longitudinais por GEE possibilita a análise de desfechos em tamanho menor de amostra e quando há perda de informações ao longo do tempo, bem como não exige que as variáveis apresentem distribuição normal (HANLEY et al., 2003). Foi considerado um valor de $p < 0,05$ para estabelecer significância estatística.

Os modelos foram ajustados por sexo e idade. No GEE foi utilizado modelo com distribuição Poisson e função de ligação logarítmica para a análise das crises e distribuição Gamma com função de ligação logarítmica para as demais variáveis.

Procedimentos Éticos

Este estudo atende aos preceitos estabelecidos na Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de 2012 (BRASIL, 2013) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisas com seres humanos da UFSC, sob no número 2.620.242 e CAAE 75879417.8.0000.0121 (ANEXO A).

Os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) previamente à sua inclusão na amostra, segundo Resolução do Conselho Nacional de

Saúde nº 466 de 2012 (BRASIL, 2013). No TCLE (APÊNDICE B) constavam informações sobre a pesquisa, bem como os riscos e benefícios envolvidos na participação. Os dados foram arquivados e estão mantidos em sigilo, com acesso somente aos pesquisadores.

RESULTADOS

No período entre dezembro de 2017 e março de 2020, 21 pacientes com epilepsia farmacorresistente foram recrutados para participar do estudo. Destes, 6 decidiram não iniciar por razões financeiras e por considerar a dieta restritiva em carboidratos. Outros 4 pacientes descontinuaram o tratamento antes de finalizar o primeiro mês, relatando efeitos adversos, como cefaleia e acne, longa distância da residência até o ambulatório para as consultas de acompanhamento e falta de motivação para permanecer na dieta, em virtude das restrições alimentares (Figura 1).

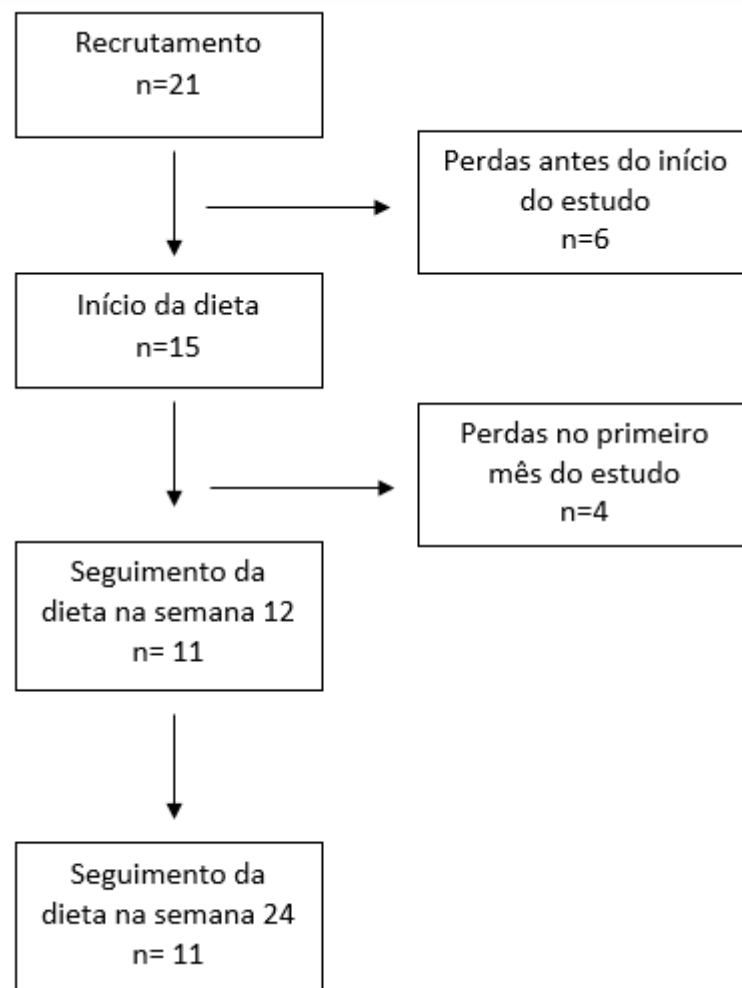


Figura 1 - Fluxograma de recrutamento de participantes com epilepsia farmacorresistente entre dezembro de 2017 e março de 2020, Florianópolis, SC.

Completaram o estudo 11 pacientes, sendo 4 do sexo feminino e 7 do sexo masculino. Na tabela 1 estão descritas as características clínicas e demográficas dos participantes no início do estudo.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes no início do estudo.

Características clínicas e sociodemográficas	Pré dieta
Sexo	F 36,4% (n=4) M 63,6% (n=7)
Idade (anos)	31,45 ± 9,36 (n=11)
Escolaridade (anos)	11,40 ± 3,74 (n=10)
Frequência de crise no mês (focais)	13,64 ± 13,47 (n=11)
Frequência de crise no mês (bilaterais)	4,55 ± 9,72 (n=11)
Glicemia (mg/dL)	89,60 ± 7,21 (n=10)
Insulina (μIU/mL)	12,47±8,39 (n=8)
IGF-1 (ng/mL)	147,86 ± 45,89 (n=9)
HbA1c (%)	4,95 ± 0,43 (n=9)
HOMA IR	2,87 ± 2,03 (n=8)
PCR (mg/dL)	5,27 ± 3,75 (n=9)
IMC (kg/m ²)	26,58 ± 5,66 (n=9)
Massa magra (kg)	48,17 ± 11,32 (n=8)
Gordura corporal (%)	33,77 ± 10,30 (n=8)
Circunferência da cintura (cm)	89,36 ± 14,24 (n=11)
Circunferência do braço (cm)	31,99 ± 5,09 (n=11)

Valores expressos em média (m) ± desvio padrão (DP). F: Feminino; M: Masculino.

Os fármacos anticrise utilizados pelos participantes do presentes estudo foram: Carbamazepina (CBZ), Fenobarbital (PB), Fenitoína (FNT), Ácido Valpróico (VPA), Lamotrigina (LMT), Clobazan (CLB), Levetiracetam (LEV), Lacosamida (LCM), Oxcarbazepina (OXCZ) e Topiramato (TOP).

Na tabela 2 está descrito o número de crises epiléticas dos participantes do estudo ao longo do tempo. Observou-se que a média de crises reduziu principalmente na 12^a semana em relação ao início do estudo, apresentando aumento na 24^a semana, ainda que o número se tenha mantido menor do que na pré –dieta. A diminuição na frequência de crises foi significativa para crises bilaterais em 12 semanas.

Dos pacientes que se mantiveram no estudo e relataram o número de crises até a semana 24 (7 pacientes), 85,71% (6/7) apresentaram redução de pelo menos 50% no número de crises na semana 12 e 57,14% (4/7) na semana 24, sendo que 42,85% (3/7) zeraram o número de crises ao término do estudo.

Tabela 2. Número de crises epiléticas ao longo do tempo.

Tipo de crise	Pré dieta	Semana 12	p	Semana 24	p
Crises focais	13,64 ± 13,47 (n=11)	5,00 ± 7,02 (n=7)	0,08	8,86 ± 10,90 (n=7)	0,10
Crises bilaterais	4,55 ± 9,72 (n=11)	0,57 ± 1,13 ^a (n=7)	0,02	2,29 ± 5,61 (n=7)	0,46

Comparações em relação ao tempo pré-dieta avaliadas por Equações de Estimativa Generalizadas (GEE), ajustadas por idade e sexo ao longo do tempo. Valores expressos em média (m) ± desvio padrão (DP). ^a diferença significativa em relação ao pré dieta (p < 0,05).

Os resultados referentes aos parâmetros bioquímicos avaliados estão descritos na tabela 3. As médias de glicemia, hemoglobina glicada e IGF-1 apresentaram variação na semana 12 em relação ao início do estudo, mas não foi significativo. As médias de insulina diminuíram ao longo do período de estudo, e foram significativamente menores na semana 12. Foi observado aumento desses parâmetros na semana 24, ainda que tenham permanecido menores do que na pré-dieta. Os valores de HOMA IR apresentaram redução ao longo do tempo, mas não foi significativo. Já os valores de PCR demonstraram discreto aumento na semana 12 em relação ao início da dieta, reduzindo na semana 24.

Tabela 3. Parâmetros bioquímicos dos participantes ao longo do tempo

Parâmetro	Pré dieta	Semana 12	p	Semana 24	p
Glicemia (mg/dL)	89,60 ± 7,21 (n=10)	90,46 ± 9,18 (n=6)	0,83	83,50 ± 6,47 (n=6)	0,12
Insulina (uUi/ml)	12,46 ± 8,39 (n=8)	7,42 ± 3,51 ^a (n=6)	0,04	8,57 ± 3,58 (n=5)	0,37
HbA1c (%)	4,95 ± 0,43 (n=9)	5,11 ± 0,33 (n=6)	0,43	4,78 ± 0,98 (n=6)	0,18
HOMA IR	2,87 ± 2,03 (n=8)	1,68 ± 0,91 (n=6)	0,07	1,84 ± 0,75 (n=5)	0,18
IGF-1 (ng/mL)	147,86 ± 45,89 (n=9)	119,06 ± 58,71 (n=6)	0,23	142,38 ± 83,94 (n=6)	0,97

PCR (mg/L)	5,27 ± 3,75 (n=9)	5,96 ± 4,98 (n=5)	0,93	5,40 ± 4,76 (n=6)	0,20
---------------	----------------------	----------------------	------	----------------------	------

Comparações em relação ao tempo pré-dieta avaliadas por Equações de Estimativa Generalizadas (GEE), ajustadas por idade e sexo ao longo do tempo. Valores expressos em média (m) ± desvio padrão (DP). ^a diferença significativa em relação ao pré dieta (p <0,05).

Em relação aos parâmetros antropométricos, notou-se diminuição significativa na massa magra, na semana 24 em relação a pré-dieta e na CC e CB na semana 12 e 24 quando comparados ao início do estudo. Os valores de IMC reduziram discretamente ao longo do tempo, sem significância e os valores de gordura corporal elevaram-se ao longo do tempo, mas não foram significativos, conforme expresso na tabela 4.

Tabela 4. Parâmetros antropométricos e de composição corporal dos participantes ao longo do tempo

Parâmetro	Pré dieta	Semana 12	p	Semana 24	p
IMC (kg/m ²)	26,58 ± 5,66 (n=9)	26,03 ± 3,02 (n=5)	0,16	25,16 ± 2,16 (n=5)	0,24
Massa magra (kg)	48,17 ± 11,32 (n=8)	42,52 ± 7,86 (n=5)	0,05	41,15 ± 7,55 ^a (n=5)	0,01
Gordura corporal (%)	33,77 ± 10,30 (n=8)	35,72 ± 8,05 (n=5)	0,11	35,54 ± 5,28 (n=5)	0,31
CC (cm)	89,36 ± 14,24 (n=11)	80,64 ± 14,77 ^a (n=7)	<0,01	78,43 ± 11,19 ^a (n=8)	<0,01
CB (cm)	31,99 ± 5,09 (n=11)	29,11 ± 4,45 ^a (n=7)	<0,01	29,10 ± 4,09 ^a (n=8)	0,01

Comparações em relação ao tempo pré-dieta avaliadas por Equações de Estimativa Generalizadas (GEE), ajustadas por idade e sexo ao longo do tempo. Valores expressos em média (m) ± desvio padrão (DP). ^a diferença significativa em relação ao pré dieta (p <0,05).

Em relação a adesão à dieta, dos 5 pacientes no seguimento do estudo que relataram esse dado, 40% (2/5) demonstraram estar aderindo a dieta tanto na semana 12 quanto na semana 24, com consumo de ≤20g de CHO, sendo a adesão equivalente nos dois tempos em questão,

com diferença nas médias. A média de ingestão de CHO na semana 12 foi $46,14 \pm 57,31$ e na semana 24 foi de $31,62 \pm 23,04$.

DISCUSSÃO

A presente pesquisa investigou as concentrações séricas de IGF-1, insulina e PCR em adultos com epilepsia farmacorresistente em uso da DAM, bem como avaliou a frequência de crises epiléticas antes e após o seguimento da dieta ao longo de 12 e 24 semanas. Pode-se observar que 85% dos pacientes que completaram o estudo apresentaram redução de $\geq 50\%$ no número de crises na semana 12, e 57,14% na semana 24, sendo que 42% finalizaram o estudo com remissão total de crises. As crises bilaterais reduziram significativamente em 12 semanas de intervenção. Houve redução significativa da insulina na semana 12, sem diferença significativa de IGF-1 e PCR no decorrer do estudo. Observou-se que a adesão à dieta foi equivalente nas semanas 12 e 24, com 40% dos pacientes com ingestão menor que 20g de CHO/dia.

Sabe-se que a DC configura um tratamento disponível para Epilepsia Farmacorresistente. O protocolo DAM é mais recomendado para pacientes adultos por ser menos restritivo, mais palatável e favorecer a adesão. Ainda assim, a adesão é o principal fator limitante presente na DAM, sobretudo quanto aos adultos. A eficácia em adultos parece ser menor do que em crianças e adolescentes, o que se deve à baixa adesão considerando que adultos têm maior poder de escolha relacionado aos alimentos, bem como paladar e preferências alimentares estabelecidos (LIU et al., 2018). O estudo de Quiroga-Padilla et al (2022a) explorou os fatores relacionados ao início, seguimento e descontinuação da DAM em adultos. Observou-se que 46% (n=52) iniciaram a DAM e destes, 30% descontinuaram no primeiro mês. A restrição foi apontada como um importante motivo tanto para rejeição quanto para descontinuação da dieta, o que corrobora com alguns achados do presente estudo, em que a taxa de adesão foi superior, embora a descontinuação no primeiro mês tenha sido semelhante. Nesse caso, 71% (n=15) iniciaram a dieta. Dos 29% (n=6) que decidiram não iniciar, os motivos apontados foram questões financeiras e ligados à restrição alimentar. Dos que iniciaram a dieta, 26% (n=4) descontinuaram no primeiro mês e as razões apontadas foram efeitos adversos e longa distância da residência ao ambulatório.

Além disso, quando a dieta não era o tratamento principal, a rejeição tornou-se mais comum. A eficácia e a falta de eficácia da dieta foram fatores relatados para continuação e descontinuação, respectivamente. Observou-se que, além da redução na frequência de crises, outros benefícios percebidos foram razões para continuar a dieta. Os autores concluíram que, como a DC requer uma mudança significativa no estilo de vida, ao considerar empregar o protocolo para adultos com Epilepsia Farmacorresistente seria importante saber quais fatores determinam a probabilidade de um paciente iniciar a dieta (QUIROGA-PADILHA et al., 2022a).

O estudo de Roehl et al (2019) demonstrou redução de pelo menos 50% na frequência de crises em 60% dos participantes após 3 meses. Os achados de Neves et al (2020) evidenciaram eficácia da dieta com redução na frequência de crises de pelo menos 50% em 50% dos participantes do estudo em 12 semanas. O estudo de Quiroga-Padilla et al (2022b) observou uma redução significativa no número de crises entre 6 e 12 meses de DAM. A revisão sistemática realizada por Liu et al (2018), com 16 artigos e 209 pacientes adultos com Epilepsia Farmacorresistente em uso de diferentes protocolos de DC para tratamento, demonstrou eficácia com 13% dos participantes em remissão total de crises e 53% com redução de crises $\geq 50\%$. No presente estudo, esse achado foi maior, sendo que, ao longo de 12 semanas, 85% dos participantes apresentaram redução de pelo menos 50% no número de crises e na semana 24, esse achado foi de 57%. As crises bilaterais foram significativamente menores em 12 semanas de intervenção, achado diferente do encontrado no estudo de Neves et al (2020), em que nenhuma diferença significativa na frequência de crises foi observada ao longo de 12 semanas. A diminuição da eficácia observada nestes estudos ao longo do tempo pode estar relacionada às dificuldades de adesão, considerando que no início do tratamento o paciente está mais envolvido e, no decorrer do tempo, a alimentação pode tornar-se monótona ou onerosa, sendo as variações na composição da dieta maiores do que no início e a ingestão de carboidrato excedente ao recomendado na dieta com mais frequência (QUIROGA-PADILHA et al., 2022a).

Sabe-se que, na DC, os níveis de glicose no sangue tendem a diminuir e o cérebro passa a utilizar também corpos cetônicos para obter energia, diminuindo a disponibilidade de energia proveniente da glicose. Especula-se que essa alteração no metabolismo da glicose no cérebro poderia favorecer a redução das crises epiléticas. A diminuição dos níveis de glicose na DC tem sido um aspecto bastante explorado como um dos mecanismos de ação da dieta,

capaz de intervir na excitabilidade neuronal (D'ANDREA MEIRA et al., 2019). Por seu teor restrito em carboidratos, a DAM pode interferir no perfil glicêmico, diminuindo as concentrações séricas de glicose e insulina. No presente estudo, não foi significativa a redução de glicose ao longo de 24 semanas. Em relação a insulina, foi observada redução significativa na 12ª semana. Referente a HbA1c e HOMA IR, não foram observadas variações significativas. A glicemia diminuiu significativamente em 24 semanas e a insulina em 12 semanas no estudo de Neves et al (2020). No presente estudo, observamos efeito semelhante nas concentrações séricas de insulina, uma vez que também foi encontrado aumento significativo em 12 semanas. Em relação à glicemia, o observado no presente estudo foi diferente, pois não houve alteração significativa nesse marcador. O HOMA IR apresentou redução significativa na semana 12 e 24 no estudo de Neves et al (2020), diferente do presente estudo, que não encontrou alterações. O ensaio clínico de Kverneland et al (2018) avaliou o efeito da DAM em adultos com Epilepsia Farmacorresistente e observou redução significativa na HbA1c em 12 semanas de intervenção ($p=0,001$), diferente do que observamos em nosso estudo.

No presente estudo, não foram significativas as alterações de IGF-1 ao longo do período, embora a média tenha sofrido declínio na semana 12 ($119,06 \pm 23,97$) em relação a pré dieta ($147,86 \pm 15,29$) e a semana 24 ($142,38 \pm 34,26$). Observa-se que são escassos estudos que avaliaram as concentrações séricas de IGF-1 na DC em pacientes com Epilepsia. Apenas o estudo de Spulber et al (2009) fez essa investigação em crianças e observou que o IGF-I sérico diminuiu imediatamente após o início da dieta e atingiu níveis estáveis nos 3 meses subsequentes. O estudo de Fraser et al (2000) examinou as concentrações séricas de IGF-I durante DC em indivíduos adultos com artrite reumatóide, no qual a dieta foi seguida pelo curto período de 7 dias. Nesse caso, O IGF-1 mostrou-se diminuído ao final do estudo, diferente do presente estudo, que não encontrou alterações significativas desse marcador ao longo do tempo. O controle da excitabilidade neuronal é um dos mecanismos da DC que vem sendo estudado por supostamente ter o potencial de intervir no controle de crises. A excitabilidade neuronal pode ser modificada por hormônios como o IGF-1, que pode ser considerado um potencial neuroprotetor, porém, em estudos recentes, demonstrou aumentar a excitabilidade dos neurônios favorecendo a formação de circuitos neurais anormais. A formação de circuitos neuronais anormais e a excitabilidade neuronal exacerbada é a base do desenvolvimento de

crises na epilepsia e o IGF-1 parece desempenhar um papel importante neste processo (JIANG et al., 2015).

A meta-análise de Zhong et al (2019), investigou as variações de PCR em indivíduos com epilepsia. Foram incluídos estudos de caso-controle abrangendo 1918 indivíduos, dentre eles adultos e crianças. O estudo observou que as concentrações séricas de PCR estavam significativamente aumentadas em pacientes com epilepsia em comparação com controles saudáveis, indicando uma associação significativa entre inflamação e epilepsia e sugerindo que as crises epiléticas podem estar associadas à resposta inflamatória. Esse achado é diferente do observado no presente estudo, onde não houve alteração significativa nas concentrações séricas de PCR ao longo das 24 semanas, embora a média tenha alcançado seu valor máximo na semana 12. Esse fato pode estar relacionado com a melhor adesão à dieta nesse período, pois sabe-se que a ingestão elevada de gorduras pode elevar marcadores inflamatórios, como a PCR (ROSENBAUM et al., 2019). Os achados do presente estudo corroboram com o estudo de Neves et al (2020), onde foi investigado o efeito da DC em parâmetros cardiometabólicos. A PCR aumentou na semana 24, mas não foi estatisticamente significativa.

Observa-se que a DAM exerce efeito sobre parâmetros antropométricos e de composição corporal. No presente estudo, a maioria dos pacientes (6/9) apresentavam sobrepeso ou obesidade antes de iniciar a dieta e não houve alteração significativa no IMC no decorrer do estudo. Esse resultado é semelhante ao encontrado no estudo de 12 semanas realizado por Martin-McGill et al (2018), em que a maioria dos adultos com epilepsia farmacorresistente tratados com DAM também apresentaram sobrepeso ou obesidade no início do estudo, com diminuição do IMC ao longo do tempo, embora não significativa. A massa gorda desses pacientes mostrou redução ao longo do tempo, em comparação com os achados do presente estudo, onde o percentual de gordura foi maior, sobretudo nas 12 semanas iniciais, sem significância. No presente estudo, a massa magra dos participantes foi significativamente menor ao longo de 24 semanas de estudos ($p < 0,05$) e a CC e CB foram significativamente menores tanto em 12 quanto em 24 semanas ($p < 0,05$). Os achados de Neves et al (2020) corroboram com o presente estudo, onde a CC e CB foram significativamente menores ao longo de 4, 12 e 24 semanas de DAM, diferente da massa gorda, que nesse caso foi avaliada em gramas e mostrou-se significativamente menor em 12 semanas de intervenção. No presente

estudo, a massa gorda foi avaliada em percentual e elevou-se em 12 semanas de intervenção, nesse caso sem significância estatística.

Em relação as limitações do presente estudo, observamos que, em virtude da complexidade da epilepsia farmacorresistente, o número de participantes pode ser um fator limitante considerando que a intervenção dietética não é a única e nem primeira opção de tratamento, além da dificuldade de manter esse tipo de dieta por um período longo de tempo. Além disso, seguir o protocolo dietético requer disponibilidade e, em muitos casos, envolvimento da família e pessoas próximas, considerando que caracteriza uma alimentação diferente do padrão alimentar habitual da população. Tal fato pode justificar as possíveis perdas de seguimento no decorrer do estudo. As perdas de seguimento acarretaram dados faltantes, os quais inviabilizaram algumas análises. Ainda, houve uma interrupção da coleta de dados durante grande parte do período da pandemia da COVID-19, o que também pode ter interferido no tamanho amostral, bem como pode ter influenciado na manutenção da dieta por parte daqueles que já estavam em tratamento (LIMA et al., 2020).

CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo teve por objetivo avaliar o efeito da DAM nas concentrações séricas de IGF-1, insulina e PCR em adultos com epilepsia farmacorresistente. As variações de IGF-1 ao longo das 24 semanas de estudo não foram significativas. Porém, a insulina mostrou-se significativamente menor na semana 12, possivelmente em função da restrição da ingestão de carboidratos na dieta. Não foi observada alteração significativa da PCR no decorrer do estudo. Os demais parâmetros bioquímicos também não tiveram alterações significativas. Dos parâmetros antropométricos avaliados, CC e CB tiveram redução significativa na semana 12 e 24 e massa gorda diminuiu significativamente na semana 24. Ademais, observou-se que a dieta foi eficaz no controle de crises, mesmo com as dificuldades relacionadas à adesão a esse protocolo dietético.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, Diário Oficial da União, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia**. Brasília, 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf. Acesso em 30 jul 2021.
- CERVENKA, M. C. et al. Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: Experience, efficacy and challenges. **Epilepsy & Behavior**, v. 58, p. 61-68, mai. 2016.
- CHO, K. et al. Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. **Nature Communications**, v. 6, n. 1, mar. 2015.
- COSTALES, J.; KOLEVZON, A. The therapeutic potential of insulin-like growth factor-1 in central nervous system disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 63, p. 207-222, abr. 2016.
- D'ANDREA MEIRA, I. et al. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, n. 5, jan. 2019.
- DALLÉRAC, G. et al. Non-ketogenic combination of nutritional strategies provides robust protection against seizures. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, jul. 2017.
- DECAMPO, D. M.; KOSSOFF, H. Ketogenic dietary therapies for epilepsy and beyond. **Current Opinion In Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 22, n. 4, p. 264-268, jul. 2019.
- ENGLAND, M. J. et al. A Reprint from Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding. **Epilepsy Currents**, v. 12, n. 6, p. 245-253, nov. 2012.
- FRASER D. A. et al. Reduction in serum leptin and IGF-1 but preserved T-lymphocyte numbers and activation after a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 18, p.209–214, mar. 2000.
- GHASEMI, R. et al. Insulin in the Brain: sources, localization and functions. **Molecular Neurobiology**, v. 47, n. 1, p. 145-171, set. 2012.
- HANLEY, J. A. Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: an orientation. **American Journal Of Epidemiology**, v. 157, n. 4, p. 364-375, fev. 2003.
- JIANG, G. et al. Insulin growth factor-1 (IGF-1) enhances hippocampal excitatory and seizure activity through IGF-1 receptor-mediated mechanisms in the epileptic brain. **Clinical Science**, v. 129, n. 12, p. 1047-1060, set. 2015.

KOSSOFF, E. H. et al. A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): results, insights, and future directions. **Epilepsy & Behavior**, v. 29, n. 3, p. 437-442, dez. 2013.

KOSSOFF, E. H. et al. Ketogenic diets. **Current Opinion In Neurology**, v. 25, n. 2, p. 173-178, abr. 2012.

KVERNELAND, M. et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. **Epilepsia**, v. 59, n.8, p.1567-1576, nov. 2018.

LIMA, M. C. et al. Challenges in telemedicine for adult patients with drug-resistant epilepsy undergoing ketogenic diet treatment during the COVID-19 pandemic in the public healthcare system in Brazil. **Epilepsy & Behavior**, v. 113, p. 107529, dez. 2020.

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

MARTIN-MCGILL, K. Et al. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, v. 11, nov. 2018.

MILLIGAN, T. A. Epilepsy: a clinical overview. **The American Journal Of Medicine**, v. 134, n. 7, p. 840-847, jul. 2021.

MOSEK, et al. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: a prospective pilot study. **Seizure**, v. 18, n. 1, p. 30–33, Jan 2009.

NEVES, G. S. et al. Cardiometabolic risk and effectiveness of the modified Atkins Ketogenic Diet for adult patients with pharmaco-resistant epilepsies in a middle-income country. **Epilepsy Research**, v. 160, p. 106280, fev. 2020.

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

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

PAYNE, N. E. et al. The ketogenic and related diets in adolescents and adults-A review. **Epilepsia**, v. 52, n. 11, p. 1941-1948, out. 2011.

QUIROGA-PADILLA, P. J, et al. Effect of the modified Atkins diet in adults with drug-resistant epilepsy: a controlled study. **Epilepsy & Behavior**, v. 136, p. 108936, nov. 2022.

QUIROGA-PADILLA, P. J. et al. Factors associated with initiation of the modified Atkins diet in adults with drug-resistant epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 129, p. 108620, abr. 2022.

ROEHL, K. et al. Modified ketogenic diets in adults with refractory epilepsy: efficacious improvements in seizure frequency, seizure severity, and quality of life. **Epilepsy & Behavior**, v. 93, p. 113-118, abr. 2019.

ROSENBAUM, M. et al. Glucose and Lipid Homeostasis and Inflammation in Humans Following an Isocaloric Ketogenic Diet. **Obesity**, v. 27, n. 6, p. 971-981, mai. 2019.

SPULBER, G. et al. Growth dependence on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet. **Epilepsia**, v. 50, n. 2, p. 297-303, fev. 2009.

VIGNERI, P. G. et al. The Insulin/IGF System in Colorectal Cancer Development and Resistance to Therapy. **Frontiers In Oncology**, v. 5, n. 230, out. 2015.

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

ZAVALA-TECUAPETLA, C. et al. Insights into Potential Targets for Therapeutic Intervention in Epilepsy. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8573, nov. 2020.

ZHONG, R. et al. Elevated Blood C-Reactive Protein Levels in Patients With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Neurology**, v. 10, n. 974, set. 2019.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse estudo, o objetivo principal foi avaliar o efeito da DAM nas concentrações séricas de IGF-1, insulina e PCR em adultos com epilepsia farmacorresistente. Avaliou-se também a eficácia desse protocolo dietético na frequência de crises epiléticas, concluindo-se que o tratamento com a DAM se mostra eficaz para pacientes que não obtém controle de crises através de outras alternativas terapêuticas. Além disso, observamos que o tratamento com DAM pode favorecer alterações em biomarcadores como a insulina em 12 semanas de tratamento, devido ao teor restrito em carboidratos da dieta. Alguns marcadores importantes como IGF-1, que pode estar relacionado a excitabilidade neuronal e PCR, que se relaciona com inflamação e que também pode sofrer variação pelo fator inflamatório da DC, podem estar alterados no tratamento com a DAM e carecem de maiores investigações. Os marcadores antropométricos tiveram alterações significativas, indicando que a DAM pode favorecer a redução da CC e CB, que são marcadores de peso e adiposidade corporal, diminuindo também a massa magra. Esses achados indicam que a DAM é eficaz se bem empregada e que, apesar dos desafios relacionados à adesão e continuidade da dieta, seus benefícios em pacientes farmacorresistentes justificam seu uso.

7 PERSPECTIVAS

Embora existam evidências sobre a eficácia da DC no tratamento da epilepsia farmacorresistente, ainda são escassos os achados que elucidam os mecanismos subjacentes a esse controle de crises em seres humanos. Ainda, estudos que investiguem a relação entre possíveis biomarcadores séricos e a redução das crises em pacientes com epilepsia farmacorresistente que fazem tratamento com DC podem ser de suma importância para esclarecer de forma mais ampla e aprofundada o mecanismo de ação da dieta. A realização de ensaios clínicos randomizados nesta temática também são escassos, e poderiam trazer evidências mais sólidas referentes ao emprego da DC na epilepsia.

8 REFERÊNCIAS

- BANKS, W. A. et al. Insulin in the brain: there and back again. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 136, n. 1, p. 82-93, out. 2012.
- BATEMAN, J. M.; MCNEILL, H. Insulin/IGF signalling in neurogenesis. **Cellular And Molecular Life Sciences**, v. 63, n. 15, p. 1701-1705, jun. 2006.
- BEGHI, E. The Epidemiology of Epilepsy. **Neuroepidemiology**, v. 54, n. 2, p. 185-191, dez. 2019.
- BERG, A.T. Identification of Pharmacoresistant Epilepsy. **Neurologic Clinics**, v. 27, n. 4, p. 1003-1013, nov. 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em 09 out 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia**. Brasília, 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf. Acesso em 30 jul 2021.
- BUSTAMANTE, et al. Blood/Brain Biomarkers of Inflammation After Stroke and Their Association With Outcome: from c-reactive protein to damage-associated molecular patterns. **Neurotherapeutics**, v. 13, n. 4, p. 671-684, ago. 2016.
- CAI, M.; LIN, W. The Function of NF-Kappa B During Epilepsy, a Potential Therapeutic Target. **Frontiers In Neuroscience**, v. 16, n. 851394, mar. 2022.
- CALDER, P. C. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. **Journal Of Parenteral And Enteral Nutrition**, v. 39, n. 1, p. 18-32, jul. 2015.
- CARRETE, E. et al. A pilot trial with modified Atkins diet in adult patients with refractory epilepsy. **Clinical Neurology And Neurosurgery**, v. 110, n. 8, p. 797-803, set. 2008.
- CERVENKA, M. C. et al. Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: Experience, efficacy and challenges. **Epilepsy & Behavior**, v. 58, p. 61-68, mai. 2016.
- CHEN, S. F. et al. Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor 1 Are Associated With Autonomic Dysfunction and Impaired Cerebral Autoregulation in Patients With Epilepsy. **Frontiers In Neurology**, v. 9, n. 969, nov. 2018.

- CHENG, C. M. et al. A Ketogenic Diet Increases Brain Insulin-Like Growth Factor Receptor and Glucose Transporter Gene Expression. **Endocrinology**, v. 144, n. 6, p. 2676-2682, jun. 2003.
- CHO, C. New mechanism for glutamate hypothesis in epilepsy. **Frontiers In Cellular Neuroscience**, v. 7, . 127, ago. 2013.
- CHO, K. et al. Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. **Nature Communications**, v. 6, n. 1, mar. 2015.
- CLYNE, B.; OLSHAKER, J. S. The C-reactive protein. **The Journal Of Emergency Medicine**, v. 17, n. 6, p. 1019-1025, nov. 1999.
- CLEMMONS, D. R. Metabolic Actions of Insulin-Like Growth Factor-I in Normal Physiology and Diabetes. **Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America**, v. 41, n. 2, p. 425-443, jun. 2012.
- COSTALES, J.; KOLEVZON, A. The therapeutic potential of insulin-like growth factor-1 in central nervous system disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 63, p. 207-222, abr. 2016.
- DALLÉRAC, G. et al. Non-ketogenic combination of nutritional strategies provides robust protection against seizures. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, jul. 2017.
- D'ANDREA MEIRA, I. et al. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, n. 5, jan. 2029.
- DECAMPO, D. M.; KOSSOFF, H. Ketogenic dietary therapies for epilepsy and beyond. **Current Opinion In Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 22, n. 4, p. 264-268, jul. 2019.
- DING, R. et al. Inflammatory properties of diet mediate the effect of epilepsy on moderate to severe depression: results from nhanes 2013-2018. **Journal Of Affective Disorders**, v. 331, p. 175-183, jun. 2023.
- DYER, A. H. et al. The role of Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity. **Neuroscience**, v. 325, p. 89-99, jun. 2016.
- ENGLAND, M. J. et al. A Reprint from Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding. **Epilepsy Currents**, v. 12, n. 6, p. 245-253, nov. 2012.
- ELWOOD, et al. The effect of systemic inflammation on human brain barrier function. **Brain, Behavior, And Immunity**, v. 62, p. 35-40, mai. 2017.
- FERNANDEZ, A. M.; TORRES-ALEMÁN, I. The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, n. 4, p. 225-239, mar. 2012.

FERNÁNDEZ-REAL, J. M. et al. Insulin Resistance, Inflammation, and Serum Fatty Acid Composition. **Diabetes Care**, v. 26, n. 5, p. 1362-1368, mai. 2003.

FERRARIO, C. R.; REAGAN, L. P. Insulin-mediated synaptic plasticity in the CNS: anatomical, functional and temporal contexts. **Neuropharmacology**, v. 136, p. 182-191, jul. 2018.

FISHER, R. Redefining epilepsy. **Current Opinion In Neurology**, v. 28, n. 2, p. 130-135, abr. 2015.

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

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

FRASER, D. A. et al. Reduction in serum leptin and IGF-1 but preserved T-lymphocyte numbers and activation after a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 18, p.209–214, mar. 2000.

GHASEMI, R. et al. Insulin in the Brain: sources, localization and functions. **Molecular Neurobiology**, v. 47, n. 1, p. 145-171, set. 2012.

GONZÁLEZ, F. J. L. et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. **Neurología**, v. 30, n. 7, p. 439-446, set. 2015.

GIUSTINA, A. et al. Insulin and GH–IGF-I axis: endocrine pacer or endocrine disruptor? **Acta Diabetologica**, v. 52, n. 3, p. 433-443, ago. 2014.

GREEN, S. F. et al. Effectiveness, retention, and safety of modified ketogenic diet in adults with epilepsy at a tertiary-care centre in the UK. **Journal Of Neurology**, v. 267, n. 4, p. 1171-1178, jan. 2020.

GUO, Y. et al. Ketogenic diet aggravates hypertension via NF- κ B-mediated endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. **Life Sciences**, v. 258, p. 118124, out. 2020.

HAMED, S. A. Leptin and insulin homeostasis in epilepsy: relation to weight adverse conditions. **Epilepsy Research**, v. 75, n. 1, p. 1-9, jun. 2007.

HANLEY, J. A. Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: an orientation. **American Journal Of Epidemiology**, v. 157, n. 4, p. 364-375, fev. 2003.

HEIDE, L. P. et al. Insulin modulates hippocampal activity-dependent synaptic plasticity in a N-methyl-d-aspartate receptor and phosphatidyl-inositol-3-kinase-dependent manner. **Journal Of Neurochemistry**, v. 94, n. 4, p. 1158-1166, jun. 2005.

JIANG, G. et al. Insulin growth factor-1 (IGF-1) enhances hippocampal excitatory and seizure activity through IGF-1 receptor-mediated mechanisms in the epileptic brain. **Clinical Science**, v. 129, n. 12, p. 1047-1060, set. 2015.

KALILANI, L. et al. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. **Epilepsia**, v. 59, n. 12, p. 2179-2193, nov. 2018.

KLEIN, P. et al. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: a review. **Neurology**, v. 83, n. 21, p. 1978-1985, out. 2014.

KOH, S. et al. Ketogenic diet and Neuroinflammation. **Epilepsy Research**, v. 167, p. 106454, nov. 2020.

KONG, J. et al. Longitudinal changes in insulin resistance in children with epilepsy on ketogenic diet: prevalence and risk factors. **Epilepsy & Behavior**, v. 112, p. 107393, nov. 2020.

KOPPEL, S.; SWERDLOW, R. Neuroketotherapeutics: a modern review of a century-old therapy. **Neurochemistry International**, v. 117, p. 114-125, jul. 2018.

KOSSOFF, E. H. et al. A Prospective Study of the Modified Atkins Diet for Intractable Epilepsy in Adults. **Epilepsia**, v. 49, n. 2, p. 316-319, fev. 2008.

KOSSOFF, E. H. et al. A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): results, insights, and future directions. **Epilepsy & Behavior**, v. 29, n. 3, p. 437-442, dez. 2013.

KOSSOFF, E. H. et al. Ketogenic diets. **Current Opinion In Neurology**, v. 25, n. 2, p. 173-178, abr. 2012.

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

KVERNELAND, M. et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. **Epilepsia**, v. 59, n.8, p.1567-1576, nov. 2018.

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

LARON, Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. **Journal Clinica Pathology: Molecular Pathology**, v. 54, n. 5, p.311–316, out. 2001.

- LEWITT, M. S. et al. The Role of Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth Factor–Binding Proteins in the Nervous System. **Biochemistry Insights**, v. 12, p. 1-18, jan. 2019.
- LIMA, M. C. et al. Ketogenic diet, epilepsy and cognition: what do we know so far? a systematic review. **Nutrition Reviews**, v. 80, n. 10, p. 2064-2075, mai. 2022.
- LIMA, M. C. et al. Challenges in telemedicine for adult patients with drug-resistant epilepsy undergoing ketogenic diet treatment during the COVID-19 pandemic in the public healthcare system in Brazil. **Epilepsy & Behavior**, v. 113, p. 107529, dez. 2020.
- LIMA, P. et al., Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. **Clinics**, v. 69, n. 10, p. 699-705, nov. 2014.
- LIU, H. et al.. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: a meta-analysis of observational studies. **Epilepsia Open**, v. 3, n. 1, p. 9-17, fev. 2018.
- LONGO, R. et al. Ketogenic Diet: a new light shining on old but gold biochemistry. **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 2497, out. 2019.
- LLORENS-MARTÍN, M. et al. Mechanisms mediating brain plasticity. **The Neuroscientist**, v. 15, n. 2, p. 134-148, abr. 2009.
- LUAT, A.F.; COYLE, L.; KAMAT, D. The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. **Pediatric Annals**, v. 45, n. 12, p. 446-450, nov. 2016.
- LUTAS, A.; YELLEN, G. The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy. **Trends In Neurosciences**, v. 36, n. 1, p. 32-40, jan. 2013.
- MAIO, R. Neuronal mechanisms of epileptogenesis. **Frontiers In Cellular Neuroscience**, v. 8, n. 29, fev. 2014.
- MARTIN-MCGILL, K. Et al. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, v. 11, nov. 2018.
- MCNALLY, M. A.; HARTMAN, A. L. Ketone Bodies in Epilepsy. **Journal of Neurochemistry**, v. 121, n. 1, p. 28-35, 2012.
- MEIRA, I. D. et al. Ketogenic Diet and Epilepsy: what we know so far. **Frontiers In Neuroscience**, v. 13, n. 5, jan. 2019.
- MILLIGAN, T. A. Epilepsy: a clinical overview. **The American Journal Of Medicine**, v. 134, n. 7, p. 840-847, jul. 2021.
- MOSEK, et al. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: a prospective pilot study. **Seizure**, v. 18, n. 1, p. 30–33, Jan 2009.

MOSEK, et al. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: a prospective pilot study. **Seizure**, v. 18, n. 1, p. 30–33, Jan 2009.

MURUGAN, M.; BOISON, D. Ketogenic diet, neuroprotection, and antiepileptogenesis. **Epilepsy Research**, v. 167, p. 106444, nov. 2020.

NEVES, G. S. et al. Cardiometabolic risk and effectiveness of the modified Atkins Ketogenic Diet for adult patients with pharmaco-resistant epilepsies in a middle-income country. **Epilepsy Research**, v. 160, p. 106280, fev. 2020.

NEVES, G. S. et al. Ketogenic diet, seizure control, and cardiometabolic risk in adult patients with pharmaco-resistant epilepsy: a review. **Nutrition Reviews**, v. 79, n. 8, p. 931-944, dez. 2021.

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

NONINO-BORGES, C. B. et al. Dieta cetogênica no tratamento de epilepsias farmacorresistentes. **Revista de Nutrição**, v.17, n. 4, p. 515-521, dez. 2004.

PAYNE, N. E. et al. The ketogenic and related diets in adolescents and adults-A review. **Epilepsia**, v. 52, n. 11, p. 1941-1948, out. 2011.

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

PHARAOH, G. et al. Disparate Central and Peripheral Effects of Circulating IGF-1 Deficiency on Tissue Mitochondrial Function. **Molecular Neurobiology**, v. 57, n. 3, p. 1317-1331, nov. 2019.

PITKÄNEN, A. et al. Epileptogenesis. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, v. 5, n. 10, p. a022822, set. 2015.

POMYTKIN, I. et al. Insulin receptor in the brain: mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 24, n. 9, p. 763-774, abr. 2018.

QUINTANA, M. et al. Incidence and mortality in adults with epilepsy in northern Spain. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 143, n. 1, p. 27-33, out. 2020.

QUIROGA-PADILLA, P. J. et al. Factors associated with initiation of the modified Atkins diet in adults with drug-resistant epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 129, p. 108620, abr. 2022.

QUIROGA-PADILLA, P. J. et al. Effect of the modified Atkins diet in adults with drug-resistant epilepsy: a controlled study. **Epilepsy & Behavior**, v. 136, p. 108936, nov. 2022.

ROEHL, K. et al. Modified ketogenic diets in adults with refractory epilepsy: efficacious improvements in seizure frequency, seizure severity, and quality of life. **Epilepsy & Behavior**, v. 93, p. 113-118, abr. 2019.

ROSENBAUM, M. et al. Glucose and Lipid Homeostasis and Inflammation in Humans Following an Isocaloric Ketogenic Diet. **Obesity**, v. 27, n. 6, p. 971-981, mai. 2019.

RUSKIN, D. N. et al. Adenosine and Ketogenic Treatments. **Journal Of Caffeine And Adenosine Research**, v. 10, n. 3, p. 104-109, set. 2020.

SARLO, G. L.; HOLTON, K. F. Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: a review. **Seizure** v. 91, p. 213-227, out. 2021.

SCHEFFER, I. E. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the 125 ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 512-521, mar. 2017.

SHIVAPPA N. et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. **Public Health Nutr**, v. 17, n. 8, p. 1689–1696, ago. 2014.

SHIVAPPA, N. et al. Association between the Dietary Inflammatory Index (DII) and urinary enterolignans and C-reactive protein from the National Health and Nutrition Examination Survey-2003–2008. **European Journal of Nutrition**, v. 58, n. 2, p. 797– 805, mar. 2019.

SIRVEN, J. I. Epilepsy: A Spectrum Disorder. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, v. 5, n. 9, p. a022848, set. 2015.

SONG, Y., et al. Neuroprotective levels of IGF-1 exacerbate epileptogenesis after brain injury. **Scientific Reporter**, v. 6, p. 32095, ago. 2016.

SPULBER, G. et al. Growth dependence on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet. **Epilepsia**, v. 50, n. 2, p. 297-303, fev. 2009.

TANG, F. et al. Drug-Resistant Epilepsy: multiple hypotheses, few answers. **Frontiers In Neurology**, v. 8, n. 301, jul. 2017.

VERROTTI, A. et al. Diet in the Treatment of Epilepsy: what we know so far. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2645, ago. 2020.

VIGNERI, P. G. et al. The Insulin/IGF System in Colorectal Cancer Development and Resistance to Therapy. **Frontiers In Oncology**, v. 5, n. 230, out. 2015.

VISHAL, D. M. S. et al. Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy A Randomized Clinical Trial. **JAMA Pediatrics**, v. 174, n. 10, ago. 2020.

VLIET, E. A. et al. Review: neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy. **Neuropathology And Applied Neurobiology**, v. 44, n. 1, p. 91-111, fev. 2018.

WHELESS, J. W. History of the ketogenic diet. **Epilepsia**, v. 49, p. 3-5, nov. 2008.

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

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Epilepsy**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. Acesso em 20 jun 2021.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Epilepsy: a public health imperative. Summary**. Geneva: WHO, 2019.

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

WIDIATMAJA, D. M. et al. A Long-Term Ketogenic Diet Decreases Serum Insulin-Like Growth Factor-1 Levels in Mice. **Journal of Hunan University**, v. 48, n. 3, mar. 2021.

XING, C. et al. Effects of insulin-like growth factor 1 on synaptic excitability in cultured rat hippocampal neurons. **Experimental Neurology**, v. 205, n. 1, p. 222-229, mai. 2007.

XUE-PING, W. et al. Risk factors for drug-resistant epilepsy. **Medicine**, v. 98, n. 30, p. e16402, jul. 2019.

YE, F. et al. Efficacy of and Patient Compliance with a Ketogenic Diet in Adults with Intractable Epilepsy: a meta-analysis. **Journal Of Clinical Neurology**, v. 11, n. 1, p. 26, jan. 2015.

YU, L. Y.; PEI, Y. Insulin Neuroprotection and the Mechanisms. **Chinese Medical Journal**, v. 128, n. 7, p. 976-981, abr. 2015.

YUAN, T. et al. The role of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in adult humans brain morphology. **Aging**, v. 12, n. 2, p. 1377-1396, jan. 2020.

YUDKOFF, M. et al. The Ketogenic Diet and Brain Metabolism of Amino Acids: relationship to the anticonvulsant effect. **Annual Review Of Nutrition**, v. 27, n. 1, p. 415-430, ago. 2007.

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

ZAVALA-TECUAPETLA, C. et al. Insights into Potential Targets for Therapeutic Intervention in Epilepsy. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8573, nov. 2020.

ZHONG, R. et al. Elevated Blood C-Reactive Protein Levels in Patients With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Neurology**, v. 10, n. 974, set. 2019.

9 APÊNDICES



APÊNDICE A – Composição do cardápio e lista de alimentos

COMPOSIÇÃO DO CARDÁPIO

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



Alimentos isentos ou com baixo teor de carboidratos.



Alimentos com moderado teor de carboidratos. Exigem cautela.



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



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

LISTAS DOS ALIMENTOS



CARNES E OVOS – SINAL VERDE

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

ÓLEOS E GORDURAS – SINAL VERDE

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

HORTALIÇAS GRUPO I – SINAL AMARELO

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

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

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

HORTALIÇAS GRUPO II – SINAL VERMELHO

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

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

FRUTAS – SINAL VERMELHO

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

QUEIJOS – SINAL AMARELO

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

VARIADOS

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

FARINHAS

(Para uso em receitas)

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

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - PACIENTES

Eu _____

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

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

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

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

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

Serão realizados os seguintes procedimentos durante o estudo:

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

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

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

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

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

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

a) Monitorização

- ✓ Será considerada eficácia clínica a redução de $\geq 50\%$ de crises epiléticas a partir da linha de base (fase pré-dieta) e paciente livre de crises se não apresentar nenhuma crise epilética a partir do dia 0.
- ✓ Cetonúria
- ✓ Registro alimentar e adesão ao tratamento
- ✓ Mensuração do índice de massa corpórea
- ✓ Efeitos adversos
- ✓ Realização de questionários: avaliação neuropsicológica (semanas 48 e 96), QOLIE-31, HADS, ASRS-18, ZCBI, ESS ou ESS-CHAD, SSS, PSQI (semanas 12, 24, 48, 72 e 96)

8 b) Avaliação laboratorial (semanas 12, 24, 48, 72 e 96)

8.4 Hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, bicarbonato (CO₂), cloreto, cálcio, glicemia de jejum, perfil lipídico, vitamina D, vitamina B12, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina

8.5 Zinco, selênio, carnitina

8.6 Níveis séricos dos FAEs

8.7 Beta-HCG (para mulheres em idade fértil)

8.8 Perfil hormonal

c) Realização de exames (semanas 12, 24, 48, 72 e 96)

8.9 USG de vias urinárias, eletrocardiograma

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

a) Contato telefônico

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

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

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

Meu sangue serão coletados para análises laboratoriais, ou seja, substâncias produzidas pelo meu corpo que possam ter relação com minha epilepsia. A coleta será feita através de punção venosa, ou seja, retirada de sangue da minha veia através de uma agulha. Em geral esta punção é feita no braço/antebraço

O que acontecerá se eu não quiser participar do estudo?

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

Posso desistir do estudo a qualquer momento?

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

Como serão coletados os dados?

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

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

Local onde será realizado:

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

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

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

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

Compensação e tratamento por lesões médicas

Se ocorrer alguma lesão imediata ou tardia relacionada à participação deste estudo, previsível ou não, você receberá assistência integral e imediata (inclusive a medicação necessária, assistência médica ou de enfermagem), pelo tempo que for necessário. Os custos dessas despesas serão de responsabilidade da equipe do estudo, as instituições e/ou organizações envolvidas, bem como os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no termo de consentimento livre e esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador e sua equipe e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa. Ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, você não abre mão de nenhum direito ao qual já teria direito, inclusive o direito de obter indenização por qualquer lesão decorrente da

participação no estudo. Em caso de incidentes, procure assistência médica imediatamente e entre em contato com o médico do estudo o quanto antes. Ele (a) dará a você todas as informações necessárias.

Quais os riscos e desconfortos que podem ocorrer?

Poderei sentir o desconforto natural de uma coleta de sangue, porém, trata-se de um procedimento sem maiores riscos. Poderão ocorrer, menos frequentemente, irritação no local da punção (flebite) e extravasamento de sangue (formação de hematoma). Os exames poderão ser realizados entre 15-30 minutos. Pode ocorrer tontura durante ou pouco após a coleta de sangue.

Outros riscos de participar deste estudo são os decorrentes da possibilidade de apresentar efeitos colaterais relacionados à dieta cetogênica. Os mais conhecidos são: efeitos gastrointestinais como náusea e vômitos, refluxo gastroesofageano, constipação ("prisão de ventre") ou diarreia, dor abdominal, flatulência ("peidos"), fraqueza, letargia, irregularidade menstrual, nefrolitíase ("pedra nos rins"), acidose metabólica, perda de peso, hiperuricemia ("ácido úrico alto"), osteopenia ("fraqueza nos ossos") e hiperlipidemia ("colesterol alto"). Outro efeito adverso potencial é a deficiência vitamínica e de minerais (principalmente hipovitaminose D, hipocalcemia, hipomagnesemia, deficiência de zinco e selênio) secundária à restrição de carboidratos, o que pode ser prontamente corrigida pela reposição através de suplementos alimentares.

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

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

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

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

O efeito da dieta cetogênica sobre o feto é incerto, mas pode ser prejudicial. Como a segurança da dieta cetogênica durante a gestação e amamentação é desconhecida, gestantes e lactantes não podem participar deste estudo, para a segurança do bebê. Se você for mulher em idade fértil (que pode engravidar), você deverá

apresentar um teste de gravidez negativo no início e durante todo o estudo, a fim de continuar a participação, para sua própria segurança.

Existem tratamentos alternativos?

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

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

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

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

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

Dra. Katia Lin - investigadora principal
Hospital Universitário - Departamento de Clínica Médica / CCS - UFSC Rua Prof. Maria Flora
Pausewang, S/N - Caixa Postal 5199 - 3 andar
Campus Universitário - Trindade - CEP: 88040-900 - Florianópolis, SC, Brasil Telefone: 48-
37219134 / 48-37212037
Telefone 24 horas: 48-999360851


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

Reitoria II - Rua Desembargador Vitor Lima, N. 222, 4 andar, sala 401
Campus Universitário - Trindade - CEP 88040-400
Florianópolis SC Telefone: 48-37216094
E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

O que acontecerá quando este estudo terminar?

10 ANEXOS

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

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.620.242

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

Objetivo Secundário:

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

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

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

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

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

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

Continuação do Parecer: 2.620.242

hidroxiprogesterona, cortisol, TSH e T4 livre.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados, tanto no projeto quanto no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_984565.pdf	12/04/2018 11:08:16		Aceito
Outros	RESPOSTAPENDENCIAS_CEP_Lin.pdf	12/04/2018 11:07:17	Katia Lin	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DC_V3.pdf	09/04/2018 15:07:32	Katia Lin	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declara_instituicao_projeto_dieta_cetogenica.pdf	02/09/2017 17:46:19	Katia Lin	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PQ2_KETODIET_Katia_Lin_CEP_25082017.pdf	29/08/2017 14:17:29	Katia Lin	Aceito

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.620.242

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 25 de Abril de 2018

Assinado por:
Luiz Eduardo Toledo
(Coordenador)

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