

# DIETA CETOGÊNICA PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS COM EPILEPSIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ketogenic diet for pediatric patients with epilepsy: a literature review

Laura Spiazzi<sup>1</sup>; Gabriela Pegoraro Zemolin<sup>2</sup>; Jaqueline Sturmer<sup>3</sup>;  
Vivian Polachini Skzypek Zanardo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica do Curso de Nutrição da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, URI Erechim. *E-mail*: 096994@aluno.uricer.edu.br

<sup>2</sup>Docente do Curso de Nutrição da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, URI – Erechim, Mestra em Engenharia de Alimentos pela URI Erechim.

<sup>3</sup>Docente do Curso de Nutrição da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, URI Erechim, Doutora em Saúde Coletiva pela Universidade do Vale do Rio dos Sinos – Unisinos

<sup>4</sup>Docente do Curso de Nutrição da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, URI Erechim, Doutora em Gerontologia Biomédica pelo Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS.

Data do recebimento: 13/10/2023 - Data do aceite: 16/09/2024

**RESUMO:** O tratamento da epilepsia pode ser realizado por diferentes métodos, sendo o tratamento dietético com dieta cetogênica, uma importante opção terapêutica em casos de refratariedade. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi realizar uma investigação bibliográfica sobre o efeito da dieta cetogênica no tratamento da epilepsia em pacientes pediátricos não respondentes ao tratamento farmacológico. Essa pesquisa teve como critérios de inclusão artigos publicados no período de 2009 a 2022. Foram consultadas as bases de dados científicos, como SciELO, PubMed e National Library of Medicine, utilizando as seguintes palavras-chaves: Criança; Epilepsia Refratária; Dieta Cetogênica, e suas correlatas em língua estrangeira. As evidências mostram que a utilização da dieta cetogênica como tratamento dietético para epilepsia refratária infantil, proporciona cerca de 50% de redução na frequência das crises convulsivas, sendo que uma proporção menor dos pacientes pode demonstrar ausência total das crises. Além disso, a utilização do tratamento dietético apresenta efeitos colaterais mínimos e reversíveis. Dessa forma, é importante destacar que o trabalho multidisciplinar, com destaque ao pro-

fissional nutricionista que prescreve e acompanha o planejamento dietético, é aliado em todas as fases do tratamento e tem um papel necessário na melhora da qualidade de vida desses pacientes.

**Palavras-chave:** Criança. Epilepsia Refratária. Dieta Cetogênica.

**ABSTRACT:** Epilepsy can be treated using different methods, the dietary treatment with ketogenic diet is an important therapeutic option in cases of refractoriness. In this sense, the objective of the present study was to conduct a bibliographical investigation on the effect of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy in pediatric patients who did not respond to pharmacological treatment. This research had as inclusion criteria articles published from 2009 to 2022. Scientific databases were consulted, such as SciELO, and PubMed, and National Library of Medicine, using the following keywords: Child; Refractory Epilepsy; Ketogenic Diet, and their related words in foreign language. Evidences show that the use of ketogenic diet as a dietary treatment for refractory childhood epilepsy provides approximately 50% reduction in the frequency of seizures, and fewer patients demonstrate complete absence of seizures. In addition, the use of dietary treatment has minimal and reversible side effects. Thus, it is important to emphasize that multidisciplinary work, with emphasis on the professional nutritionist who prescribes and monitors dietary planning, is an ally in all phases of the treatment and plays a necessary role in improving the quality of life of these patients.

**Keywords:** Child. Refractory Epilepsy. Ketogenic Diet

## Introdução

A epilepsia é um distúrbio que acomete o cérebro de forma crônica, caracterizada por episódios de convulsões recorrentes. Segundo Armeno (2014), essa doença acomete de 0,5% a 1% da população. O tratamento da epilepsia está focado em três objetivos principais: alcançar o controle completo das crises, evitar eventos adversos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Loscher *et al.*, 2016). Até 65% dos pacientes com epilepsia respondem às drogas antiepilépticas (ASMs), no entanto, até um terço dos pacientes (7%-20% das crianças e 30%-40% dos adultos) são refratários à terapia medicamentosa (Kwan; Schachter; Brodie, 2011; Xue-Ping *et al.*, 2019).

Para muitos pacientes epiléticos refratários, o tratamento dietético, por meio da dieta cetogênica, promete melhorar a qualidade de vida com uma diminuição significativa na frequência das crises (Ulamek *et al.*, 2019). A dieta cetogênica assume uma alimentação rica em gorduras, adequada em proteínas e pobre em carboidratos, reduzindo os carboidratos para menos de 10% da energia utilizada (Rusek *et al.*, 2019).

O mecanismo pelo qual a dieta cetogênica leva à redução dos ataques epiléticos ainda não está completamente elucidado. Em resposta a essa dieta e na ausência de glicose, corpos cetônicos são produzidos, a partir do metabolismo de ácidos graxos, que são utilizados como a principal fonte de energia para o cérebro, mantendo um estado de cetose. Outro mecanismo possível é a redução

da ingestão de carboidratos, ativa os canais de potássio sensíveis a Adenosina Trifosfato (ATP) pelo metabolismo mitocondrial, inibindo a transmissão sináptica excitatória glutamatérgica (Sampaio; Takakura; Manreza, 2017). Além disso, os corpos cetônicos podem exercer ação antioxidante, anti-inflamatória, alterações celulares, epigenéticas e do microbioma intestinal (Boison, 2017; Simeone; Matthews; Rho, 2018).

Na literatura, foram encontrados estudos que identificaram efeitos benéficos no tratamento não medicamentoso da Epilepsia Refratária. Segundo Sampaio, Takakura e Manreza (2017), a utilização da dieta cetogênica por um período de 3 meses, em pacientes de 9 meses a 16 anos de idade, trouxe redução da frequência de convulsões ou isenção total dos sintomas. No estudo de Kim *et al.* (2016), com intervenção dietética realizada por 6 meses, em pacientes com idade de 1 a 18 anos, os resultados encontrados foram semelhantes, obtendo redução de convulsões, maior liberdade de apreensão motora e atrito pelos pacientes.

Nesse sentido, este estudo teve como objetivo realizar uma investigação bibliográfica sobre o efeito da dieta cetogênica no tratamento da epilepsia em pacientes pediátricos não respondentes ao tratamento farmacológico.

## Material e Métodos

Esta pesquisa trata-se de uma revisão de literatura, do ponto de vista de sua natureza como pesquisa básica, uma vez que teve como objetivo gerar conhecimentos novos e de interesse universal.

Para esta pesquisa foram utilizadas fontes oriundas de dados científicos, como SciELO, e PubMed, e National Library of Medicine. A pesquisa foi do tipo revisão integrativa, de caráter científico, que utilizou as seguintes

palavras-chaves: Criança; Epilepsia Refratária; Dieta Cetogênica.

Os critérios de inclusão foram: delineamento de estudo transversal ou coorte e estudos realizados em humanos. Para a construção do quadro síntese, foram utilizados artigos de estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, estudos clínicos randomizados, análises científicas e ensaio clínico aberto. Além disso, foram utilizados estudos realizados no período de 2012 a 2022. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados anteriormente ao ano de 2012 e estudos realizados em animais.

## Resultados e Discussão

### Epilepsia

A epilepsia é uma patologia cerebral sem cura, caracterizada por uma disfunção recorrente, episódica e temporária do sistema nervoso central, resultando na descarga excessiva de neurônios cerebrais (Fisher *et al.*, 2014). A patogênese da epilepsia é associada ao desequilíbrio inibitório e à excitação do sistema nervoso central. Já, a causa da epilepsia refratária, ou seja, resistente às drogas antiepilépticas, ainda é alvo de hipóteses, sendo as duas principais: hipótese do transportador e a hipótese do alvo (Sheng *et al.*, 2017). No que se refere à hipótese do transportador, o papel das drogas antiepilépticas, que seriam responsáveis pela formação de uma barreira hematoencefálica, prevenindo crises epiléticas, é inibido pelo aumento do influxo de vesículas isoladas, resultando na diminuição da concentração do medicamento e, conseqüentemente, levando da resistência à função inicial do fármaco (Margineanu; Klitgaard, 2009). Já analisando a hipótese do alvo, os autores relataram que as drogas antiepilépticas não são capazes de inibir a descarga excessiva de neurônios, através

das suas ligações ao alvo predeterminado, refletindo a função anormal do canal iônico, sendo o resultado deste processo os ataques epiléticos frequentes e incontroláveis nos pacientes (Koubeissi, 2013).

Cerca de um quarto dos pacientes com epilepsia são resistentes aos medicamentos antiepiléticos e esses apresentam risco aumentado de morte prematura, traumatismos, alterações psicossociais e redução da qualidade de vida (López González *et al.*, 2015). Existem diversos fatores prognósticos associados à epilepsia refratária, variando de acordo com a faixa etária dos pacientes, sendo alguns deles o atraso no desenvolvimento mental, convulsões, transtornos psiquiátricos e perda da consciência devido às convulsões intensas (López González *et al.*, 2015). Os autores recomendam que os pacientes diagnosticados com epilepsia refratária utilizem combinações de drogas antiepiléticas, de forma a aumentar a eficiência das medicações e minimizar os efeitos adversos (French; Faught, 2009).

Em uma pesquisa realizada por Xue-Ping *et al.* (2019), através de 15 artigos analisados, encontrou-se que, aproximadamente, 25% dos pacientes, recém diagnosticados com epilepsia, possuíam o risco de serem intratáveis, independente da faixa etária. O tratamento cirúrgico é uma das possíveis maneiras de curar a epilepsia resistente aos medicamentos, porém, por causa da etiologia e patogênese incerta, a cirurgia sozinha não surte um efeito promissor, sendo assim necessário combiná-lo com a utilização de drogas antiepiléticas e outros tipos de tratamentos (Sheng *et al.*, 2017). No mesmo estudo, avaliaram-se diversas terapias adjuvantes para o tratamento da epilepsia refratária, e concluiu-se a necessidade de mais estudos avaliando os possíveis tratamentos, de modo que seja obtido um método de remissão ou até mesmo cura da patologia.

## Dieta Cetogênica

A dieta cetogênica é baseada em uma alimentação rica em gorduras e pobre em carboidratos, na qual as proteínas estão adequadas às necessidades individuais, e foi desenvolvida na década de 1920 com o objetivo de tratamento não medicamentoso para epilepsia intratável (Wilder, 1921; Martin-McGill *et al.*, 2020).

Em 1921, Woodyatt observou que a acetona e o ácido beta-hidroxibutírico são encontrados em um indivíduo normal em jejum ou quando utiliza uma dieta com baixos teores de carboidratos e rica em lipídios (Wells *et al.*, 2020). Da mesma forma, Wilder (1921), propôs que uma dieta cetogênica fosse testada em pacientes com epilepsia, sugerindo que sua eficácia seria maior e de mais fácil adesão, podendo ser utilizada por mais tempo do que as terapias dietéticas usadas na época, como a inanição (Wells *et al.*, 2020).

A dieta cetogênica tradicional é composta por 4:1 de teor de lipídios para carboidratos mais proteínas (Wilder, 1921; Wells *et al.*, 2020). De forma simultânea, Peterman (1925) descreveu o cálculo da dieta cetogênica semelhante ao utilizado atualmente, composto por 1g/kg/dia de proteína, 10 a 15g/kg/dia de carboidratos e o restante das calorias em gorduras, para pacientes pediátricos (Wells *et al.*, 2020).

Segundo D'Ascanio, Ferreira, Jorge (2021), em uma dieta rica em carboidratos, a glicose é o principal substrato utilizado pelo cérebro para obter energia, na dieta cetogênica a situação é diferente. O mecanismo de ação da dieta cetogênica está relacionado ao metabolismo dos ácidos graxos. Os ácidos graxos são metabolizados nas mitocôndrias do fígado e transformados em corpos cetônicos, liberados na corrente sanguínea e absorvidos pelo cérebro. Os corpos cetônicos são catabolizados em acetil-CoA, substrato

do ciclo de Krebs, para geração de energia (Youngson; Morris; Ballard; 2017). Além do ciclo de Krebs, os substratos gerados podem ser utilizados na lipogênese para síntese de ácidos graxos (D'ascanio, Ferreira, Jorge, 2021). Os corpos cetônicos gerados pela oxidação dos ácidos graxos atravessam a barreira hematoencefálica, levados para o espaço intersticial do cérebro (Mcnally *et al.*, 2012). O Trifosfato de Adenosina gerado no metabolismo energético da dieta cetogênica está relacionado com mecanismos neuroprotetores, que diminuem o potencial convulsivo e reduzem os danos neurais gerados pelas convulsões (Milder; Liang; Patel, 2010).

Propõe-se que dentro de três a quatro semanas o cérebro já esteja adaptado à dieta cetogênica e os neurônios passem a substituir a glicose por corpos cetônicos como principal fonte de energia (Prezioso *et al.*, 2017). Os mecanismos relacionados à diminuição e controle do potencial convulsivo ainda não são completamente compreendidos. Nessa situação, sabe-se que a diminuição das crises é referente à produção de corpos cetônicos a partir da oxidação dos ácidos graxos no fígado (Masuda, 2017).

## Relação entre a dieta cetogênica e a epilepsia

O tratamento da epilepsia pode ser realizado por diferentes métodos, sendo o uso dos medicamentos antiepilépticos a principal estratégia clínica. Além do tratamento farmacológico, a ressecção cirúrgica, estimulação do nervo vago e tratamento dietético adjuvante com dieta cetogênica podem ser utilizados em caso de refratariedade (Liu *et al.*, 2017).

A dieta cetogênica tem a capacidade de diminuir as convulsões em mais de 50% em aproximadamente metade da população que apresenta epilepsia refratária grave, sendo alguns pacientes totalmente isentos das crises convulsivas, representando, assim, uma

opção valiosa de tratamento utilizado por neurologistas (Winesett; Bessone; Kossoff, 2015).

Considerando todos os estudos abordados na revisão sistemática de Sarmiento (2020), foi alcançada em mais de 50%, a redução das crises epiléticas dos pacientes em relação às suas frequências anteriores quando implementada a dieta cetogênica e após 3 meses, foi observada a redução de cerca de 64% das crises.

O estudo de Zamani *et al.* (2016) evidenciaram que o tratamento dietético diminuiu até metade da frequência das crises convulsivas em 63% das crianças avaliadas. Os efeitos adversos do tratamento incluem o aumento significativo do colesterol total sérico, LDL e triglicérides.

As dislipidemias são efeitos colaterais esperados com a utilização da dieta cetogênica. O estudo de Perna *et al.* (2022) também evidenciaram alteração no perfil lipídico dos pacientes, porém com um aumento significativo apenas dos triglicérides séricos.

Asharafi *et al.* (2017) também trazem observações referentes aos efeitos adversos da utilização da dieta cetogênica, ressaltando não observar nenhuma alteração grave o suficiente para a interrupção do tratamento. Referente aos achados, 27% das crianças desenvolveu constipação, um desenvolveu refluxo gastroesofágico e um desenvolveu hipercolesterolemia. Com 4 meses de tratamento, não foram identificadas mudanças no peso e nos exames bioquímicos, exceto o aumento sérico de vitamina D e zinco e a diminuição do HDL.

Além das alterações do perfil lipídico, é importante avaliar que outros fatores podem causar a desistência na continuidade do tratamento com dieta cetogênica. Como aponta o estudo de Rebollo *et al.* (2020), no qual 37% dos pacientes abandonaram a dieta, por não conseguirem seguir e se adaptar

aos cardápios, sendo esse grupo marcado principalmente por crianças que deambulam, alimentam-se por via oral e têm acesso autônomo a outros alimentos que não fazem parte da sua alimentação diária.

Segundo Pereira *et al.* (2021), há mais benefícios na dieta cetogênica voltada à epilepsia infantil do que efeitos adversos. Isso demonstra uma importante opção terapêutica não medicamentosa para pacientes com epilepsia, principalmente relacionado ao público pediátrico refratário à doença. Essas afirmações se justificam por meio dos benefícios cognitivos e comportamentais que proporcionam uma melhor qualidade de vida a longo prazo.

No quadro I, estão apresentados os artigos que mostram os fatores relacionados aos efeitos da dieta cetogênica em pacientes pediátricos com epilepsia refratária.

## Considerações Finais

Conforme o que pôde ser observado nesse estudo, torna-se evidente que os efeitos da dieta cetogênica são benéficos para o tratamento de pacientes pediátricos com epilepsia refratária, sendo perceptível que os pacientes tiveram uma excelente resposta ao tratamento dietético, melhorando aspectos comportamentais, cognitivos, estado nutricional, qualidade de vida e principalmente, reduzindo a frequência de crises convulsivas. Os estudos salientam a possibilidade de uma alimentação palatável e tolerável para o público infantil, esse um fator chave para a continuidade do tratamento. Analisando os estudos abordados, as principais causas de falta de adesão à

dieta cetogênica são efeitos colaterais como problemas gastrointestinais e dislipidemias.

Percebe-se, também, que a utilização da dieta cetogênica possui maior eficácia nos primeiros 3 meses de tratamento, podendo diminuir a sua potencialidade com o passar do tempo em alguns pacientes, o que implica falta de adesão à dieta a longo prazo. No entanto, alguns pacientes têm remissão total das crises convulsivas, um fator importante na justificativa da utilidade do tratamento dietético.

A utilização de opções terapêuticas não medicamentosas no tratamento da epilepsia refratária infantil se faz muito importante para que o desenvolvimento cognitivo e físico não seja afetado. Além disso, os efeitos colaterais da dieta cetogênica podem ser acompanhados e diminuídos com o trabalho de uma equipe multidisciplinar. Dessa forma, o tratamento dietético é uma importante opção terapêutica para a diminuição das crises convulsivas, sendo possível identificar mais efeitos benéficos do que negativos, potencializando a melhora da qualidade de vida de crianças com epilepsia resistente a medicamentos.

É importante destacar que o trabalho multidisciplinar, com destaque ao profissional nutricionista que prescreve e acompanha o planejamento dietético, é aliado em todas as fases do tratamento e tem um papel necessário na melhora da qualidade de vida desses pacientes.

Contudo, verifica-se a necessidade de mais pesquisas relacionadas à utilização da dieta cetogênica como opção terapêutica, para que seja possível avaliar melhor a eficácia e os efeitos adversos do tratamento dietético a longo prazo.

**Quadro I** – Síntese de artigos que apresentaram fatores relacionados aos efeitos da dieta cetogênica em pacientes pediátricos com epilepsia refratária

Autores/ Ano Publicação	Tipo de Estudo/ Local	Amostra	Objetivos	Resultados
Martins <i>et al.</i> (2012)	Tipo de Estudo: Coorte retrospectivo e prospectivo  Local: Hospital das Clínicas, Brasil.	29 pacientes pediátricos com idade de 0 a 30 meses.	Avaliar o efeito de uma dieta cetogênica clássica no estado nutricional dos pacientes com epilepsia resistente a medicamentos e na frequência de crises convulsivas antes, durante e após um período de seis meses de tratamento dietético.	Referente ao estado nutricional dos pacientes com epilepsia refratária, antes de iniciarem o tratamento dietético 14,30% dos pacientes apresentavam peso eutrófico e 85,70% estavam com desnutrição aguda. Ao final do tratamento, os pacientes apresentaram melhora do estado nutricional recuperando o peso adequado nos parâmetros de peso/estatura. Em relação à frequência das crises convulsivas, após um mês de tratamento dietético, 75,80% dos pacientes apresentaram redução nas crises. Em seis meses, 48,30% dos pacientes reduziram 90% da frequência das crises e dentro desse número, 50% obtiveram remissão completa. Após 12 meses de tratamento, 8 pacientes continuaram a apresentar resultados positivos e 7 prosseguiram com a dieta por 24 meses.
Vehmeijer <i>et al.</i> (2015)	Tipo de Estudo: Retrospectivo de centro único.  Local: Sophia's Children's Hospital, Holanda.	59 pacientes, com idade média de 4,5 anos.	Avaliar a eficácia do tratamento com dieta cetogênica para a redução das crises convulsivas em pacientes com epilepsia refratária e procurar fatores relacionados à criança ou à dieta que possam prever a sua eficácia em 12 meses de acompanhamento. Além disso, o estudo almeja identificar a utilidade da dieta em um período de 3 meses.	Durante o período de 9,5 anos, a redução das convulsões foi classificada em 4 categorias dentro do estudo: 100% de redução, 90 a 100%, 50 a 90% e <50% de redução das crises. Dentro dos resultados obtidos, o sucesso foi definido como menor ou igual a 50% da redução das crises convulsivas na maioria dos pacientes. Após os 12 meses de tratamento dietético com dieta cetogênica, apenas 24 crianças das 59 acompanhadas ainda utilizavam a dieta, porém apenas 21 demonstraram redução nas convulsões. O bom funcionamento da dieta em 3 meses de tratamento foi relacionado ao sucesso em 12 meses de tratamento ( $p<0,001$ ).
Kim <i>et al.</i> (2015)	Tipo de Estudo: Ensaio clínico randomizado.  Local: Severance Children's Hospital, Coreia do Sul.	104 pacientes de 1 a 18 anos.	Comparar a eficácia, segurança e tolerabilidade da dieta cetogênica clássica e da dieta de Atkins para o tratamento da epilepsia infantil farmacorresistente.	Em comparação com a dieta de Atkins, é possível observar que em pacientes com idade <2 anos, as frequências basais de convulsões foram menores no grupo de pacientes que utilizou a dieta cetogênica. No entanto, essa diferença não se fez presente em pacientes mais velhos. Contudo, o grupo de pacientes que utilizaram a dieta cetogênica apresentou uma porcentagem de redução das crises convulsivas em 3 meses de 38,6% e em 6 meses, a redução foi de 33,8%. A taxa de ausência das convulsões em 3 meses, após o início da dieta, foi de 53% dos pacientes, sendo esse resultado significativo nos pacientes que aderiram o tratamento dietético com dieta cetogênica.

<p>Ijff <i>et al.</i> (2016)</p>	<p>Tipo de Estudo: Controlado e randomizado.  Local: Epilepsy Center Kempenhaeghe, Holanda.</p>	<p>58 pacientes com idade entre 1 a 18 anos.</p>	<p>Avaliar a cognição e o comportamento em um estudo prospectivo randomizado controlado em crianças e adolescentes com epilepsia refratária que utilizam a dieta cetogênica.</p>	<p>No início do tratamento, os pacientes apresentaram problemas no humor, mas com o decorrer de 4 meses de aplicação dietética, houve redução nos níveis de ansiedade, tensão e hostilidade. Além disso, a utilização da dieta cetogênica proporcionou melhora na agilidade mental, atenção e cognição. O humor e a ativação cognitiva não foram relacionados à redução da frequência das convulsões e sim, correspondem aos efeitos positivos da dieta cetogênica no comportamento cognitivo das crianças e adolescentes. Dessa forma, o estudo contribui para a motivação na utilização da dieta cetogênica como tratamento para epilepsia refratária infantil.</p>
<p>Zamani <i>et al.</i> (2016)</p>	<p>Tipo de Estudo: Ensaio clínico aberto.  Local: Centro Médico Infantil, Universidade de Ciências Médicas de Teerã, Irã.</p>	<p>33 crianças com mais de 2 anos de idade.</p>	<p>Avaliar os efeitos da dieta cetogênica clássica 4:1 nos níveis lipídicos plasmáticos em crianças com crises refratárias, comparando resultados com outros estudos.</p>	<p>Após três meses de tratamento dietético, as convulsões cessaram em 2 das 33 crianças avaliadas, já no restante dos pacientes houve uma diminuição da frequência das crises significativas. Em seis meses de tratamento, 6 pacientes diminuíram suas crises em 75 a 90%, 15 reduziram para 50 a 75% e em 9 pacientes a redução foi de 25 a 50%. Em 3 crianças, os episódios convulsivos continuaram sem serem afetados pelo tratamento dietético. A dieta teve sucesso em 63% das crianças avaliadas. No entanto, o perfil lipídico das crianças aumentou significativamente no que se refere a triglicérides séricos, colesterol total sérico e LDL sérico. A maioria dos pacientes também apresentou níveis aceitáveis de HDL sérico.</p>
<p>Zhan <i>et al.</i> (2017)</p>	<p>Tipo de Estudo: Clínico randomizado  Local: Children's Hospital Colorado, EUA.</p>	<p>204 indivíduos com diagnóstico a partir de 4,6 anos de idade.</p>	<p>Investigar o uso da dieta cetogênica no distúrbio CDKL5, envolvido na encefalopatia epiléptica grave, e suas influências na diminuição das convulsões.</p>	<p>Alterações na atividade convulsiva após o início da dieta cetogênica foram relatadas em dois terços dos indivíduos (69 de 104), com melhorias em 88% (61 de 69). 31,7% passou por efeitos colaterais durante a dieta. Apenas um terço (32%) permaneceu na dieta, sendo a falta de eficácia a longo prazo o principal motivo para a falta de adesão (51%, 36 de 70).</p>
<p>Ashrafi <i>et al.</i> (2017)</p>	<p>Tipo de estudo: Coorte prospectivo.  Local: Centro Médico Infantil, Universidade de Ciências Médicas de Teerã, Irã.</p>	<p>27 pacientes pediátricos, com idade de 12 meses a 5 anos.</p>	<p>Avaliar a eficácia, segurança e tolerância de uma dieta cetogênica clássica (proporção 4:1) em pacientes com epilepsia refratária, utilizando uma fórmula em pó (<i>Ketocal</i>).</p>	<p>As crianças incluídas no estudo eram relutantes em comer alimentos calóricos baseados nas regras da dieta cetogênica. A fórmula em pó utilizada foi <i>Ketocal</i> (4:1). A média das crises convulsivas por semana foram reduzidas em mais de 50% de 68,2% dos pacientes, além disso, 6/22 crianças (27,3%) mostraram mais do que 90% de redução. Ao que se refere aos efeitos adversos da dieta, 6/22 (27%) desenvolveram constipação, 1 criança apresentou refluxo gastroesofágico, e 1 criança desenvolveu alterações no colesterol sérico. 13 crianças e seus pais (59%) reportaram que a dieta cetogênica é palatável e tolerável.</p>

<p>Zhang <i>et al.</i> (2018)</p>	<p>Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado.  Local: Children's Hospital of Fudan University, China.</p>	<p>20 pacientes pediátricos onde a média de idades foi de 4,2 anos (1,2–10,3 anos).</p>	<p>Investigar as características e composição da microbiota intestinal em crianças com epilepsia refratária após terapia com dieta cetogênica, explorando os biomarcadores bacterianos relacionados à eficácia clínica.</p>	<p>Após 6 meses de tratamento dietético com dieta cetogênica, dos 20 pacientes pediátricos analisados, 10 reduziram menos de 50% das crises convulsivas, 5 tiveram uma redução de 50 a 89%, 3 pacientes tiveram mais ou igual a 90% de redução e 2 estavam totalmente livres das crises. Em relação à microbiota intestinal, a dieta cetogênica pode reduzir a diversidade e riqueza das espécies bacterianas.</p>
<p>Rebollo <i>et al.</i> (2020)</p>	<p>Tipo de estudo: Análise científica.  Local: Hospital Clínico San Borja Arriarán, Chile.</p>	<p>35 pacientes pediátricos de 2 a 6,8 anos de idade.</p>	<p>Avaliar o impacto da dieta cetogênica no número de convulsões que os pacientes apresentavam, assim como na qualidade de vida e no bem-estar dos pacientes e de seu ambiente.</p>	<p>Dos 35 pacientes que aderiram à dieta cetogênica como opção terapêutica, dois abandonaram o tratamento. Após três meses do início do protocolo, apenas seis pacientes não apresentaram remissão na frequência das convulsões, quatro deles não responderam a dieta e os outros dois tiveram menos de 50% de redução de suas crises convulsivas. O restante dos pacientes apresentaram uma resposta positiva à dieta, sendo que quatorze diminuíram as crises em 50 a 90%, oito pacientes reduziram em mais de 90% e sete tiveram remissão total das crises. Referente ao impacto do tratamento dietético na qualidade de vida e bem-estar dos pacientes, o estudo observou algumas complicações gastrointestinais, acidose metabólica leve, litíase renal e alteração do perfil lipídico, ambas resolvidas pela equipe hospitalar. Além disso, os cuidadores relataram uma melhora no estado de consciência dos pacientes.</p>
<p>Perna <i>et al.</i> (2022)</p>	<p>Tipo de estudo: Coorte retrospectivo,  Local: Salmuniya Medical Complex, Bahrain.</p>	<p>24 pacientes pediátricos de 0 a 14 anos de idade.</p>	<p>Identificar a eficácia da dieta cetogênica e sua influência no crescimento, nos parâmetros bioquímicos (perfil lipídico) e testes de função hepática, assim como outros fatores associados à adesão da dieta em crianças com epilepsia refratária.</p>	<p>Em três meses de tratamento, 14 pacientes (58,3%) responderam positivamente à dieta cetogênica apresentando &gt;50% de redução das crises convulsivas. Em 12 meses, um terço (33,3%) dos pacientes demonstrou ausência total das crises, porém 10 pacientes (41,7%) não responderam ao tratamento dietético dessa forma, sendo apenas &lt;50% de redução das crises. O crescimento das crianças não foi afetado pela dieta cetogênica. Relacionado ao perfil lipídico dos pacientes, houve um aumento significativo nos níveis de triglicéridos, o colesterol total também aumentou, mas não de forma relevante. No que se diz aos efeitos hepáticos, os níveis de ALT foram aumentados ao decorrer do tratamento dietético, porém, os níveis de Fosfatase Alcalina e GGT foram reduzidos. A adesão da dieta foi encontrada em 41,7% dos pacientes.</p>

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: Estados Unidos da América (EUA); Gama GT (GGT); Alanina aminotransferase (ALT).

## REFERÊNCIAS

- ASHRAFI, M. R; HOSSEINI, S. A; ZAMANI, G. R; MOHAMMADI, M; TAVASSOLI, A; BADV, R. S; HEIDARI, M; KARIMI, P; MALAMIRI, R. A. A eficácia da dieta cetogênica em lactentes e crianças pequenas com epilepsias refratárias usando um pó à base de fórmula. **Acta Neurológica Belgica**, v. 117, p. 175-182, 2017.
- ARMENO, M; ARAUJO, C; SOTOMONTESANO, B; CARABELLO, R. H. Actualización sobre los efectos adversos durante la terapia con dieta cetogénica en la epilepsia refractaria pediátrica. **Revista de Neurología**, v. 66, n. 06, p. 193, 2018.
- BOISON, D; STEINHAUSER, C. Epilepsy and astrocyte energy metabolism. **Glia**, v. 66, n. 6, p. 1235-1243, 2017.
- D'ASCANIO, F; FERREIRA, I; JORGE, R. Ketogenic Diet and Epilepsy : a Narrative Review of the Literature. **Acta Portuguesa de Nutrição**, v. 27, n. 5, p. 64-67, 2021.
- DE BRITO SAMPAIO, L. P; TAKAKURA, C.; DE MANREZA, M. L. G. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. **Arquivos de NeuroPsiquiatria**, v. 75, n. 4, p. 234-237, 2017.
- FISHER, R. S; ACEVEDO, C; ARZIMANOGLU, A; BOGACZ, A; CROSS, H. J; JR, J. E; FORSGREN, L; FRENCH, J. A; GLYNN, M; HESDORFFER, D. C; LEE, B. I; MATHERN, G. W; MOSHÉ, S. L; PERUCCA, E; SCHEFFER, I. E; TOMSON, T; WATANABE, M; WIEBE, S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-482, 2014.
- FRENCH, J. A; FAUGHT, E. Rational polytherapy. **Epilepsia**, v. 50, n. 8, p. 1528-1167, 2009.
- GBD. Epilepsy Collaborators Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. **Lancet Neurol**. v. 18, p. 357-375, 2019.
- IJFF, D. M; POSTULART, D; LAMBRECHTS, D. AJE; MAJOIE, M. H. J. M; DE KINDEREN, R. J. A; HENDRIKSEN, J. G. M; EVERS, S. M. A. A; ALDENKAMP, A. P. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: **A randomized controlled trial**. v. 60, p. 153-157, 2016.
- KIM, J. A; YOON, J. R; LEE, E. J; LEE, J. S; KIM, J. T; KIM, H. D; KANG, H. C. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. **Epilepsia**, v. 57, n. 1, p. 51-58, 2016.
- KOUBEISSI, M. Neuropathology of the blood-brain barrier in epilepsy: Support to the transport hypothesis of pharmacoresistance. **Epilepsy Currents**, v. 13, n. 4, p. 169-171, 2013.
- LIM, Z; WONG, K; OLSON, H. E; BERGIN, A. M; DOWNS, J; LEONARD, H. Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients. **Epilepsia**, v. 58, n. 8, p. 1415-1422, 2017.
- LIM, Z; WONG, K; DOWNS, J; BEBBINGTON, K; DEMAREST, S; LEONARD, H. Vagus nerve stimulation for the treatment of refractory epilepsy in the CDKL5 Deficiency Disorder. **Epilepsy Research**, v. 146, n. 18, p. 36-40, 2018.
- LIU, L; MACKENZIE, K. R; PUTLURI, N; MALETIC-SAVATIC, M; BELLEN, H. J. O Glia-Neuron Lactate Shuttle e ROS Elevados Promovem a Síntese Lipídica em Neurônios e Acúmulo de Gotas Lipídicas em Glia via APOE/D. **FlayBase**, v. 26, n. 5, p. 719-737, 2017.

- LIVINGSTON, S.; PAULI, L. L. Ketogenic Diet and Epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 17, n. 6, p. 818-819, 1975.
- LÓPEZ GONZÁLEZ, F. J; OSORIO, X. R; REIN, A. G. N; MARTÍNEZ, M. C; FERNÁNDEZ, J. S; HABA, V. V; PEDRAZA, A. J. D; CERDÁ, J. M. M. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología*, v. 30, n. 7, p. 439-446, 2015.
- MARGINEANU, D. G; KLITGAARD, H. Mechanisms of drug resistance in epilepsy: relevance for antiepileptic drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, v. 4, n. 1, p. 23-32, 2009.
- MARTIN-MCGILL, K. J; BRESNAHAN, R; LEVY, R. G; COOPER, P. N. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2020, n. 6, 2020.
- MARTINS, L. D; TERRA, V. C; NICOLETTI, C. F; CHIARELLO, P. G; MARCHINI, J. S; SAKAMOTO, A. C; NONINO-BORGES, C. B. Efeito da dieta cetogênica clássica no tratamento de crises epilépticas refratárias. *Revista de Nutrição*, v. 25, n. 5, p. 565-573, 2012.
- MASUDA, P. A. **Dieta cetogênica clássica e modificada: risco cardiometabólico e potencial terapêutico em pacientes pediátricos com epilepsia refratária** [Tese de Doutorado]. Universidade de São Paulo 2017.
- MCNALLY, M. A; HARTMAN A. L. Ketone bodies in epilepsy. *J Neurochem*, v. 121, n.1, p. 28-35, 2012.
- MILDER, J. B.; LIANG, L.; PATEL, M. Acute Oxidative Stress and Systemic Nrf2 Activation by the Ketogenic Diet. *Neurobiology Disease*, v. 23, n. 1, p. 1-7, 2010.
- MOREIRA, F. R. G. DA C. **Dieta Cetogênica na Epilepsia Refratária**. Universidade do Porto, 2020.
- NONINO-BORGES, C. B; BUSTAMANTE, V. C. T; RABITO, E. I; SAKAMOTO, A. C; MARCHINI, J. S. The ketogenic diet on the treatment of drug resistant epilepsies. *Revista de Nutrição*, v. 17, n. 4, p. 515-521, 2004.18
- PEREIRA, J. C; NASCIMENTO, M. M; IBIAPINA, D. F. N; LANDIM, L. A. S. R. Benefício da dieta cetogênica no tratamento em crianças com epilepsia : uma revisão da literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 15, p. 1-11, 2021.
- PETERMAN, M. G. A dieta cetogênica na Epilepsia. *JAMA*, v.84, n. 26, p. 1979-1983, 1925.
- PERNA, S.; FERRARIS, C.; GUGLIELMETTI, M.; ALALWAN, T. A.; MAHDI, A. M.; GUIDO, D.; TAGLIABUE, A. Effects of Classic Ketogenic Diet in Children with Refractory Epilepsy: A Retrospective Cohort Study in Kingdom of Bahrain. *Nutrients*, v. 14, n. 9, p. 1744, 2022.
- PREZIOSO, G.; CARLONE, G.; ZACCARA, G.; VERROTTI, A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*. v.137, n.1, p. 4-11, 2017.
- REBOLLO, M. J. G; DIAZ, X. S. M; SOTO, M. R; SEE, J. P. A.4; WITTING, S. E; DAROCH, I. R; MORAGA, F. M. Ketogenic diet in patients with refractory epilepsy. *Revista Chilena de Pediatría*, v. 91, n. 5, p. 697-704, 2020.
- RUSEK, M; PLUTA, R; ULAMEK, M; CZUCZWAR, S. J. Ketogenic diet in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 16, p. 3892, 2019.
- SAMPAIO, L. P. B. TAKAKURA, C. MANREZA, M. L. G. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. *Arquivos de NeuroPsiquiatria*, v. 75, n. 4, p. 234-237, 2017.
- SARMENTO, C. D. V; HANDERI, A. M; CECCONELLO, A. B; PONGELUPPI, A. C. A; LICHTER, D. J. D; CORREA, C. R. Mecanismo De Atuação Da Dieta Cetogênica Em Pacientes Pediátricos Com Epilepsia Refratária : *Revista Interdisciplinar Ciências Médicas*, v. 5, n. 2, p. 58-66, 2020.

- SHENG, J; LIU, S; QIN, H; LI, B; ZHANG, X. Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. **Current Neuropharmacology**, v. 16, n. 1, p. 17-28, 2017.
- SIMEONE, K. A. MATTHEWS, S. A. RHO, J. M. O tratamento com dieta cetogênica aumenta a longevidade em camundongos Kcna1- null, um modelo de morte súbita inesperada na epilepsia. **Epilepsia**, v. 57, p. 178-182, 2018.
- SOURBRON, J; KLINKENBERG, S; KUIJK, S. M. J. V; LAGAE, L; LAMBRECHTS, D; BRAAKMAN, H. M. H; MAJOIE, M. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and metaanalysis. **Child's Nervous System**, v. 36, n. 6, p. 1099-1109, 2020.
- ULAMEK, M. K; CZUCZWAE, S. J; JANUSZEWSKI, S; RYSZARD, P. Ketogenic diet and epilepsy. **Nutrients**, v. 11, n.10, p. 2510, 2019.
- VEHMEIJER, F. O. L; LOUW, E. J. T. M. V. D; ARTS, W. F. M; CATSMAN-BERREVOETS, C. E; NEUTEBOOM, R. F. Can we predict efficacy of the ketogenic diet in children with refractory epilepsy? **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 19, n. 6, p. 701-705, 2015.
- WELLS, J; SWAMINATHAN, A; PASEKA J; HANSON, C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1809, 2020.
- WILDER, R. M. High fat diets in epilepsy. **Mayo Clin Bull**, 1921.
- WINESETT, S. P; BESSONE, S. K; KOSSOFF, E. H. W. Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 15, n. 6, p. 621-628, 2015.
- WOODYATT, R. T. Objects and method of diet adjustment in diabetics. **Archives of Internal Medicine**. v. 28, n. 2, p. 125-41, 1921.
- XUE-PING, W; HAI-JIAO, W; LI-NA, Z; XU, D; LING, L. Risk factors for drug-resistant epilepsy. **Medicine**, v. 98, n. 30, p. 1-7, 2019.
- YOUNGSON, N. A.; MORRIS, M. J.; BALLARD, B. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. **Seizure**, v. 52, p. 15-19, 2017.
- ZAMANI, G. R; MOHAMMADI, M; ASHRAFI, M. R; KARIMI, P; MAHMOUDI, M; BADV, R. S; TAVASSOLI, A. R; MALAMIRI, R. A. The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures. **Acta Neurologica Belgica**, v. 116, p. 529-534, 2016.
- ZHANG, Y; ZHOU, S; ZHOU, Y; YU, L; ZHANG, L; WANG, Y. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. **Epilepsy Research**, v. 145, p. 163-168, 2018.