

MECANISMO DE ATUAÇÃO DA DIETA CETOGÊNICA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA: BENEFÍCIOS DA TERAPÊUTICA VERSUS EFEITOS ADVERSOS

Ketogenic diet's therapeutics in pediatric patients with refractory epilepsy: benefits and adverse effects

Caio de Vasconcelos Sarmiento¹, Alycia Madureira Handeri¹, Ana Beatriz Pinto Cecconello¹, Ana Clara Aguiar Pongeluppi¹, David José Duque Lichter¹, Cristiane Rodrigues Correa²

RESUMO

Introdução: A epilepsia consiste em uma condição crônica caracterizada por recorrência de crises convulsivas, de forma que a persistência dessas crises, mesmo após o uso de medicações, recebe o nome de epilepsia refratária. Nesse sentido, a Dieta Cetogênica (DC) vem sendo usada como terapêutica anti-epiléptica em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos. **Objetivo:** Revisar a abordagem terapêutica da DC em pacientes pediátricos com epilepsia refratária. **Método:** Foi realizada uma revisão literária integrativa nas bases de dados Scielo, PubMed, BIREME, Lilacs e Google Acadêmico (até março de 2020). Foram selecionados artigos na língua portuguesa e inglesa usando os descritores “dieta cetogênica”, “epilepsia”, “epilepsia resistente a medicamentos” e “pediatria”, dos quais foram analisados os títulos e resumos para posterior leitura e escolha. **Resultados:** Verificou-se nos estudos analisados que a maioria dos pacientes pediátricos submetidos à terapêutica com a DC obteve resultados positivos, de modo que houve redução da frequência das crises epilépticas com o tratamento quando comparado com a frequência das crises anteriores à implementação da dieta. **Conclusão:** Foi possível perceber com níveis satisfatórios de significância a redução das crises convulsivas entre os indivíduos com epilepsia que realizaram a DC, observando a relação tempo-tratamento. Além disso, são necessários mais estudos para melhor compreensão dos mecanismos de atuação da DC na epilepsia. É imprescindível realizar a avaliação do paciente antes de optar pela utilização da terapêutica, assim como é necessário fazer a customização do protocolo da DC, considerando as individualidades, a fim de reduzir os efeitos adversos e garantir a integridade do paciente.

Palavras-chave: Dieta cetogênica; Epilepsia resistente a medicamentos; Pediatria.

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a chronic condition characterized by recurrence of seizures, so that the persistence of these crises, even after the use of medications, is called refractory epilepsy. In this sense, the ketogenic diet (KD) has been used as anti-epileptic therapy in patients with drug resistant epilepsy. **Objective:** To review the therapeutic approach of the KD in pediatric patients with refractory epilepsy. **Method:** An integrative literary review was carried out in the Scielo, Pubmed, BIREME, Lilacs and Google Scholar databases (until March 2020). Articles in Portuguese and English were selected using the keywords “ketogenic diet”, “epilepsy”, “drug resistant epilepsy” and “pediatrics”, from which titles and abstracts were analyzed for later reading and choice. **Results:** It was found in the analyzed studies that the majority of pediatric patients undergoing KD therapy had positive results, in which there was a reduction in the epileptic seizures frequency, among cases undergoing treatment, in comparison to the frequencies prior to diet implementation. **Conclusion:** It was possible to perceive with satisfactory levels of significance the reduction of seizures among individuals with epilepsy who underwent KD, observing the time-treatment relationship. In addition, further studies are needed to better understand the mechanisms of KD in epilepsy. It is essential to perform the patient assessment before choosing to use the therapy, as well as the customization of the KD protocol, considering the individualities, in order to reduce adverse effects and ensure the patient's integrity.

Keywords: Ketogenic diet; Drug resistant epilepsy; Pediatrics.

¹Discente da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG – Brasil.

²Docente da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG – Brasil.

Autor para correspondência: Cristiane Rodrigues Corrêa – Alameda Ezequiel Dias, Nº 275. Bairro: Centro – CEP: 30130-110 – Belo Horizonte, MG - Brasil. e-mail: cristiane.correa@cienciasmedicasmg.edu.br

INTRODUÇÃO

Histórico da dieta cetogênica

O histórico da dieta cetogênica tem início na era Hipocrática (460 AC-370 AC), em que a prática de jejum foi reconhecida como um tratamento terapêutico para epilepsia^{1,2,3}.

O primeiro registro científico acerca do tema foi publicado no início do século XX pelos médicos franceses Guelpa e Marie, os quais reportaram que as crises convulsivas de seus pacientes reduziam de maneira significativa e se tornavam menos severas frente à prática do jejum. Concomitantemente, foi registrada a primeira prática dietética com fins terapêuticos nos Estados Unidos, conduzida por um médico do estado de Michigan: Dr. Hugh W. Colkin^{1,3}.

Então, na década de 1920, prosseguiram-se estudos acerca do mecanismo fisiológico do jejum e sua eficácia como medida terapêutica para a epilepsia, em que se observou a presença de um aumento sérico das concentrações de ácido úrico e o início de um quadro de acidose, quadro desenvolvido cerca de dois ou três dias após o início da dieta, acompanhado de uma redução das crises convulsivas^{1,4}.

Com essas descrições, abriu-se um caminho para novos estudos sobre o mecanismo e o sucesso da dieta para o tratamento da epilepsia, levantando-se a hipótese de que a desidratação, a cetogênese e a acidose metabólica eram todos fatores que colaboravam para atenuar o quadro dos pacientes^{1,4}.

Durante esse mesmo período, observou-se que pacientes submetidos a dietas com baixas concentrações de carboidratos e ricas em gorduras apresentavam respostas fisiológicas semelhantes àquelas obtidas com pacientes em jejum, resultando na produção de corpos cetônicos. Dessa maneira, o Dr. R.M. Wilder – médico na Clínica Mayo – em Rochester, Estados Unidos – propôs que os benefícios do jejum eram obtidos quando estabelecia-se o estado de cetonemia e foi criado, portanto, o termo “Dieta Cetogênica” (DC). Nesse contexto, a DC consiste em um tratamento não farmacológico a ser implementado na abordagem médica relativa à terapêutica anti-epiléptica em pacientes com epilepsia refratária^{1,5,6,7}.

Trata-se, desse modo, de um protocolo dietético caracterizado por uma dieta rica em gorduras e pobre em carboidratos, mantendo uma proporção alta entre tais macronutrientes, bem como fazendo com que o catabolismo das gorduras seja a fonte primária de energia. Com isso, haverá produção de corpos cetônicos – substâncias que sugerem-se estar envolvidas no mecanismo terapêutico de controle das crises nos pacientes com epilepsia^{8,9}.

A DC foi amplamente aderida ao longo dos anos de 1920 e 1930. No entanto, seu uso decaiu a partir de 1938 com a descoberta da fenitoína, medicamento que era de mais fácil administração e acesso para a população do que quando comparado com a DC – conduta considerada difícil, rígida, cara e de acesso não-universal^{1,4}.

Todavia, o cenário se alterou novamente após o relato de casos de resistência a medicamentos em pacientes com epilepsia, houve um aumento significativo no número de ensaios e artigos científicos sobre a dieta e sua posição como uma terapêutica efetiva para o tratamento de epilepsia. Atualmente, a dieta é oferecida como opção terapêutica em 45 países, tanto sua forma clássica quanto suas

variações, como a *Modified Atkins Diet* (MAD) e a *Low Glycemic Index Diet* (LGID)^{1,10}.

A dieta de Atkins foi promovida por um cardiologista, objetivando induzir o estado de cetonemia de uma maneira mais palatável e menos restritiva, especialmente para o tratamento pediátrico. A dieta é rica em gorduras e pobre em carboidratos e foi introduzida no Hospital Johns Hopkins em 2003^{1,11}.

Já a utilização da LGID para o tratamento da epilepsia foi reportada pela primeira vez em 2005. A hipótese relacionada a essa técnica consiste no fato de que há a estabilização dos níveis de glicose séricos, o que constitui um dos principais mecanismos dessa variação da dieta, resultando em um processo de modulação das concentrações insulínicas e demais efeitos metabólicos^{1,12}.

Sob essa perspectiva, cabe salientar que o mecanismo da DC ainda não foi claramente esclarecido, e experimentos conduzidos em modelos de animais com epilepsia sugerem que o mecanismo é muito mais complexo do que se vem acreditando. O funcionamento da dieta envolve alterações na função mitocondrial, efeitos dos corpos cetônicos na função neural e liberação de neurotransmissores, efeitos antiepilépticos dos ácidos graxos e a estabilização dos níveis glicêmicos⁵.

Introdução à epilepsia

A epilepsia consiste em uma condição crônica caracterizada por uma recorrência de crises convulsivas. A persistência dessas crises, mesmo após o uso de medicações devidamente indicadas, recebe o nome de epilepsia refratária. A Liga Internacional contra Epilepsia, recentemente definiu a epilepsia baseada em pelos menos uma das seguintes condições: pelo menos duas convulsões/reflexos não provocados com menos de 24 horas entre elas; uma convulsão/reflexo não provocado e que haja um risco elevado para que outra aconteça; diagnóstico de síndrome epiléptica^{13,14}.

Nos tempos atuais a epilepsia é vista como uma situação relativamente benigna na maioria dos casos, com bons prognósticos e tratamento, inclusive com possível interrupção da utilização de drogas antiepilépticas em muitos casos. Destaca-se também que, por existirem diversas síndromes com características distintas, os prognósticos, tratamentos e desfechos variam de maneira ampla entre os indivíduos^{13,14}.

Frente a esse quadro, é importante ressaltar a relevância desse distúrbio neurológico no cenário pediátrico, visto que se trata da condição crônica neurológica que mais acomete as crianças. Em países desenvolvidos, o índice de incidência desse distúrbio vem alcançando níveis menores a cada ano, realidade essa que ainda não se concretizou em países menos desenvolvidos¹⁵.

Nesse contexto, é relevante salientar que as crises epiléticas se apresentam como uma grande ameaça para o paciente pediátrico, uma vez que aumenta o risco de acidentes, mortalidade, má nutrição secundária – podendo levar a atrasos no desenvolvimento tanto físico quanto cognitivo⁵.

Considerando todos esses aspectos podemos perceber a importância dos estudos que abordam a DC para o tratamento de epilepsia refratária infantil. Dessa forma justifica-se a relevância desta revisão integrativa que aborda temáticas importantes desse tema.

Portanto, os objetivos deste estudo foram: avaliar o tratamento de pacientes pediátricos com epilepsia refratária com a utilização da DC; elucidar a atuação da dieta, assim como dos pontos benéficos e limitações.

MÉTODO

Para a elaboração do presente artigo, foram feitas buscas nas bases de dados Scielo, PubMed, BIREME, Lilacs e Google Acadêmico, utilizando como descritores os termos em português e inglês “ketogenic diet”, “drug resistant epilepsy”, “epilepsy” e “pediatrics”. Os idiomas selecionados para pesquisa foram essencialmente o inglês e o português. Como critério de inclusão, foram selecionados artigos publicados até 2020 sendo que, para a análise de resultados de estudos originais, incluíram-se publicações a partir de 2015. Após

a seleção desses artigos, foram lidos os resumos e conclusões das opções fornecidas e os artigos que atenderam melhor à proposta da pesquisa bibliográfica foram selecionados, com o critério de análise dos riscos e benefícios do uso da utilização da DC em pacientes pediátricos. Os tipos de estudos selecionados foram estudos do tipo ensaio clínico, que também abrange coortes prospectivos e retrospectivos.

RESULTADOS

Por meio da metodologia utilizada, foram obtidos dados pelas fontes encontradas, e esses foram analisados e sintetizados na tabela 1.

Tabela 1. Síntese da análise dos estudos

Autor/Ano	Título	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
Ashrafi <i>et al.</i> (2017) ¹⁶	The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder	Coorte prospectivo n=27. Idades dos pacientes: 12 meses a 5 anos.	Avaliar a eficácia, segurança e tolerância de uma DC clássica (proporção 4:1) usando uma fórmula em pó em crianças que são relutantes a comer alimentos caseiros.	Após 4 meses, a média de crises convulsivas por semana foram reduzidas em mais de 50% em 68,2% dos pacientes, enquanto 6/22 crianças (27,3%) mostraram mais do que 90% de redução. 5 pessoas pararam de ser acompanhadas por motivos diversos. Entre os efeitos adversos, 6/22 (27%) desenvolveram constipação; uma criança desenvolveu refluxo gastroesofágico, e uma criança desenvolveu hipercolesterolemia. Nenhum desses pacientes abandonou a DC por causa dessas complicações. 13 crianças e seus pais (59%) reportaram que a DC é palatável e tolerável.
Baby <i>et al.</i> (2018) ¹⁷	A pragmatic study on efficacy, tolerability and long-term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmacoresistant epilepsy	Coorte prospectivo n=74. Idades dos pacientes: até 18 anos.	Descrever as experiências na introdução e a manutenção da terapia com DC em um Coorte realizado com crianças na região sul da Índia, com epilepsias resistentes a medicamentos e com hábitos anteriores de dieta rica em carboidratos.	A DC foi contínua e durou média de 10,43 meses. No último contato com cada paciente que manteve a dieta, 59,4% relataram redução das crises convulsivas em mais de 50%. Mais de 90% de redução foi notada em 25 crianças (33,7) e 6 (8,1%) delas ficaram completamente livres das crises. Três crianças pararam de ser acompanhadas após um mês do início do tratamento, por motivos diversos. 45 crianças estavam no tratamento em 6 meses. 30 crianças estavam no tratamento em 1 ano.
Guzel <i>et al.</i> (2019) ¹⁸	Efficacy and tolerability of olive oil-based ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A single center experience from Turkey	Coorte prospectivo n=389. Idades dos pacientes: 6 meses a 18 anos.	Determinar a eficácia e os efeitos colaterais de protocolo da Dieta Cetogênica (DC) baseada em óleos de oliva em crianças com epilepsia resistente a medicamentos.	Em 1, 3, 6 e 12 meses de tratamento com DC, 65,8% (243/369), 74,7% (235/314), 70,6% (159/225) e 83,1% (133/160) dos pacientes apresentaram redução de mais de 50% nas crises, respectivamente (p valor < 0,05). Cem pacientes (25,7%) interromperam a dieta por motivos diversos no primeiro ano. Nenhuma das crianças que manteve a dieta aumentou a frequência de crises epiléticas. Hiperlipidemia (50,8%), deficiência de selênio (26,9%), constipação (26,2%), distúrbios do sono (20%), nefrolitíase (3%), hiperuricemia (3%) e efeitos colaterais hepáticos (2,6%) foram as complicações mais recorrentes.
Lembrechts <i>et al.</i> (2017) ¹⁹	A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy	Ensaio clínico aleatorizado n=58. Idades dos pacientes: 1 a 18 anos.	Avaliar a eficácia e a tolerabilidade da DC durante os primeiros 4 meses de um ensaio clínico aleatorizado em pacientes com epilepsia refratária até 18 anos	Como 9 pacientes interromperam o protocolo, 48 ficaram para análise, sendo 26 em DC e 22 com tratamento de epilepsia sem a dieta - <i>care as usual</i> (CAU) - como grupo-controle. Assim, 13 pacientes em DC (50%) e apenas 4 pacientes em CAU (18,2%) responderam positivamente aos respectivos tratamentos. Após 4 meses, o grupo-teste teve uma média de crises convulsivas menor de maneira bem significativa (p=0,024).

Continuação

Autor/Ano	Título	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
Morgado <i>et al.</i> (2015) ²⁰	Impacto clínico e farmacológico da dieta cetogênica na epilepsia refratária	Coorte prospectivo n=26. Idades dos pacientes: 1 a 19 anos.	Avaliar o efeito clínico da dieta cetogênica clássica (4:1) na redução de crises e uso de drogas anti-epilépticas (DAEs) em crianças e adolescentes com epilepsia refratária.	O uso de DAEs apresentou redução significativa para vigabatrina (81,8%) e nitrazepam (50%), além da redução da quantidade total das DAEs (25,9%). Quanto à redução do número de crises, observou-se diminuição >50% das crises após 3 meses de DC em 64% das crianças e adolescentes, sendo esse efeito semelhante após 6 meses de tratamento (68,2%). Destaca-se que 7 pacientes não apresentaram mais nenhuma crise após seis meses em DC.
Sharma <i>et al.</i> (2016) ²¹	Evaluation of a simplified modified Atkins diet for use by parents with low levels of literacy in children with refractory epilepsy: A randomized controlled trial	Ensaio clínico aleatorizado n=81. Idades dos pacientes: 2 a 14 anos.	Desenvolver e avaliar uma variação simples e de fácil entendimento de uma dieta de Atkins modificada, para uso de pais com baixos níveis de escolaridade em crianças com epilepsia refratária.	41 crianças foram aleatoriamente escolhidas para o grupo-teste, e 40 foram para o grupo-controle. 2 pacientes interromperam a dieta durante o período. A proporção de crianças com >50% de redução de crises convulsivas foi significativamente mais alta no grupo-teste em comparação com o grupo-controle (56,1% contra 7,5%, p<0,0001). Em 3 meses, 6 pacientes tiveram constipação e 5 perderam peso.
Villaluz <i>et al.</i> (2018) ²²	The ketogenic diet is effective for refractory epilepsy associated with acquired structural epileptic encephalopathy	Coorte prospectivo n=9. Idades dos pacientes: 4 a 18 anos.	Observar a eficácia da DC em pacientes com epilepsia refratária estrutural e pacientes com encefalopatia hipóxico-isquêmica.	Após 3 meses do início da terapêutica com DC, 7 dos 9 pacientes tiveram resposta positiva ao tratamento. Após 6 meses, 6 dos 7 pacientes ainda em acompanhamento estavam em resposta positiva, e 3 deles estavam livres de crises convulsivas, além de 2 terem atingido redução de 94%. Após 2 anos, todos os 5 pacientes que ainda estavam na pesquisa continuaram com respostas positivas, sendo que três estavam livres de crises e dois estavam com 70% e 95% de redução.
Zamani <i>et al.</i> (2016) ²³	The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures	Ensaio clínico aberto n=33. Idades dos pacientes: 2 a 18 anos.	Avaliar os efeitos da DC clássica (4:1) nos níveis lipídicos do plasma em crianças com epilepsia refratária, bem como demonstrou-se a redução de crises convulsivas nesses pacientes	A frequência de crises convulsivas reduziu-se em 63% das crianças, sendo que duas das 33 ficaram livres de crises e 19 das 33 reduziram em >50%. Depois de 6 meses em DC, os triglicerídeos aumentaram de forma significativa (p<0,0001), assim como a <i>low-density protein</i> - LDL (p<0,0001) e o HDL (p<0,0001).

DISCUSSÃO

Como pôde ser observado nos estudos já realizados, constatou-se que a maioria dos pacientes pediátricos submetidos à terapêutica com a DC obteve resultados positivos, pois houve redução significativa da frequência nas crises convulsivas^{16,17,18,19,20,21,22,23}.

Com o fim de ilustrar com maior clareza, foi realizada uma análise da redução dessas crises em mais de 50% em relação às suas frequências anteriores à implementação da DC, conforme pode ser observado na figura 1. Após 3 meses, a média de pacientes que apresentaram tal redução (>50%) foi de 64,28% considerando todos os estudos abordados.

Salienta-se que os estudos ¹⁶, ²¹⁹ e ³²¹ não constam os resultados após 6 meses de tratamento porque não houve *follow up* com tal extensão de tempo. Adicionalmente, dando continuidade à análise, percebe-se que os resultados desse protocolo dietético continuaram a ser satisfatórios no que se refere à redução das crises após seis

meses – nos estudos que abrangeram esse tempo –, visto que essa mesma média aumentou para 74,07%.

Os achados dos estudos confirmam e vão de encontro ao referencial teórico que abrange o tema, pois, com níveis satisfatórios de significância, houve redução das crises convulsivas entre os indivíduos com epilepsia que realizaram o protocolo da DC.

Nessa perspectiva, Lembrechts *et al.*¹⁹, em seu ensaio clínico aleatorizado apresentou uma evidência de classe I para a efetividade da terapia com DC em comparação a um grupo-controle submetido a tratamento usual sem a dieta¹⁹.

No mesmo sentido, Sharma *et al.*²¹ também estabeleceu essa relação entre adoção da DC e diminuição das crises em pacientes pediátricos com epilepsia. Tal estudo também consistiu em um ensaio clínico aleatorizado controlado e o nível de significância foi extremamente alto (p<0,0001), fortalecendo a evidência de que a DC representa um protocolo eficaz para tais quadros clínicos²¹.

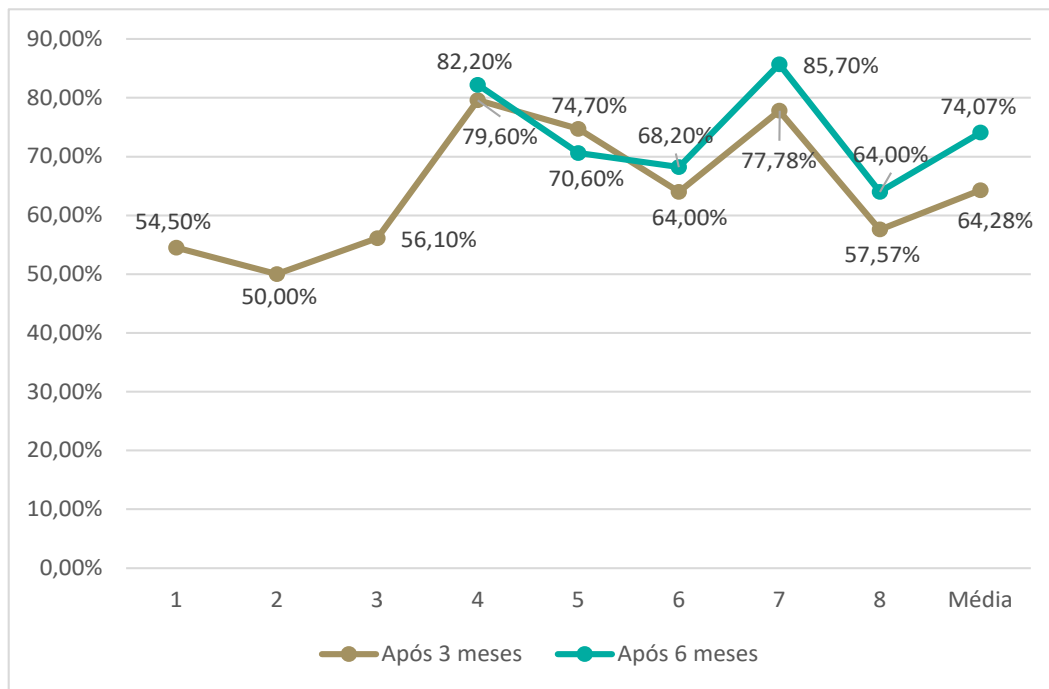


Figura 1. Análise da redução de mais de 50% das crises após 3 e 6 meses de tratamento com DC, em que 1 se refere a Ashrafi et al (2017)¹⁶, 2 se refere a Lembrechts et al (2017)¹⁹, 3 se refere a Sharma et al (2016)²¹, 4 se refere a Baby et al (2018)¹⁷, 5 se refere a Guzel; Uysal; Aslan (2019)¹⁸, 6 se refere a Morgado et al (2015)²⁰, 7 se refere a Villaluz et al (2018)²² e 8 se refere a Zamani et al (2016)²³.

Ademais, Baby *et al.*¹⁷ destacou que essa resposta positiva ao tratamento com DC ocorreu na maioria dos quadros de epilepsia refratária – tal afirmação pôde ser realizada porque esse estudo, além de realizar o ensaio clínico, investigou a etiologia da epilepsia de cada paciente. E, dentre os pacientes com resposta positiva, destacam-se os quadros de deficiência de GLUT1; Síndrome de Dravet; Síndrome de Doose e Síndrome de Lennox Gastaut. Todavia, esse feito benéfico não foi muito constatado em pacientes pediátricos com encefalopatias epilépticas de início precoce de provável origem genética. Adicionalmente, é relevante salientar que houve associação também significativa entre retenção do paciente ao tratamento proposto pelo ensaio clínico e a redução das crises¹⁷.

Efeitos positivos da dieta cetogênica nos pacientes submetidos à terapêutica.

No trabalho de Sharma *et al.*²¹, ensaio clínico controlado e aleatorizado, foram utilizados formulários para os pais dos pacientes responderem sobre os efeitos da DC em alguns aspectos cognitivos e físicos, tais como: estado de alerta; nível de atividade; capacidade de fala e de comunicação; compreensão e entendimento; sono; habilidades motoras; interação social e comportamento. E as respostas positivas para a melhoria de cada aspecto estão sintetizados na tabela 2²¹.

Segundo Villaluz *et al.*²², em seu coorte prospectivo, 6 dos 9 pacientes analisados – e que realizaram a DC – tiveram um estado maior de alerta reportado²².

No entanto, esses autores também alertaram para o fato de que esses aspectos foram avaliados de forma subjetiva, sendo necessário realizar novos estudos com escalas objetivas para mensurá-los com precisão.

Tabela 2. Resposta dos pais à melhora dos aspectos cognitivos/físicos de seus filhos

Aspectos cognitivos/físicos	Porcentagem de pais que reportaram melhora (n=41)
Estado de alerta	66,6%
Nível de atividade	58,3%
Sono	72,2%
Interação social	52,7%
Comportamento	52,7%
Habilidade motora	A maioria dos pais não relatou mudança nesses dois aspectos
Fala e comunicação	A maioria dos pais não relatou mudança nesses dois aspectos

Fonte: Adaptado de SHARMA et al.²¹

Efeitos colaterais e adversos

De acordo com Zamani *et al.*²³ a média de crises convulsivas caiu de 10 para 3 em apenas três meses de tratamento ($p < 0,001$). Todavia, houve um aumento muito significativo na média do nível sérico de triglicérides e de colesterol total. Os níveis séricos de LDL e de HDL também aumentaram ($p < 0,001$). Esses dados estão representados na tabela 3²³.

Tabela 3. Comparação de parâmetros antes e após 3 meses de tratamento com DC.

Característica	Antes do tratamento média (desvio-padrão)	Após 3 meses média (desvio-padrão)
Frequência semanal de crises convulsivas	10 (2-60)	3 (0-10)
Triglicérides (mg/dL)	84 (53-216)	183 (50-821)
Colesterol total (mg/dL)	180 (65-217)	280 (138-391)
LDL sérica	91 (67-222)	170 (80-336)
HDL sérica	51 (35-82)	59 (43-90)

Fonte: Adaptado de ZAMANI, *et al.*²³

Nesse aspecto, nos achados de Lambrechts *et al* (2017)¹⁹, houve aumento estatisticamente significativo ($p=0,03$) nos valores de colesterol total do grupo-teste em DC comparativamente ao grupo-controle¹⁹.

Sob essa temática, o estudo analisado com o maior número de participantes também apontou a hiperlipidemia como o principal efeito colateral da terapia abordada. Outras complicações foram também relatadas, sintetizadas na tabela 4²³.

Tabela 4. Complicações e efeitos adversos secundários à terapia abordada

Efeitos adversos apresentados	Número de pacientes (total = 389)
Hiperlipidemia	198 (50,8%)
Deficiência de Selênio	105 (26,9%)
Constipação	102 (26,2%)
Cálculos renais	12 (3%)
Hiperuricemia	12 (3%)
Efeitos colaterais hepáticos (enzimas hepáticas elevadas; esteatose)	10 (2,6%)
Hipoproteinemia	10 (2,6%)
Hipoglicemia	6 (1,5%)

Fonte: Adaptado de GUZEL, *et al.*²³

Dessa forma, mesmo sendo um protocolo não medicamentoso, não significa que não existam possíveis efeitos colaterais. Nessa perspectiva, vê-se a importância do monitoramento e do acompanhamento dos pacientes submetidos à DC, uma vez que pode vir a levar a complicações. Nesse sentido, a hipercolesterolemia, por ser tão comum, é o fator para o qual o profissional de saúde deve estar mais alerta, verificando a necessidade de controlá-la. Contudo, é relevante salientar que, na maioria dos casos, não existe a necessidade de o paciente interromper ou cessar o tratamento⁵.

Correlação entre Cetose e Efeitos Anticonvulsivantes no Sistema Nervoso Central

No estado não cetótico, o cérebro utiliza, em sua maioria, glicose como substrato metabólico. Enquanto, pacientes com quadros patológicos de epilepsia possuem neurônios que estão atingindo o limiar de seus potenciais de ação de maneira facilitada, célebre e com mais frequência que o normal, além de poder haver desordenamento das excitações⁸.

Embora tenhamos décadas de estudos de abordagem à clínica da DC, os mecanismos relativos ao controle das crises convulsivas ainda não são completamente elucidados. Nesse contexto, sabe-se que a consequência anticonvulsivante está relacionada à produção de corpos cetônicos a partir da oxidação dos ácidos graxos no fígado⁸.

Dessa forma, esses ácidos graxos são oxidados na mitocôndria, levando a uma exacerbação da quantidade de acetil-CoA. Como há baixos níveis de oxaloacetato nesse protocolo dietético – baixa ingestão de carboidratos e proteínas, haverá estímulo à conversão de acetil-CoA em acetoacetato e, logo após, em acetona e beta-hidroxibutirato. Dessa forma, como os corpos cetônicos possuem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica humana, estes são transportados ao espaço intersticial do encéfalo, utilizando-se os transportadores de ácido monocarboxílico^{8,24}.

Sob essa perspectiva, propõem-se mecanismos neuroprotetores em relação aos corpos cetônicos, destacando-se: a modulação dos neurotransmissores, potencial de membrana, canais de íons, alteração na concentração de monoaminas biogênicas⁸.

Mecanismos Anticonvulsivantes dos Corpos Cetônicos

Astrócitos

No estado não cetótico, o cérebro utiliza, em sua maioria, glicose como substrato metabólico. Já o cérebro cetótico utiliza principalmente corpos cetônicos (beta-hidroxibutirato e acetoacetato), além do próprio acetato. Essas substâncias, particularmente o acetato, são oxidadas principalmente nas células da glia, e não nos neurônios²⁴.

A remoção do glutamato da fenda sináptica leva os astrócitos a iniciarem o Ciclo Glutamato-Glutamina: primeiro ocorre a conversão de glutamato em glutamina via glutamina sintase e depois ocorre a exportação da glutamina para os neurônios; nos neurônios, ocorre a hidrólise da glutamina em glutamato via glutaminase dependente de fosfato, reabastecendo o glutamato que será liberado pelos neurônios na sinapse, ou o glutamato pode ser convertido em GABA pela glutamato descarboxilase ou aspartato pela aspartato aminotransferase. No entanto, na cetose, o metabolismo do astrócito cerebral é mais ativo, de maneira que a conversão de glutamato em GABA é intensificada, provocando uma alteração na dinâmica do Ciclo Glutamato-Glutamina. Esse mecanismo pode constituir um importante componente do efeito antiepléptico da dieta cetogênica²⁵.

Para uma melhor compreensão das inter-relações entre a transaminação de glutamato em aspartato, o metabolismo dos corpos cetônicos e o ciclo do ácido tricarbóxico serão descritas nas sequências das reações conforme a figura 2. O metabolismo do acetoacetil-CoA produz acetil-CoA pela ação da Acetil-CoA tiolase (Reação 1), o acetil-CoA forma citrato por condensação com o oxaloacetato, catalisada pela citrato sintase (Reação 2), favorecendo

o consumo de oxaloacetato e deslocando a reação da aspartato aminotransferase contra a síntese de aspartato. Ademais, o fluxo de succinil-CoA para oxaloacetato é diminuído, já que ocorre o aumento da utilização de succinil-CoA para formar acetoacetil-CoA juntamente com o acetato, via succinil-CoA transferase (Reação 5)²⁵.

Desse modo, ocorre diminuição de oxaloacetato disponível para ser utilizado na via da aspartato aminotransferase. O succinil-CoA será repostado devido à ação da 2-Oxoglutamato desidrogenase,

formando-o a partir de 2-Oxoglutamato e CoA, sendo fundamental para que o succinil-CoA continue auxiliando a formação de acetoacetil-CoA pela ação da succinil-CoA transferase, uma vez que ocorre a doação da coenzima A para o acetato. Vale ressaltar que o beta-hidroxibutirato, embora considerado um corpo cetônico, é um ácido carboxílico e, por isso, tem que ser convertido em acetoacetato pela 3-OH-butirato desidrogenase para entrar no metabolismo dos corpos cetônicos²⁶.

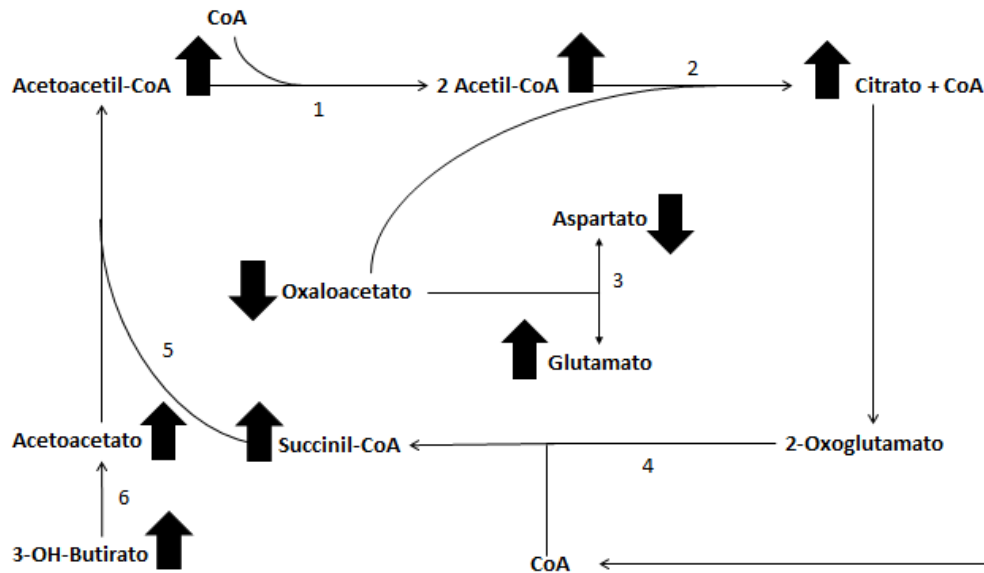


Figura 2. Metabolismo de corpo cetônico pelo astrócito cerebral. Fonte: Adaptado de YUDKOFF, *et al.*²⁵

Portanto, o aumento do fluxo de citrato sintase limita a taxa de transaminação do glutamato em aspartato. Devido a isso, mais glutamato estará disponível nas terminações nervosas para a síntese de GABA, via glutamato descarboxilase e mais glutamato poderá estar disponível para a reação da glutamina sintase nos astrócitos. Outro ponto é que o aspartato inibe a enzima glutamato descarboxilase, que converte o glutamato em neurotransmissores GABA nos terminais neuronais e, como o metabolismo dos corpos cetônicos diminui a produção de aspartato, ocorre um aumento da produção de GABA que, conseqüentemente, irá aumentar a inibição do sistema nervoso, constituindo um importante efeito antiepilético²⁶.

O receptor GABA_B é um receptor metabotrópico de ação lenta que promove a abertura de canais iônicos por meio da proteína G, havendo o efluxo de íons potássio para o meio extracelular e ocorrendo a hiperpolarização que dificulta a propagação dos potenciais de ação, ou seja, a propagação do estímulo²⁷.

Desse modo, a diminuição do aspartato, o aumento do glutamato intra-neuronal e a maior síntese de glutamina pela via astrocítica, como descrito anteriormente, são fatores fundamentais para o aumento da síntese de GABA e, conseqüentemente, dos seus efeitos anticonvulsivantes sobre o sistema nervoso central.

Transportadores Vesiculares de Glutamato (VGLUT's)

Os transportadores vesiculares do glutamato têm a função de preencher as vesículas pré-sinápticas através de um simporte entre

glutamato e íons cloreto e excitá-las, sendo que o íon cloreto é um ativador alostérico dos VGLUT's²⁸.

Os VGLUT's são inibidos pelos corpos cetônicos, principalmente o acetoacetato, havendo uma competição entre os corpos cetônicos e o íon cloreto pelo sítio de ligação. Como na cetose a concentração de corpos cetônicos está elevada, haverá maior número de interações destes com os VGLUT's e, portanto, menos vesículas de glutamato irão ser excitadas para a fenda sináptica, ocorrendo a diminuição do estímulo neuronal, uma vez que o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central²⁸.

Desse modo, a dieta cetogênica proporciona outro mecanismo antiepilético, mais uma vez em consonância com os achados nos estudos empíricos de rigor metodológico apresentado nos resultados.

Canais de Potássio Dependentes de ATP

Os canais de potássio dependentes de ATP se localizam nas membranas dos neurônios e possuem a função promover a hiperpolarização quando em contato com corpos cetônicos, especialmente o beta-hidroxibutirato, ou quando há pouco ATP glicolítico intracelular²⁹.

Observou-se no giro denteado do hipocampo de ratos submetido à dieta cetogênica uma diminuição da estimulação, devido ao aumento da inibição neuronal proveniente da abertura dos canais de potássio dependentes de ATP³⁰.

Outro ponto importante é que a metabolização dos corpos cetônicos diminua a quantidade de ATP glicotílico produzido, permitindo abertura dos canais de potássio dependentes de ATP e, portanto, reduzindo a excitabilidade elétrica dos neurônios. Desse modo, os canais K_{ATP} constituem um papel importante nos efeitos anticonvulsivantes da dieta cetogênica²⁴.

Cuidados e Precauções

O estudo de Santos *et al.*³¹ destacou que a DC deve ser prescrita de forma personalizada e individualizada, calculada e balanceada de maneira precisa por um profissional. Tais cálculos devem abranger dados antropométricos como a altura e o peso do paciente³¹.

Realmente, ao observar os estudos empíricos, a customização do protocolo da DC é necessária, bem como os cálculos macronutricionais da alimentação dos pacientes, levando em conta suas individualidades. Ou seja, as necessidades calóricas devem ser mensuradas para cada paciente, de acordo com a demanda energética de cada criança, assim como foi feito no coorte prospectivo de Guzel *et al.*¹⁸.

Nesse sentido, vê-se que a extensão do tempo médio de terapêutica com a DC é de 2 a 3 anos, devendo ser descontinuada após tal período, a não ser em casos de erros inatos do metabolismo do paciente – cujos casos devem ser analisados. Dessa forma, o profissional de saúde deve analisar os riscos e os benefícios da DC para decidir se manterá o protocolo dietético⁸.

Mesmo os estudos não tendo oferecido toda essa extensão observacional, os autores que conduziram tais trabalhos alertaram para os efeitos adversos do protocolo dietético, havendo, portanto, a necessidade de análise do profissional da saúde prevista na literatura, garantindo a integridade dos pacientes¹⁸.

Além disso, é recomendável que a cada trimestre em que o paciente esteja submetido a esse protocolo dietético, que sejam feitos exames laboratoriais de controle, tais como ácido úrico, dosagem eletrolítica, perfil lipídico, hemograma, gasometria, entre outros³¹.

Essa recomendação teórica foi respeitada nos trabalhos analisados, e mesmo havendo poucas desistências devidas a razões de adversidades graves, tal monitoramento garantiu a preservação de níveis de saúde e evitou consequências deletérias aos pacientes^{17,18,19}.

Sob essa perspectiva, é importante destacar a imprescindibilidade de avaliação do paciente antes de ser decidido o protocolo da DC para o determinado quadro clínico, pois há patologias que são consideradas contra-indicações para tal protocolo⁵.

Nesse contexto, como na DC a principal fonte de energia será de lipídeos, o paciente não pode possuir nenhuma patologia referente ao transporte ou oxidação de ácidos graxos, pois isso comprometeria sua homeostase e seu metabolismo⁵. Ademais, Vasconcelos *et al.* (2014)⁵ alertou para o risco de hiperlipidemia como principal efeito adverso na implementação da DC. Tal consequência foi corroborada pelos experimentos analisados, reforçando ainda mais a necessidade de acompanhamento dessas crianças. Devendo se observar as contra-indicações para uso da DC reportados na tabela 5⁵.

Tabela 5. Contra-indicações para o uso da Dieta Cetogênica

Contra-indicações absolutas	Deficiência primária de carnitina
	Deficiência de carnitina palmitoil transferase I ou II
	Defeitos na beta-oxidação
	a) Defeitos de desidrogenase de acil-CoA de cadeia média (MCAD)
	b) Deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia longa (LCAD)
	c) Deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia curta (SCAD)
	Deficiência de carboxilase do piruvato
Contra-indicações relativas	Porfiria
	Incapacidade de manter uma nutrição adequada por qualquer motivo
	Identificação de foco cirúrgico
	Não cumprimento da dieta cetogênica pelos pais e/ou responsáveis

Fonte: Adaptado de VASCONCELOS, *et al.*⁵

CONCLUSÃO

Diante de tais dados expostos, conclui-se que a dieta cetogênica constitui como uma opção viável frente à redução da frequência de crises epiléticas em crianças e adolescentes, tendo em vista que a epilepsia refratária consiste em fenômeno patológico de difíceis propedêutica e tratamento, principalmente em casos de etiologia desconhecida.

Embora o efeito antiepilético seja comprovado, ainda existe a necessidade da realização de mais estudos a fim de uma melhor compreensão acerca dos mecanismos de ação da dieta cetogênica em quadros epiléticos. Dessa forma, o tratamento poderá ser maximizado e os efeitos colaterais poderão ser reduzidos.

REFERÊNCIAS

1. Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2016;74(10):842-48.
2. Cervenka MC, Kossoff EH. Dietary treatment of intractable epilepsy. *Continuum: lifelong learning in neurology* 2013;19(3):756-66.
3. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008;49(8):3-5.
4. Freeman JM, Kossoff EH, Freeman JB, Kelly MT. The ketogenic diet: a treatment for children and others with epilepsy. 4^a ed. New York: Demos Medical Publishing, 2007, 254p.
5. Vasconcelos C, Rola M. Dieta Cetogênica-Abordagem Nutricional. *Revista Nutricias* 2014;(22):16-9.
6. Woodyatt RT. Objects and method of diet adjustment in diabetics. *Arch Intern Med* 1921;2:307-8.

7. Wilder RM. The effect on ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc* 1921;2:307-8.
8. Masuda PA. Dieta cetogênica clássica e modificada: risco cardiometabólico e potencial terapêutico em pacientes pediátricos com epilepsia refratária [Tese de Doutorado]. Universidade de São Paulo 2017.
9. Lima PA, Sampaio LP, Damasceno NR. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics* 2014;69(10):699-705.
10. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Archives of neurology* 1998;55(11):1433-7.
11. Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005;46(2):280-9.
12. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005;65(11):1810-2.
13. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Discord* 2015;17(3):243-53.
14. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. Relato oficial da ILAE: Uma definição prática de epilepsia. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82.
15. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Søråas CL, Berntsen A, Magnus P et al. Incidence and prevalence of childhood epilepsy: a nationwide cohort study. *Pediatrics* 2017; 139(5):e20163908.
16. Ashrafi MR, Hosseini SA, Zamani GR, Mohammadi M, Tavassoli A, Badv RS et al. The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder. *Acta Neurologica Belgica* 2017;117(1):175-82.
17. Baby N, Vinayan KP, Pavithran N, Roy AG. A pragmatic study on efficacy, tolerability and long term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure* 2018;58:41-6.
18. Guzel O, Uysal U, Arslan N. Efficacy and tolerability of olive oil-based ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A single center experience from Turkey. *European Journal of Paediatric Neurology* 2019;23(1):143-51.
19. Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles JS, de Louw AJ, Aldenkamp AP, Majoie, HJ. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2017;135(2):231-9.
20. Morgado CC, Lima PA, Prudêncio MB, Sampaio LP, Damasceno NR. Impacto clínico e farmacológico da dieta cetogênica na epilepsia refratária. *Nutrire* 2015; 40:274-res.
21. Sharma S, Goel S, Jain P, Agarwala A, Aneja S. Evaluation of a simplified modified Atkins diet for use by parents with low levels of literacy in children with refractory epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsy research* 2016;127:152-9.
22. Villaluz MM, Lomax LB, Jadhav T, Cross JH, Scheffer IE. The ketogenic diet is effective for refractory epilepsy associated with acquired structural epileptic encephalopathy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2018;60(7):718-23.
23. Zamani GR, Mohammadi M, Ashrafi MR, Karimi P, Mahmoudi M, Badv RS et al. The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures. *Acta Neurologica Belgica* 2016;116(4):529-34.
24. McNally MA, Hartman AL. Ketone bodies in epilepsy. *Journal of neurochemistry* 2012;121(1):28-35.
25. Yudkoff M, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, Nissim I. Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine, and GABA. *Epilepsia* 2008;49:73-5.
26. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Lazarow A, Nissim I. Brain amino acid metabolism and ketosis. *Journal of neuroscience research* 2001;66(2):272-81.
27. Hartman AL, Gasior M, Vining EP, Rogawski MA. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatric neurology* 2007;36(5):281-92.
28. Juge N, Gray JA, Omote H, Miyaji T, Inoue T, Hara C et al. Metabolic control of vesicular glutamate transport and release. *Neuron* 2010;68(1):99-112.
29. Kawamura M, Ruskin DN, Masino SA. Metabolic autocrine regulation of neurons involves cooperation among pannexin hemichannels, adenosine receptors, and KATP channels. *Journal of neuroscience* 2010;30(11):3886-95.
30. Koranda JL, Ruskin DN, Masino SA, Blaise JH. A ketogenic diet reduces long-term potentiation in the dentate gyrus of freely behaving rats. *Journal of neurophysiology* 2011;106(2):662-6.
31. Dos Santos DK, Errante PR, Junior LC, Junior AR, Colombo-Souza P, Ferraz RR et al. Utilização da dieta cetogênica como estratégia para o manejo de pacientes com epilepsia refratária: uma revisão da literatura. *International Journal of Health Management Review* 2019;5(1):1-8.