

Benefício da dieta cetogênica no tratamento em crianças com epilepsia: uma revisão da literatura

Benefit of the ketogenic diet in the treatment of children with epilepsy: a review of the literature

Beneficio de la dieta cetogénica en el tratamiento de niños con epilepsia: una revisión de la literatura

Recebido: 14/10/2021 | Revisado: 27/10/2021 | Aceito: 10/11/2021 | Publicado: 15/11/2021

Joelma Cunha Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9183-4323>
Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil
E-mail: joelmacunha2019123@gmail.com

Mayara Matos Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8776-0552>
Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil
E-mail: 23maymn23@gmail.com

Daniela Fortes Neves Ibiapina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2235-5545>
Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil
E-mail: daniela.fortes@hotmail.com

Liejy Agnes dos Santos Raposo Landim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8214-2832>
Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil
E-mail: liejyagnes@gmail.com

Resumo

Objetivo: realizar uma revisão integrativa a fim de elencar os benefícios da Dieta Cetogênica no tratamento da epilepsia infantil. *Metodologia:* Trata-se de um artigo de revisão da literatura do tipo integrativa, a busca dos artigos foi realizada em três bases de dados eletrônicas, SciELO, PubMed e o Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores nos idiomas portugueses “Dieta Cetogênica epilepsia”, “Epilepsia”, “Fármacos Epilépticos” cadastrados nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). Os critérios de inclusão foram artigos originais, indexados nas bases de dados selecionadas, nos idiomas português e inglês; publicados entre os anos de 2016 a 2021. Os critérios de exclusão foram publicações de artigos não relacionados ao tema. *Resultados:* constatou-se que a dieta cetogênica é eficaz no tratamento da epilepsia infantil, pois a mesma é capaz de reduzir a frequência de crises epiléticas em até 100%, assim como proporciona uma melhora no desenvolvimento neurocomportamental das crianças, evidenciando também que quanto maior o tempo de tratamento, melhores são os resultados. Em relação os efeitos colaterais do tratamento os mais citados foram problemas gastrointestinais, hiperlipidemia e vômitos. *Considerações finais:* Por fim, ressalta-se a importância do desenvolvimento de novas pesquisas envolvendo a temática dieta cetogênica e epilepsia tendo em vista que é recorrente em crianças, o que irá contribuir diretamente para a literatura científica sobre o tema apresentado, assim como para pesquisadores e profissionais da área.

Palavras-chave: Epilepsia; Criança; Dieta cetogênica; Dieta terapia; Crises epiléticas.

Abstract

Objective: to carry out an integrative review in order to list the benefits of the Ketogenic Diet in the treatment of childhood epilepsy. *Methodology:* This is an integrative literature review article, the search for articles was performed in three electronic databases, SciELO, PubMed and Google Scholar. Descriptors in Portuguese were used: “Epilepsy Ketogenic Diet”, “Epilepsy”, “Epileptic Drugs” registered in the Health Science Descriptors (DeCS). Inclusion criteria were original articles, indexed in selected databases, in Portuguese and English; published between the years 2016 to 2021. The exclusion criteria were publications of articles not related to the topic. *Results:* it was found that the ketogenic diet is effective in the treatment of childhood epilepsy, as it is able to reduce the frequency of epileptic seizures by up to 100%, as well as providing an improvement in the neurobehavioral development of children, also showing that the greater the longer the treatment, the better the results. Regarding the side effects of the treatment, the most mentioned were gastrointestinal problems, hyperlipidemia and vomiting. *Final considerations:* Finally, we emphasize the importance of developing new research involving the theme ketogenic diet and epilepsy, considering that it is recurrent in children, which will directly contribute to the scientific literature on the topic presented, as well as to researchers and professionals in the field.

Keywords: Epilepsy; Kid; Ketogenic diet; Diet therapy; Epileptic seizures.

Resumen

Objetivo: realizar una revisión integradora con el fin de enumerar los beneficios de la Dieta Cetogénica en el tratamiento de la epilepsia infantil. **Metodología:** Se trata de un artículo de revisión de literatura integradora, la búsqueda de artículos se realizó en tres bases de datos electrónicas, SciELO, PubMed y Google Scholar. Se utilizaron los descriptores en portugués: “Dieta cetogénica para la epilepsia”, “Epilepsia”, “Medicamentos epilépticos” registrados en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS). Los criterios de inclusión fueron artículos originales, indexados en bases de datos seleccionadas, en portugués e inglés; publicados entre los años 2016 a 2021. Los criterios de exclusión fueron publicaciones de artículos no relacionados con el tema. **Resultados:** se encontró que la dieta cetogénica es efectiva en el tratamiento de la epilepsia infantil, ya que es capaz de reducir la frecuencia de ataques epilépticos hasta en un 100%, además de proporcionar una mejora en el desarrollo neuroconductual de los niños, mostrando también que cuanto mayor sea el tratamiento, mejores serán los resultados. En cuanto a los efectos secundarios del tratamiento, los más mencionados fueron problemas gastrointestinales, hiperlipidemia y vómitos. **Consideraciones finales:** Finalmente, destacamos la importancia de desarrollar nuevas investigaciones que involucren el tema dieta cetogénica y epilepsia, considerando que es recurrente en niños, lo que contribuirá directamente a la literatura científica sobre el tema presentado, así como a investigadores y profesionales en el campo.

Palabras clave: Epilepsia; Niño; Dieta cetogénica; Terapia dietética; Ataques de epilepsia.

1. Introdução

Segundo De Carvalho (2021), a epilepsia é conhecida como uma doença neurológica crônica caracterizada por alteração temporária e reversível no funcionamento do cérebro e não tem cura, porém pode ser controlada. Nas crises de início focal a pessoa se encontra ciente de si e do meio ambiente durante a sua ocorrência, sendo limitada a uma área focal do cérebro e são denominadas “parciais simples ou complexas”. São classificadas como simples quando determinam sintomas elementares e a consciência não é prejudicada e o paciente percebe sensações anormais no corpo, tais como: movimentos súbitos de uma parte do corpo, distorção na visão e audição, mal estar, e medo. Já as complexas se caracterizam por uma ação motora mais complexa e existe a perda da consciência.

No decorrer da crise o paciente fica entorpecido e confuso, apresentando comportamentos automáticos tais como: caminhar desorientado, murmurar, rodar a cabeça, sentar e levantar, mexer nas roupas esticando-as, olhar fixo, entre outros. Nesse caso o paciente não se lembra desses atos praticados. Por outro lado, as crises generalizadas são divididas em crises motoras e não motoras e envolvem ambos os hemisférios cerebrais. São divididas em tônico-clônica, tônica, clônica, mioclônica, ausência e atônica. Não existe uma causa única e específica para a epilepsia, mas se estima que lesões no momento do nascimento, lesões cerebrais traumáticas, infecções cerebrais como meningite ou encefalite, colaborem para o início da doença (Fisher et al., 2017).

Quanto a etiologia, a epilepsia pode ser classificada como: Genética, quando há um gene conhecido e associado à indução de crises epilépticas; estruturais, quando por meio de métodos de diagnósticos por imagem é possível observar alterações anatômicas capazes de induzir crises como, por exemplo, a presença de tumores; metabólica, quando há manifestações clínicas como por exemplo (porfiria, uremia, aminoacidopatias ou crises dependentes de piridoxina), sendo que na maioria dos casos existe associação com fatores genéticos como predisponentes dessas alterações metabólicas; imunes, quando há evidência da existência de inflamação no sistema nervoso central decorrente de processo autoimune; infecciosas, quando as crises são decorrentes de infecções agudas como meningite, encefalite, além de outras infecções; desconhecidas, quando não é possível estabelecer a causa das crises epilépticas (Scheffer et al., 2017).

A epilepsia é mais incidente nos primeiros anos de vida, devido à imaturidade do cérebro que contém maior predisposição a descargas cerebrais anormais. As comorbidades mais comumente encontradas na epilepsia da infância são comprometimentos nos seguintes desenvolvimentos: Dificuldades de aprendizagem, transtornos do espectro autista (TEA), transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) e problemas comportamentais. Os episódios diminuem até a adolescência, com chance de recorrência entre 23% e 71% após uma crise isolada na infância (Sampaio, 2016).

Mesmo com avanços no diagnóstico e manejo da epilepsia e o uso de fármacos (ex: carbamazepina, clobazam,

etossuximida, fenitoína, fenobarbital, primidona, gabapentina, topiramato, lamotrigina, vigabatrina), cerca de 30% das crianças que desenvolvem epilepsia ainda possuem convulsões não controladas ou efeitos adversos aos medicamentos antiepilépticos como: Letargia, sonolência, ataxia e diplopia (Brasil, 2020; Sampaio, 2016; Brasil, 2018).

A epilepsia acomete aproximadamente cerca de 1% da população mundial e estima-se que no Brasil sejam diagnosticados 340 mil novos casos de epilepsia por ano, havendo 1,8 milhão de pacientes com epilepsia ativa e que pelo menos 9 milhões de pessoas já apresentaram crise epilética alguma vez na vida (Azevedo et al., 2017; Gallucci & Marchetti., 2005).

O tratamento da epilepsia pode ser realizado por diferentes métodos, sendo o uso dos Fármacos antiepilépticos (FAES) é a principal estratégia clínica. Além do tratamento farmacológico, a ressecção cirúrgica, estimulação do nervo vago e tratamento dietético adjuvante com dieta cetogênica (DC) podem ser adotados em caso de refratariedade (Liu et al., 2017; West et al., 2015; Dalkilic, 2017; Winesett et al., 2017). Embora os medicamentos antiepilépticos continuem sendo a terapia de primeira linha para a epilepsia, quase 30% dos pacientes não respondem bem aos anticonvulsivantes e se submetem a outros tratamentos, incluindo dieta cetogênica (Kayyali et al., 2016; Prezioso et al., 2018).

A DC têm sido estudada como tratamento adjuvante nos vários distúrbios neurológicos, particularmente na epilepsia, contudo, o mecanismo exato da DC é desconhecido, no entanto vários estudos pediátricos têm demonstrado que o efeito dessa dieta no controle de crises epiléticas é tão bom quanto, ou melhor, que novos medicamentos (Zamani et al., 2016).

A DC, é uma das dietas mais estudadas na gestão da epilepsia, é uma dieta especial composta por alto teor de gordura, baixo teor de carboidratos e moderada quantidade de proteína (Sessa & Ferraz, 2019). A dieta foi utilizada pela primeira vez em 1921 para tratar a epilepsia intratável (Heo et al., 2017).

A Dieta Cetogênica é indicada como terapia nutricional devido sua eficácia na fisiopatologia da doença. De acordo com a Associação Brasileira de Epilepsia (ABE) (2017), o foco principal da DC é controlar e reduzir as frequências de crises epiléticas por meio de uma alimentação rica em lipídeos, com redução dos alimentos fonte de carboidratos e proteína. É indicada como tratamento por dois ou três anos e pode ser estendida de acordo com a resposta clínica do paciente (Sampaio et al., 2017).

A DC mantém o corpo num estado de Cetose, o qual aumenta a estabilidade neural e os níveis de ácido gama amino butírico (GABA) nos terminais nervosos direta ou indiretamente. Esse tratamento apresenta um efeito antiepiléptico e de neuro proteção por inibir a apoptose intercambiada pelos neurônios do hipocampo. Como a grande parte dos precursores dos corpos cetônicos é constituída por ácidos graxos de cadeia longa, os mesmos são liberados do tecido adiposo e em resposta ocorre a diminuição da glicemia sanguínea. Os corpos cetônicos produzidos atravessam a barreira hemato encefálica, sendo utilizados como substrato para o ciclo de Krebs e cadeia respiratória no metabolismo energético cerebral. Os ácidos graxos ao se oxidarem produzem grande quantidade de adenosina trifosfato, elevando as reservas energéticas cerebrais, alterando a bioquímica dos neurônios, promovendo a inibição da excitabilidade neural exacerbada e, desta forma, induzindo um efeito neuro protetor (dos Santos et al., 2019).

Neste padrão alimentar são incluídas grandes quantidades de gordura, alimentos ricos em proteína de alto valor biológico e baixas quantidades de vegetais e frutas. Os alimentos mais utilizados na dieta são as natas, a manteiga, óleos, maionese, carnes e peixes gordos. Estudos mais recentes relataram que a deficiência de micronutrientes pode ser parcialmente controlada com suplementos multivitamínicos e minerais, especialmente cálcio, ferro, selênio, zinco e vitamina D3 (Kossoff, & Wang, 2013).

Os pacientes epiléticos com um bom controle de suas crises e com tratamento adequado podem levar uma vida normal (Caraballo & Chacón., 2019). Diante disso, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa com o intuito de elencar os benefícios da dieta cetogênica no tratamento da epilepsia em crianças.

2. Metodologia

Trata-se de um artigo de revisão integrativa da literatura, de natureza qualitativa e exploratória, com abordagem teórica. A revisão integrativa visa agregar e condensar resultados de pesquisas sobre um determinado tema mostrando-se um instrumento ímpar no campo da saúde, visto que proporciona uma síntese das pesquisas disponíveis sobre uma temática, bem como orienta a prática baseando-se em informações científicas (Scarton et al., 2020). Trata-se de uma pesquisa que demonstra os benefícios da dieta cetogênica no tratamento da epilepsia em crianças, o que irá contribuir para a identificação dos fatores relacionados assim como para um melhor aproveitamento e compreensão da temática.

A busca dos artigos foi realizada em três bases de dados eletrônicas, Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) e o Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores nos idiomas português “Dieta Cetogênica epilepsia”, “Epilepsia” “Fármacos Epilépticos” e no idioma inglês “Ketogenic diet epilepsy”, “Epilepsy”, “Epileptic drugs” cadastrados nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS).

No intuito de aprimorar o estudo, foram realizadas buscas entre agosto de 2020 a maio de 2021. Foram pré-selecionados 67 artigos e, após análise do tema do estudo e dos critérios de inclusão, restaram 13 artigos, sendo 2 em português e 11 em inglês. Para a seleção da amostra foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigo original, indexado nas bases de dados selecionadas, nos idiomas português e inglês; publicado entre 2016 a 2021. Os critérios de exclusão foram publicações de artigos não relacionados ao tema.

Em seguida, os estudos utilizados foram lidos e interpretados, o que levou à formação do corpus, após leitura criteriosa da bibliografia, a literatura foi analisada sistematicamente e agrupada em uma tabela, complementada pelo autor e ano de publicação, objetivo, método, amostra e principais resultados.

3. Resultados e Discussão

No Quadro 1 estão reunidos os principais resultados sobre os benefícios do uso da dieta cetogênica na epilepsia na infância.

Quadro 1: Distribuição dos resultados sobre os benefícios observados do uso da dieta cetogênica na epilepsia infantil, publicadas no período de 2016 a 2021 segundo autor/ano de publicação, objetivo, método, amostra e principais resultados.

AUTOR/ANO	OBJETIVO	MÉTODO	AMOSTRA	RESULTADOS
Zhu et al, (2016)	Determinar o impacto de uma dieta cetogênica no desenvolvimento neurobehavioral quando utilizado para tratar crianças com epilepsia intratável, confirmando a eficácia do KD, bem como a correlação entre as alterações da eletroencefalografia precoce (EEG) no estágio inicial com a eficácia do tratamento.	Estudo prospectivo	42 crianças	Notou-se redução das descargas epilépticas no estado de vigília após 1 e 3 mês de tratamento com DC. houve reações adversas durante o tratamento.
Wijnen et al, (2017)	Examinar a taxa de retenção de longo prazo, resultados clínicos, custo-utilidade e custo-efetividade da Dieta Cetogênica (DC) em comparação com o cuidado usual (CAU) em crianças e adolescentes com epilepsia intratável de uma perspectiva social.	Ensaio clínico randomizado.	48 crianças	No acompanhamento de 4 meses, o grupo DC apresentou significativamente mais problemas gastrointestinais em comparação com o grupo CAU. Aos 16 meses, o grupo DC relatou menos problemas em comparação com CAU. Além disso, 46,2% do grupo DC relataram uma diminuição na gravidade de sua pior convulsão em comparação com 32% do grupo CAU.
Lambrecht et al, (2017)	Avaliar a eficácia da DC como terapia de adição em crianças com ER.	Ensaio clínico randomizado	57 crianças	Entre 6 e 9 meses de aplicação da DC, 22,9% obtiveram diminuição de crises. Após 3 meses, 1 ano e 2 anos, 16,7% diminuição da frequência de crises, 4,2% e 2,1% no 1 e 2 ano ficaram livres de crises.
Lima et al, (2017)	Comparar os efeitos da DC clássica com a DC modificada nas subtrações de LDL e HDL, nos marcadores oxidativos, perfil apolipoproteína, perfil lipídico, além do efeito clínico.	Ensaio clínico controlado.	Grupo caso = 51. Grupo controle = 52.	N=8 do grupo caso ficaram livre de crises após 6 meses da aplicação, já n= 7 do grupo controle ficaram livre de crises. O aumento na concentração de colesterol total (CT) e LDL foi inferior ao grupo caso.
Yan et al, (2018)	Investigar a eficácia e tolerabilidade do DC por 6 meses em pacientes chineses com SD.	Estudo prospectivo.	20 crianças com síndrome de Dravet (um tipo de epilepsia)	O DC foi ineficaz em três pacientes, que interromperam a dieta. No mês 6, as convulsões diminuíram em 50-89% e 90-99% em seis e um paciente (s), respectivamente; 10 pacientes estavam livres de crises. A frequência de outros tipos de crises também melhorou. Durante todos os 6 meses, nem convulsões generalizadas com duração ≥ 5 min nem SE foram detectadas nos 17 respondedores. O DC também melhorou a cognição dos pacientes.

Lee et al, (2018)	Avaliar a eficácia a longo prazo e tolerabilidade do DC clássica por uma proporção de 2: 1 de gordura para proteína mais carboidratos líquidos, que é inferior às proporções de 3: 1 ou 4: 1 normalmente usadas em DC clássica para epilepsia pediátrica intratável.	Estudo prospectivo	63 indivíduos homens e mulheres	Uma redução de convulsão superior a 50% foi alcançada em 52%, 43%, 40%, 33% e 30% dos indivíduos em cada ponto de tempo. A taxa de conformidade alimentar foi de 100%, 70%, 60%, 35% e 27% em cada ponto de tempo de acompanhamento. As razões para a descontinuação do DC foram a falta de melhora adicional na frequência de convulsões, liberdade de convulsão alcançada, recusa alimentar, hiperlipidemia e baixa adesão dos pais em 38%, 11%, 5%, 2% e 2% dos indivíduos, respectivamente .
Baby et al. (2018)	Descrever a introdução e manutenção da terapia da DC, em que as crianças anteriormente estavam em uma dieta tradicionalmente rica em carboidratos, à base de arroz.	Ensaio clínico pragmáticos	74 indivíduos	Um em cada dez pacientes ficaram livre das crises com DC, enquanto seis em cada dez pacientes relataram uma redução nas crises de mais de 50%.
Guzel et al, (2019)	Investigar a eficácia, a tolerabilidade e as complicações do DC à base de azeite em crianças epiléticas.	Estudo prospectivo	389 pacientes com epilepsia	A dieta aplicada por 12 meses exibiram efeitos positivos no desenvolvimento e no comportamento, conforme relatado pelos pais. Também houve algumas complicações observadas durante o tempo de aplicação da DC.
Pichon et al, (2019)	Avaliar a segurança e eficácia da dieta cetogênica em bebês, mantendo uma dieta com leite materno.	estudo de coorte.	9 bebês	A dieta foi bem tolerada em geral, embora uma criança necessitasse de internação hospitalar por desidratação e acidose metabólica.
Malheiros et al, (2019)	Analisar o perfil epidemiológico e as características laboratoriais dos candidatos à DC acompanhadas no ambulatório de DC do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).	Estudo transversal.	59 indivíduos	A mediana de idade foi de 75 meses (6 anos e 3 meses), (54,24%); a maioria não frequentava escola (62,71%) Quase 70% utilizavam três ou mais fármacos antiepiléticos. A DC é considerada uma dieta segura e tolerável para crianças e adolescentes com epilepsia refratária e seus benefícios são bem documentados.
Shiroma et al, (2020)	Avaliar o impacto da dieta cetogênica clássica e modificada no crescimento e composição corporal de crianças com epilepsia refratária.	Ensaio clínico	45 indivíduos	Houve boa adesão à dieta e controle de crises em todos os grupos. Não houve mudança variáveis de peso, estatura, IMC e dobras cutâneas. Houve aumento do percentual de massa gorda e redução de massa magra no grupo DC NSAFA entre 5 a 10 anos.
Gupta et al, (2021)	Comparar a eficácia da dieta de Atkins modificada (MAD) e do tratamento com baixo índice glicêmico (LGIT) em crianças com epilepsia resistente a medicamentos.	Ensaio Controlado Randomizado.	60 crianças e 6 meses a 14 anos com epilepsia resistente a medicamentos.	A proporção de crianças com redução de convulsão > 50% foi significativamente maior em 12 semanas entre aqueles que receberam LGIT em comparação com o grupo mAD [73,3% vs 43,3%; RRR (95% CI) 0,4 (0,1-0,6); P = 0,03] embora o tamanho do efeito fosse pequeno. A dieta foi bem tolerada com letargia sendo o efeito adverso mais comum em crianças nos grupos mAD (53,3%) e LGIT (66,7%).

Lakshminarayanan et al (2021).	Provar a eficácia da terapia de baixo índice glicêmico (LGIT), a menos restritiva com efeitos adversos mínimos entre as terapias dietéticas cetogênicas, através de um estudo controlado por placebo.	Estudo controlado randomizado.	40 crianças com mais de dois anos de idade, com epilepsia refratária a terapia com baixo índice glicêmico (LGIT).	O número necessário para tratar mais de 50% de redução de convulsões foi 3 e para mais de 90% de redução de convulsões foi 10. A frequência média de convulsões para os grupos de intervenção e controle em três meses de acompanhamento não foi significativamente diferente ($p = 0,16$), mas a mudança na frequência das crises em comparação com a linha de base foi melhor no braço de intervenção ($p = 0,01$). Três pacientes no braço LGIT apresentaram eventos adversos não graves (letargia em dois, vômito em um).
--------------------------------	---	--------------------------------	---	---

Fonte: Dados da pesquisa (2021).

É importante observar a distribuição desses resultados no Quadro 01, estes incluem e se limitam a um objetivo, que é elencar os benefícios da dieta cetogênica no tratamento da epilepsia em crianças. A dieta cetogênica é um tratamento não medicamentoso para a epilepsia refratária, sendo utilizada quando há falta de resposta a dois ou mais antiepilépticos para controle das crises.

Partindo dessa análise Zhu et al., (2016) determinaram o impacto de uma dieta cetogênica no desenvolvimento neurobehavioral quando utilizado para tratar crianças com epilepsia intratável, confirmando a eficácia da DC, bem como a correlação entre as alterações da eletroencefalografia precoce (EEG) no estágio inicial com a eficácia do tratamento, evidenciando que após o tratamento com DC em vários períodos de tempo, os pacientes alcançaram uma redução na frequência das crises convulsivas. A redução das descargas epileptiformes em vigília após 1 mês de tratamento com DC está relacionada à eficácia do tratamento com KD após 3 meses, desta forma a dietoterapia cetogênica costuma estar relacionada à melhora do desenvolvimento neurocomportamental, e o tratamento de longo prazo pode alcançar melhorias mais significativas, portanto o DC é seguro e eficaz no tratamento da epilepsia intratável em crianças. As alterações no EEG inicial estão relacionadas à eficácia clínica até certo ponto.

Wijnen et al., (2017) examinaram a taxa de retenção de longo prazo, resultados clínicos, custo-utilidade e custo-efetividade da Dieta Cetogênica (DC) em comparação com o cuidado usual (CAU) em crianças e adolescentes com epilepsia intratável, onde concluíram que os participantes em DC quando comparados aos participantes em CAU tiveram uma redução de convulsão da linha de base. Em relação aos custos, os indivíduos em CAU extrapolaram os mesmos quando comparados aos pacientes do grupo DC. Durante o acompanhamento de 4 meses, em comparação com o grupo CAU, o grupo DC teve significativamente mais problemas gastrointestinais. Após 16 meses, o grupo DC relatou menos problemas em comparação com o CAU. Além disso, 46,2% do grupo DC relataram uma redução na pior gravidade das crises em comparação com 32% do grupo CAU. Além disso, a DC não levou a um aumento dos efeitos colaterais além de problemas gastrointestinais (após apenas 4 meses de acompanhamento).

No entanto, uma vez que apenas uma diferença mínima no QALY foi encontrada entre o grupo DC e CAU, as razões de custo por QALY resultantes foram inconclusivas. Dados os resultados clínicos positivos de DC em comparação com CAU demonstrados neste estudo, DC ainda pode ser considerada uma terapia potencialmente importante para crianças com epilepsia incurável. No entanto, como não houve diferença na qualidade de vida entre os dois grupos, com um DAP máximo de EUR 50.000 para extra QALY, há apenas 25% de chance de que o DC seja lucrativo. Pesquisas futuras devem se concentrar na relação entre a qualidade de vida e a frequência / gravidade das crises.

Lambrecht et al., (2017) avaliaram a eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica (DC) durante os primeiros 4 meses

em pacientes com epilepsia refratária de 1-18 anos, constatando que muitos pacientes do grupo DC tiveram reduções associadas em seus escores de gravidade de epilepsia, a pontuação dos sintomas gastrointestinais dos pacientes que receberam tratamento para DC foi significativamente maior, enquanto a pontuação total dos efeitos colaterais não aumentou. Dessa forma este estudo fornece evidências de Classe I de que, em comparação com CAU, DC é um tratamento eficaz para crianças e adolescentes com epilepsia refratária. Os efeitos colaterais mais comumente relatados são sintomas gastrointestinais.

Lima et al., (2017) compararam os efeitos da DC clássica com a DC modificada nas subtrações de LDL e HDL, nos marcadores oxidativos, perfil Apolipoproteína, perfil lipídico, além do efeito clínico, onde evidenciaram que a redução de convulsões e medicamentos antiepiléticos foi semelhante entre os grupos. Em comparação com o grupo controle, o aumento nas concentrações de colesterol total (CT) e lipoproteína de baixa densidade no grupo caso foi menor. Não-HDL no grupo caso ainda era significativamente menor do que no grupo controle, enquanto a relação LDL / APOB de o grupo de controle foi maior após 6 meses de DC. Em comparação com o grupo caso, a porcentagem de partículas pequenas de LDL no grupo controle apresentou um aumento maior, de modo que o tamanho do LDL no grupo controle apresentou uma diminuição maior. A incidência de dislipidemia no grupo caso foi reduzida significativamente. As concentrações de ácidos graxos não esterificados (AGNES) e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBAR) não diferiram entre os grupos. Portanto, as mudanças na distribuição de gordura ajudam a melhorar a concentração de marcadores de risco cardiometabólico (CT, pequeno, lipoproteína de baixa densidade e lipoproteína de baixa densidade) e, portanto, têm um efeito cardioprotetor mais forte nos pacientes do grupo caso.

Yan et al., (2018) avaliaram a eficácia e tolerabilidade da dieta cetogênica (DC) em convulsões generalizadas e estado de mal epilético (SE) em pacientes com síndrome de Dravet (SD) evidenciando que os pacientes que continuaram com o DC por pelo menos 3 meses diminuíram as convulsões, assim como alguns não tiveram nenhuma crise e outros tiveram melhoras nas crises. Quanto aos pacientes que interromperam a dieta o DC foi ineficaz, o DC também melhorou a cognição do paciente. No geral, os achados apoiam que a DC é um tratamento eficaz para a DS em termos de tolerabilidade e eficácia. O DC reduz a frequência de convulsões generalizadas em pacientes com medicamentos refratários à DS. Em particular, a KD reduz a frequência de visitas de emergência para pacientes com SD e reduz o risco de danos aos nervos causados por SE. A DC é uma boa opção de tratamento para a epilepsia clinicamente refratária.

Lee et al., (2018) avaliaram a eficácia a longo prazo e tolerabilidade do DC clássica por uma proporção de 2: 1 de gordura para proteína mais carboidratos líquidos, que é inferior às proporções de 3: 1 ou 4: 1 normalmente usadas em DC clássica para epilepsia pediátrica intratável, constatando que houve uma redução nas convulsões nos indivíduos, havendo também conformidade alimentar, quanto as razões para descontinuar o DC detectaram que não houve melhora adicional na frequência de convulsões, liberdade de convulsão alcançada, recusa alimentar, hiperlipidemia e baixa adesão dos pais. Desta forma o DC clássico com uma proporção de 2: 1 mostrou eficácia clínica e tolerabilidade no tratamento da epilepsia pediátrica refratária após seguimento de longo prazo.

Baby et al., (2018) relataram uma experiência de um único centro de terapia de DC em uma coorte de crianças do sul da Índia com epilepsias fármaco-resistentes, identificando que ocorreu atraso no desenvolvimento de algumas crianças, a maioria usou AEDs. Em relação a frequência de crise a maioria relataram que houve uma redução em mais de 50%, outros ficaram completamente livres de crises. Durante o período do estudo, quatro crianças morreram e quatro crianças relataram eventos adversos importantes, exigindo a descontinuação da DC. As principais razões para interromper a DC foram baixa adesão, falta de resposta à dieta e recorrência da epilepsia. Nesse contexto, para crianças com epilepsia resistente a medicamentos, a DC é uma opção segura e eficaz, mesmo na dieta tradicional rica em carboidratos do sul da Índia.

Guzel et al., (2019) investigaram a eficácia, a tolerabilidade e as complicações do DC à base de azeite em crianças epiléticas, onde concluíram que nenhuma das crianças teve uma frequência aumentada de convulsões. As complicações mais

comuns da DP foram hiperlipidemia, deficiência de selênio, constipação, distúrbios do sono, nefrolitíase, hiperuricemia e eventos adversos hepáticos. Isso significa que a DC é uma opção de tratamento eficaz e bem tolerada em pacientes com epilepsia refratária. História de uso de ACTH e constipação durante o tratamento de DC são fatores importantes na eficácia do tratamento de DC.

Pichon et al., (2019) avaliaram a segurança e eficácia da dieta cetogênica em bebês, mantendo uma dieta com leite materno, evidenciando que todos os bebês atingiram e mantiveram efetivamente a cetose. Embora não tenha havido mudança na frequência de convulsões em um bebê, três não tiveram convulsões no primeiro acompanhamento, e a carga de convulsões em quatro crianças foi reduzida em mais de 50%. Portanto, a dieta foi geralmente bem tolerada, embora uma criança necessitasse de internação hospitalar por desidratação e acidose metabólica. Desta forma, a dieta cetogênica pode ser iniciada com segurança e eficácia em bebês, enquanto se continua a mamar com leite materno.

Nesse contexto Malheiros et al., (2019) analisaram o perfil epidemiológico e as características laboratoriais dos candidatos à DC evidenciando que a maioria utilizava três ou mais fármacos antiepilépticos. Alguns pacientes apresentaram colesterol total e triglicérides acima do normal, assim como outros apresentaram valores de vitamina D abaixo do normal. Sendo assim, a escolha da dieta cetogênica em pacientes com epilepsia refratária ao uso de FAEs deve ser individualizada, levando em consideração seus possíveis efeitos colaterais. O monitoramento laboratorial deve ser realizado para minimizar isso. Todos os neurologistas pediátricos e de adultos devem ser capazes de reconhecer pacientes candidatos a DC / DAM e encaminhá-los para centros especializados o mais rápido possível, evitando que a DC / DAM seja oferecida como último recurso terapêutico.

Shiroma et al., (2020) avaliaram o impacto da dieta cetogênica clássica e modificada no crescimento e composição corporal de crianças com epilepsia refratária, constatando que todos os grupos obtiveram boa adesão à dieta e ao controle da epilepsia. Embora as mudanças nos valores antropométricos tenham sido pequenas, não houve mudanças nas categorias de variáveis de peso, altura, IMC e dobras cutâneas em nenhum grupo. Desta forma ambas as intervenções conseguiram uma redução da crise. A modificação do perfil de ácidos graxos aumentou o percentual de massa gorda e diminuiu o percentual de massa magra no grupo DC NSAFA de 5 a 10 anos, sem diferenças em outras variáveis antropométricas.

Gupta et al., (2021) compararam a eficácia da dieta de Atkins modificada (MAD) e do tratamento com baixo índice glicêmico (LGIT) em crianças com epilepsia resistente a medicamentos, constatando que em comparação com o grupo MAD, as crianças que receberam LGIT tiveram uma taxa significativamente maior de redução das crises em 12 semanas, embora o efeito tenha sido pequeno. A dieta foi bem tolerada e a letargia é a reação adversa mais comum em crianças nos grupos MAD e LGIT. Portanto, este estudo de amostra limitada indica que o tratamento livre de crises de 12 semanas de MAD e LGIT para epilepsia resistente é comparável.

Lakshminarayanan et al., (2021) objetivaram provar a eficácia da terapia de baixo índice glicêmico (LGIT), a menos restritiva com efeitos adversos mínimos entre as terapias dietéticas cetogênica, evidenciando a frequência média das crises nos grupos de intervenção e controle não diferiu significativamente após três meses de acompanhamento, mas a mudança na frequência das crises desde o início foi melhor no braço de intervenção. Três pacientes no braço LGIT experimentaram eventos adversos menores (dois em letargia, um em vômito). Em crianças de 2 a 8 anos de idade com epilepsia refratária a medicamentos, a administração de LGIT junto com anticonvulsivantes (ASM) é mais eficaz na redução da frequência de convulsões do que apenas ASM.

4. Considerações Finais

Diante o exposto, torna-se evidente os benefícios existentes sobre o uso da dieta cetogênica em crianças com epilepsia, pois foi perceptível que boa parte dos pacientes tiveram uma excelente resposta ao tratamento, com redução de

crises, e benefícios cognitivos, comportamentais e na qualidade de vida. Foi possível sintetizar que as principais causas para a não continuidade ao tratamento pelos pacientes foi a dificuldade do cuidador ou pais em adaptar a criança a dieta, recusa alimentar, recusa por alimentos gordurosos, além dos efeitos adversos que foram observados nos pacientes estudados, tais como: hipoglicemia, vômitos, diarreia, letargia, distúrbio do sono, retardo no crescimento de estatura, constipação e hiperlipidemia. O presente estudo elucidou que a aplicabilidade da DC em crianças com epilepsia, deve ser realizada de forma individualizada considerando a idade do paciente, a família na qual ele está inserido, a severidade e tipo de epilepsia/síndrome epiléptica, com atenção e monitorização dos possíveis efeitos adversos, sendo considerado como melhor opção terapêutica.

A partir dos aspectos apresentados e discutidos no presente estudo pode-se afirmar que há mais benefícios na dieta cetogênica voltada a epilepsia infantil, do que efeitos adversos, mostrando que se trata de uma importante opção terapêutica para pacientes com epilepsia, principalmente em crianças e adolescentes com epilepsia de difícil controle, que tal afirmações se justificam por meio dos benefícios cognitivos e comportamentais, proporcionando qualidade de vida a longo prazo aos pacientes. Contudo, protocolos de pesquisas que discutam este tema ainda são essenciais para esclarecer o mecanismo de ação da DC para obter aplicações mais seguras da mesma. Por fim, ressalta-se a importância do desenvolvimento de novas pesquisas envolvendo a temática dieta cetogênica e epilepsia tendo em vista que é recorrente em crianças, o que irá contribuir diretamente para a literatura científica sobre o tema apresentado, assim como para pesquisadores e profissionais da área.

Referências

- Associação Brasileira de epilepsia – ABE. (2021) *Dieta cetogênica e epilepsia refrataria*. 08 novembro. 2021. <https://epilepsia-brasil.org.br/dieta-cetogênica-e-epilepsia-refrataria>.
- Azevedo de Lima, P., et al. (2017). Effect of classic ketogenic diet treatment on lipoprotein subfractions in children and adolescents with refractory epilepsy. *Nutrition*, 33, 271-277.
- Baby, N., Vinayan, K. P., Pavithran, N., & Grace Roy, A. (2018). A pragmatic study on efficacy, and long-term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure*, 58, 41–46.
- Brasil, Ministério Da Saúde. Portaria conjunta nº 17, de 21 de junho de (2018). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas epilepsia*.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.047, de 28 de novembro de (2019). Secretaria de ciência, tecnologia, inovação e insumos estratégicos em saúde. Departamento de assistência farmacêutica e insumos estratégicos. *Relação nacional de medicamentos essenciais*: Rename, 2020.
- Caraballo, R., & chacón, S. (2019). Epilepsia: impacto en el niño y la familia. In: Caraballo, R. Epilepsia en la escuela. *Buenos Aires: Journal*, 55-66.
- Dalkilic, E. B. (2017). Neurostimulation devices used in treatment of epilepsy. *Current treatment options in neurology*, 19(2), 7.
- de Carvalho, L. A. N., et al. (2021). Revisão sistemática sobre os efeitos do canabidiol na epilepsia infantil. *Brazilian Journal of Development*, 7(6), 63347-63361.
- Dos Santos, D. K., et al. (2019). Utilização da dieta cetogênica como estratégia para o manejo de pacientes com epilepsia refratária: uma revisão da literatura. *International Journal of Health Management Review*, 5(1).
- Fisher, R. S., et al. (2017). Classificação operacional dos tipos de crises epilépticas pela International League Against Epilepsy: documento da posição da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia. *ILAE. Epilepsia*, 58(4):522-530.
- Gallucci Neto, J., & Marchetti, R. L., (2005). Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. *Revista brasileira de psiquiatria*, 27(4), 323–328.
- Gupta, S., Dabla, S., & Kaushik, J. S. (2021). Dieta de Atkins modificada vs Baixo Tratamento de Índice Glicêmico para Epilepsia Resistente a Medicamentos em Crianças: Um Rótulo Aberto, Ensaio Controlado Randomizado. *Pediatrics indiana*, 58(9), 815-819.
- Guzel, O., et al., (2019). 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: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 23(1), 143–151.
- Heo, G., Kim, S. H., & Chang, M. J. (2017). Effect of ketogenic diet and other dietary therapies on anti-epileptic drug concentrations in patients with epilepsy. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 42(6), 758–764.
- Kayyali, H. R., Luniova, A., & Abdelmoity, A. (2016). Ketogenic Diet Decreases Emergency Room Visits and Hospitalizations Related to Epilepsy. *Epilepsy research and treatment*, 2016, 5873208.
- Kossoff, E. H., & Wang, H. S. (2013). Dietary therapies for epilepsy. *Biomedical journal*, 36(1), 2–8.

- Liu, G., Slater, N., & Perkins, A. (2017). Epilepsy: Treatment Options. *American family physician*, 96(2), 87–96.
- Lambrechts, D. A. J. E., et al. (2017). A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 135(2), 231-239.
- Lima-Masuda, P. A. D. (2017). Dieta cetogênica clássica e modificada: risco cardiometabólico e potencial terapêutico em pacientes pediátricos com epilepsia refratária (*Tese*). Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil.
- Lakshminarayanan, K., et al., (2021). Eficácia da terapia dietética de baixo índice glicêmico (ILIC) em crianças de 2 a 8 anos com epilepsia resistente a medicamentos: Um ensaio controlado randomizado. *Pesquisa de epilepsia*, 171, 106574.
- Lee, H. F., et al., (2018). Use of cooking oils in a 2:1 ratio classical ketogenic diet for intractable pediatric epilepsy: Long-term effectiveness and tolerability. *Epilepsy research*, 147, 75–79.
- Le Pichon, J. B., et al., (2019). Initiating the ketogenic diet in infants with treatment refractory epilepsy while maintaining a breast milk diet. *Seizure*, 69, 41–43.
- Malheiros, M. F., Queiroz, E. L., & Costa, M. E. A. (2019). Perfil epidemiológico e características laboratoriais em crianças e adolescentes com epilepsia refratária candidatos a dieta cetogênica/Atkins modificada atendidos no Ambulatório de Dieta Cetogênica do IMIP. (*Trabalho de Conclusão de Curso*). Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS, Instituto de medicina integral Prof. Fernando Figueira – IMIP. Recife, Brasil.
- Prezioso, G., Carlone, G., Zaccara, G., & Verrotti, A. (2018). Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: a systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 137(1), 4-11.
- Sampaio, L. P. B. (2016). Dieta cetogênica no tratamento da epilepsia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 74(10), 842-848.
- Scheffer, I. E., et al. (2017). Classificação das epilepsias da ILAE: Relatório da Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE. *Epilepsia*, 58(4), 512-21.
- Shiroma, J. H. (2020). Impacto dos ácidos graxos dietéticos no crescimento e composição corporal de crianças com epilepsia refratária em tratamento com dieta cetogênica (*Doctoral dissertation*, Universidade de São Paulo).
- Scarton, J., et al., (2020). Mortalidade materna: causas e estratégias de prevenção. *Research, Society and Development*, 9(5), e67953081.
- West, S., et al. (2015). Surgery for epilepsy. *Cochrane database of systematic reviews*, (6).
- Winesett, S. P., Bessone, S. K., & Kossoff, E. H. (2015). The ketogenic diet in pharmacoresistant childhood epilepsy. *Expert review of neurotherapeutics*, 15(6), 621–628.
- Wijnen, B., et al., (2017). Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy. *Epilepsy research*, 132, 91–99.
- Yan, N., et al., (2018). Estudo prospectivo da eficácia de uma dieta cetogênica em 20 pacientes com síndrome de Dravet. *Apreensão*, 60, 144-148.
- Zamani, G. R., et al., (2016). The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures. *Acta Neurol Belg*. 116(4), 529-534.
- Zhu, D., et al., (2016). Efeitos da dieta cetogênica no desenvolvimento neuroabportavioal de crianças com epilepsia intratável: Um estudo prospectivo. *Epilepsia & comportamento: E&B*, 55, 87-91.