

## **Dieta cetogênica na Síndrome de Dravet: Tolerabilidade e principais benefícios nas crianças**

**Ketogenic diet in Dravet Syndrome: Tolerability and main benefits in children**

**Dieta cetogênica en el síndrome de Dravet: Tolerabilidad y principales beneficios en los niños**

Recebido: 29/09/2024 | Revisado: 15/10/2024 | Aceitado: 17/10/2024 | Publicado: 22/10/2024

### **Bruna Mafra de Mendonça Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4788-3632>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [bruunamafra@hotmail.com](mailto:bruunamafra@hotmail.com)

### **Flávia Castro Pinto do Rêgo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0029-6262>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [flaviacastrorego@gmail.com](mailto:flaviacastrorego@gmail.com)

### **Laura Júlia Siqueira Limongi**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4117-3958>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [laura.siqueira00@gmail.com](mailto:laura.siqueira00@gmail.com)

### **Leticia Magalhães Pedrosa Capitol**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6460-700X>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [leticapitol@gmail.com](mailto:leticapitol@gmail.com)

### **Luciana Jordão Brito**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2620-3597>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [lucianajordaob@gmail.com](mailto:lucianajordaob@gmail.com)

### **Maria Alice de Oliveira Martins**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2307-0710>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [mariaalicemartins@hotmail.com](mailto:mariaalicemartins@hotmail.com)

### **Wagner Gonçalves Horta**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-8656>  
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil  
E-mail: [wagner.horta@unicap.br](mailto:wagner.horta@unicap.br)

### **Resumo**

A síndrome de Dravet é uma encefalopatia epiléptica grave, que se manifesta na primeira infância e é caracterizada por convulsões hemiclônicas ou tônico-clônicas. Uma das opções de tratamento não farmacológico para essa condição é a dieta cetogênica, que visa induzir a cetose no corpo. Esta dieta é amplamente reconhecida como uma terapia complementar no manejo de pacientes com epilepsia resistente aos medicamentos convencionais. O presente trabalho teve como objetivo avaliar o papel terapêutico da dieta cetogênica em pacientes com síndrome de Dravet, com foco em sua eficácia como terapia adjuvante, a tolerabilidade à dieta e os principais efeitos adversos relatados. Para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico na base de dados PubMed, por meio de uma revisão sistemática da literatura, analisando publicações entre os anos de 2014 e 2024, em português e inglês. Com base nos dados analisados, o uso da dieta cetogênica mostrou-se uma abordagem promissora para o tratamento de crianças com síndrome de Dravet, demonstrando eficácia na redução da frequência das crises convulsivas, com efeitos adversos considerados aceitáveis e boa tolerabilidade.

**Palavras-chave:** Epilepsias mioclônicas; Dieta cetogênica; Crianças.

### **Abstract**

Dravet syndrome is a severe epileptic encephalopathy that manifests in early childhood and is characterized by hemiclonic or tonic-clonic seizures. One of the non-pharmacological treatment options for this condition is the ketogenic diet, which aims to induce ketosis in the body. This diet is widely recognized as a complementary therapy in the management of patients with epilepsy that is resistant to conventional medications. The present study aimed to evaluate the therapeutic role of the ketogenic diet in patients with Dravet syndrome, focusing on its efficacy as an adjunct therapy, diet tolerability, and the main reported adverse effects. For this, a bibliographic search was conducted in the PubMed database through a systematic literature review, analyzing publications from 2014 to 2024 in

Portuguese and English. Based on the analyzed data, the use of the ketogenic diet proved to be a promising approach for the treatment of children with Dravet syndrome, demonstrating efficacy in reducing seizure frequency, with adverse effects considered acceptable and good tolerability.

**Keywords:** Myoclonics epilepsies; Ketogenic diet; Children.

### Resumen

El síndrome de Dravet es una encefalopatía epiléptica grave que se manifiesta en la primera infancia y se caracteriza por convulsiones hemiclónicas o tónico-clónicas. Una de las opciones de tratamiento no farmacológico para esta condición es la dieta cetogénica, que tiene como objetivo inducir la cetosis en el cuerpo. Esta dieta está ampliamente reconocida como una terapia complementaria en el manejo de pacientes con epilepsia resistente a los medicamentos convencionales. El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar el papel terapéutico de la dieta cetogénica en pacientes con síndrome de Dravet, centrándose en su eficacia como terapia adyuvante, la tolerabilidad a la dieta y los principales efectos adversos reportados. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed mediante una revisión sistemática de la literatura, analizando publicaciones entre los años 2014 y 2024, en portugués e inglés. Según los datos analizados, el uso de la dieta cetogénica demostró ser un enfoque prometedor para el tratamiento de niños con síndrome de Dravet, mostrando eficacia en la reducción de la frecuencia de las crisis convulsivas, con efectos adversos considerados aceptables y buena tolerabilidad.

**Palabras clave:** Epilepsias mioclónicas; Dieta cetogénica; Niños.

## 1. Introdução

A Síndrome de Dravet (SD) é uma encefalopatia epiléptica da primeira infância, que está associada a manifestações convulsivas graves, recorrentes e intratáveis, além de desencadear repercussões cognitivas, deficiências motoras e alterações comportamentais (Anwar et al., 2019).

Ao analisar a fisiopatologia da doença, é evidenciado seu caráter genético que se relaciona com a mutação do gene SCN1A, marcado por deleções e inserções que possuem a capacidade de interferir no gene e suprimir a mensagem que é disseminada pelo córtex cerebral. Diante da inibição supracitada, há um desequilíbrio entre a excitação e inibição neuronal, desencadeando uma superexcitação, com o desenvolvimento de crises convulsivas (Knupp & Wirell, 2018).

Quanto ao início do quadro clínico associado, a maioria das crianças portadoras da SD apresentam sintomas ainda no primeiro ano de vida, associados a fatores precipitantes de episódios convulsivos, ao exemplo de quadros de hipertermia, como em casos de manifestações febris - característico da síndrome - e também associado à banhos quentes e exercícios físicos (Zimeng et al., 2022).

Ainda no tocante a sintomatologia, grande parte dos pacientes com síndrome de Dravet apresentam convulsões longas, com caráter hemiclônico ou tônico-clônicas, seguido do aparecimento gradual de outras manifestações convulsivas, como de ausência atípicas, mioclônicas e focais. Ao longo do tempo, as convulsões se tornam menos presentes e com menor gravidade, porém, apesar disso, as tônico-clônicas generalizadas se mantêm e estão associadas a outras comorbidades, ao exemplo de atraso no neurodesenvolvimento, déficits motores e alteração de sono, que tem como consequência uma baixa qualidade de vida, com repercussões negativas a curto e longo prazo (Scheffer et al., 2019).

O tratamento dos pacientes com SD deve ter início durante a suspeição, antes da confirmação genética. Este objetiva a redução da frequência e da duração das convulsões, haja vista a impossibilidade da erradicação absoluta das crises convulsivas. O êxito dos objetivos terapêuticos propicia uma diminuição de comorbidades nos pacientes portadores da SD, como comprometimento cognitivo e comportamental, lesões associadas às convulsões e morte súbita inexplicável na epilepsia (SUDEP) (Wirrel, 2016).

Dentre as modalidades terapêuticas de primeira linha, há o ácido valproico, que apresenta baixa taxa de resposta (redução das crises convulsivas inferior a 50%) e diversos efeitos adversos graves (hepatotoxicidade, hiperamonemia, pancreatite e trombocitopenia), bem como o clobazam, que também apresenta baixa taxa de resposta. Ambos os medicamentos de primeira linha não possuem eficácia comprovada e fornecem um controle subótimo das crises convulsivas quando utilizados

isoladamente. Geralmente há necessidade de adoção de terapêuticas de segunda linha para o melhor manejo da SD. (Wirrel, 2016).

As melhores opções do tratamento de segunda linha são o estiripentol, o topiramato e a dieta cetogênica. Essas terapias, mesmo em associação aos medicamentos de primeira linha, apresentam um controle deficiente das crises convulsivas. O uso associado do estiripentol aos medicamentos de primeira linha obteve bons resultados, sendo aprovado pela Health Canada e apresentando redução superior a 50% na frequência de convulsões na população pediátrica a partir dos 6 meses de idade.

A dieta cetogênica (DC) é um tratamento complementar reconhecido para manejo de pacientes com epilepsia não responsivo à terapêutica medicamentosa, sendo utilizada especialmente em crianças de forma tradicional ou modificada, apresentando uma redução dos episódios convulsivos superior a 50%. (Wirrel, 2016; Mahesan, 2024; Wells et al., 2020).

O uso da DC como modalidade terapêutica para o tratamento da epilepsia surgiu em 1920 quando o Dr. Russel Wilder teorizou que a cetonemia, anteriormente induzida pela fome em estudos primários, poderia ser produzida através de uma dieta baixa em carboidratos, com intuito de obter benefícios terapêuticos das crises convulsivas, especialmente na faixa etária pediátrica. (Sampaio, 2016).

O princípio da DC consiste na ingestão de 1 grama de proteína por quilo de peso corporal, 10 a 15 gramas de carboidrato por dia e o resto da participação energética de gordura, objetivando a indução da cetose, ou seja, o aumento da produção de corpos cetônicos (beta-hidroxibutirato), acetoacetato e acetona) a partir do aumento da oxidação de ácidos graxos. Dessa forma, a principal fonte energética corpórea passa a ser os corpos cetônicos, produzidos a partir da gordura, em detrimento da glicose, proveniente dos carboidratos. (McGaugh, 2022).

Com base nisso, a dieta cetogênica, a partir da mediação por corpos cetônicos, consegue estabelecer um melhor controle das crises convulsivas e a prevenção de danos neurológicos secundários, prevenindo danos agudos ao sistema nervoso e promovendo a diminuição da taxa de mortalidade, danos e disfunções neuronais. (Dynka, 2022).

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo avaliar o papel da dieta cetogênica em crianças portadoras da síndrome de Dravet, de modo a identificar sua eficácia terapêutica, tolerabilidade e principais efeitos adversos associados a sua implementação.

## 2. Metodologia

O presente trabalho se trata de uma Revisão Sistemática, que objetiva reunir evidências empíricas para responder aos questionamentos de uma pesquisa, através de métodos explícitos e sistemáticos, e com base nesses constituir conclusões sobre a temática. (Donato & Donato, 2019).

Para elaboração do trabalho, à princípio, foram estabelecidos o tema e a pergunta norteadora, sendo esta “Quais os benefícios da dieta cetogênica em crianças portadoras da síndrome de Dravet?” para construção da pesquisa. Posteriormente, foram elaborados o objetivo geral e os objetivos específicos. Embasados nesses objetivos, foi realizada uma análise de uma série de artigos em bases de dados e determinados os critérios de inclusão e exclusão dos artigos selecionados, ademais também foi feita uma análise crítica dos estudos abrangidos no trabalho. Por último, foram realizadas a discussão e a interpretação dos resultados encontrados, e a apresentação da revisão com síntese dos estudos selecionados.

A pesquisa foi realizada na base de dados U.S National Library of Medicine (PubMed). Foram utilizadas como palavras-chave (“Dravet Syndrome”) AND (“ketogenic diet”) AND (“children”).

Quanto aos critérios de inclusão, foram selecionados artigos em português e inglês, publicados entre os anos de 2014 e 2024, que continham pessoas portadoras da síndrome de Dravet que já haviam sido expostas a dieta cetogênica.

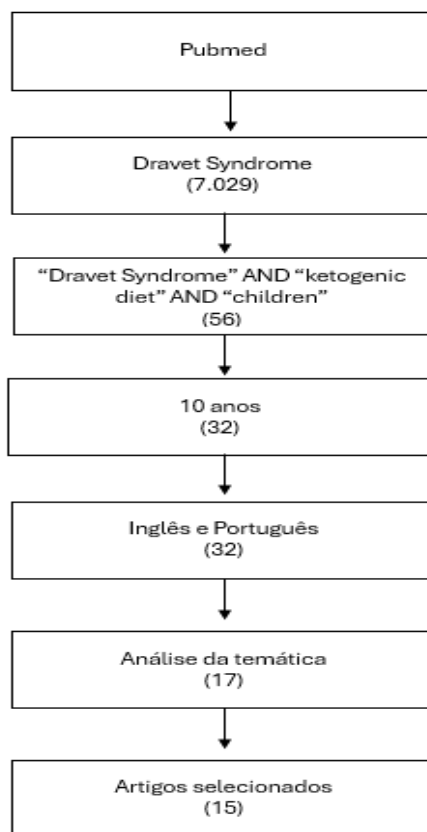
Estabelecidos tais critérios, foram excluídos da pesquisa artigos que não possuíam temática associada ao objetivo do presente estudo, ao exemplo de trabalhos com enfoque em outras terapias de segunda linha ou em outras causas de crises convulsivas.

Para avaliação metodológica dos artigos utilizados nesta Revisão Sistemática, foi utilizado o sistema de classificação de nível de evidência científica, abrangendo cinco níveis de evidência nas ciências médicas: (I) metanálises, (II) revisões sistemáticas, (III) ensaios clínicos randomizados, (IV) coorte/caso-controle e (V) estudo transversal/relato de caso.

### 3. Resultados

Uma vez aplicada a metodologia supracitada, os resultados encontrados foram dispostos em um fluxograma demonstrado na Figura 1, que evidencia o processo de filtragem dos artigos do Pubmed, iniciando com a busca da palavra-chave “Dravet Syndrome”, sendo encontrados 7.029 artigos. Na sequência, foram aplicados mais filtros, ao exemplo de “ketogenic diet” AND “children” associados a primeira palavra-chave utilizada, sendo encontrados 56 artigos. Diante dos artigos em questão, foram colocados novos filtros visando atender o critério de ano de publicação (10 anos) e que atendessem o critério de idioma (inglês e português). Definidos tais critérios, restaram 32 artigos que foram avaliados acerca da temática pretendida, de modo a selecionar 17 artigos sobre o tema e, posteriormente, feita a seleção de 15 artigos que serão discutidos na sequência. A seguir, será demonstrado o fluxograma que orientou a seleção dos artigos da amostra final (Figura 1), além de uma relação analítica que descreve as principais informações dos artigos selecionados (Quadro 1).

**Figura 1** - Fluxograma de demonstração da amostra final.



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

**Quadro 1** - Descrição sintetizada e classificação de cada estudo que compôs a revisão, segundo pirâmide de nível de evidência nas ciências médicas.

Autor, ano	País do estudo	Classificação do artigo	Objetivo	Principais achados	Nível de evidência
Anwar et al., 2019	Mundial	Revisão de literatura narrativa	Fazer estudo geral da SD, avaliando aspectos como sua epidemiologia, etiologia, apresentação clínica e terapêuticas.	A SD é uma encefalopatia epiléptica multirresistente que tem como primeira linha de tratamento terapias medicamentosas e segunda linha a DC e a terapia com canabinoides. Como terceira linha, existem terapêuticas cirúrgicas.	V
Dressler et al., 2015	Itália	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar a eficácia e a tolerabilidade da DC em comparação com vários regimes padrão de medicamentos antiepilépticos em pacientes com SD.	A DC foi eficaz na redução da frequência das crises em pacientes com SD e que a tolerabilidade da dieta foi, em geral, boa. A comparação com os regimes de medicamentos antiepilépticos padrão mostrou que a dieta pode ser uma alternativa valiosa, especialmente em casos resistentes ao tratamento convencional.	IV
Kim et al., 2017	Itália	Estudo de coorte prospectivo	Avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com baixo índice glicêmico em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos em comparação com a DC.	O tratamento com baixo índice glicêmico foi associado a uma redução na frequência das crises em pacientes com epilepsia resistente, inclusive a SD. Além disso, o tratamento mostrou ser geralmente bem tolerado, sugerindo que pode ser uma alternativa viável, em comparação a DC.	IV
Kortas et al., 2020	Itália	Estudo de caso	Avaliar a precisão do monitoramento de glicose por flash em um paciente específico com SD que estava seguindo uma dieta cetogênica.	O monitoramento de glicose por flash apresenta variações em sua precisão, especialmente em pacientes que seguem uma DC, onde os níveis de glicose podem flutuar mais. Os resultados indicam que, embora essa tecnologia possa ser útil na gestão de pacientes com SD, é importante interpretá-la com cautela para garantir um controle adequado dos níveis glicêmicos.	IV
Liu et al., 2019	China	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar a eficácia da dieta cetogênica na diminuição de crises em crianças com SD e o seu efeito no desenvolvimento neuropsicológico destas.	A dieta cetogênica pode reduzir o número de convulsões nos pacientes com SD mas não auxiliou na melhor do desenvolvimento neuropsicológico desses.	IV
Mahesan et al., 2020	Índia	Revisão sistemática	Analisar as novas modalidades de tratamento para DS.	A dieta cetogênica e a estimulação do nervo vago são modalidades não farmacológicas que mostraram respostas eficazes no tratamento da epilepsia do paciente com SD.	II
Miller & Sotero de Menezes, 2022	Mundial	Revisão de literatura narrativa	Realizar análise dos distúrbios convulsivos relacionados ao gene SCN1A.	A dieta cetogênica foi capaz de reduzir em 50% das crises convulsivas de 62,5% dos pacientes que a fizeram por 6 meses, além de melhorar o desenvolvimento neurológico dessas crianças.	V

Pasca et al., 2016	Itália	Revisão sistemática	Analisar a eficácia e a segurança da dieta cetogênica, destacando sua importância no tratamento da epilepsia resistente a medicamentos e em outras condições neurológicas.	A DC demonstrou eficácia em grandes séries de casos, com boa adesão e controle de efeitos colaterais, de modo que a indicação dessa modalidade, especialmente em síndromes epiléticas como espasmos infantis, SD e estado de mal epilético refratário estão em expansão. A DC tende a ser mais eficaz quando adaptada às necessidades individuais dos pacientes, contudo, ainda não é considerada um padrão de cuidado na Itália e sua disponibilidade varia amplamente.	II
Tian et al., 2019	China	Estudo de coorte prospectivo	Avaliar a eficácia e a segurança da DC em pacientes com SD.	A DC trouxe resultados positivos para muitos pacientes, como a melhoria cognitiva, redução da frequência das convulsões, diminuição das descargas epiléticas e melhoria no ritmo de fundo no EEG.	IV
Wang et al., 2020	China	Metanálise	Resumir os resultados de estudos publicados relevantes para identificar a eficácia de uma DC em pacientes com SD e sua conformidade com ela, além de fornecer informações úteis para a prática clínica.	A metanálise revelou que 63%, 60% e 47% dos pacientes de resposta alcançaram $\geq 50\%$ de redução de convulsões nos meses 3, 6 e 12, respectivamente. A taxa de retenção agrupada da dieta cetogênica no mês 6 e no mês 12 foi de 78% e 49%, respectivamente.	I
Wilmshurst et al., 2015	Mundial	Estudo transversal	Resumir e analisar dados obtidos mundialmente através de questionários para compreender as práticas comuns e das variações regionais nas intervenções de tratamento para lactentes com epilepsia.	A pesquisa indicou que a maioria das regiões adotava práticas semelhantes para intervenções de primeira linha, com exceção da América do Norte, onde houve uma maior prescrição de levetiracetam. A dieta cetogênica é considerada uma opção viável na maioria dos contextos, sendo geralmente utilizada apenas após as crises serem avaliadas como refratárias ao tratamento.	V
Wirreall, 2016	EUA	Revisão de literatura narrativa	Avaliar e discutir os diversos tipos de tratamento para SD.	A DC é uma terapia bem reconhecida para epilepsia medicamente intratável e vários estudos demonstraram a sua eficácia, mas uma minoria dos pacientes zerou as convulsões, podendo ser considerada uma opção de tratamento de segunda linha.	V
Wu et al., 2018	China	Estudo de coorte prospectivo	Avaliar o impacto clínico da DC em crianças com encefalopatia epilética resistente aos medicamentos.	A DC está relacionada com a redução das descargas epileptiformes, melhora da função cognitiva da linguagem e da função motora. Todos os pacientes toleram as reações adversas.	IV
Yu et al., 2023	China	Estudo de coorte retrospectivo e multicêntrico	Analisar segurança e eficácia da DC na abordagem da SD.	A DC é eficaz e segura para o tratamento da SD, tendo melhorado o comportamento cognitivo dos pacientes que fizeram uso desta, devendo ser usada como terapêutica de primeira linha.	IV

Yan et al., 2018	China	Estudo de coorte prospectivo	Avaliar a eficácia e tolerabilidade da DC em convulsões generalizadas e status epilético em pacientes com SD.	A maioria dos pacientes tiveram melhoria das convulsões generalizadas e outros tipos de convulsões, além de terem melhora cognitiva.	IV
------------------	-------	------------------------------	---	--	----

Legenda: DC: dieta cetogênica; SD: síndrome de Dravet; EEG: eletroencefalografia. Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

#### 4. Discussão

As modalidades de tratamento da Síndrome de Dravet têm evoluído nos últimos anos. As dietas cetogênicas (DC), ricas em gordura e pobres em carboidratos, estão sendo utilizadas para reduzir a frequência de convulsões em pessoas com epilepsia, como os portadores da Síndrome de Dravet. Uma revisão Cochrane de 13 ensaios clínicos randomizados mostrou uma redução das convulsões em crianças que seguiram a DC de até 80%, em comparação à terapia padrão isolada, em casos de epilepsia resistente a medicamentos (Martin-McGill et al., 2020, *apud* Mahesan et al., 2024).

Do mesmo modo, outro estudo, realizado com 20 crianças portadoras da SD que seguiram a dieta cetogênica por pelo menos um ano, mostrou que até 77% do grupo alcançou mais de 75% de redução das convulsões, e quase 15% tornaram-se livres das crises. Não foram encontradas diferenças no controle das convulsões quando comparados fatores como idade, sexo ou tipo de convulsão (Caraballo et al., 2024, *apud* Mahasen et al., 2024). Apesar do pequeno número de participantes, os resultados são promissores, com melhoria da qualidade de vida dessas crianças.

O mecanismo de ação da DC ainda não é bem compreendido, mas sabe-se que o aumento dos corpos cetônicos mantém o ácido gama-aminobutírico (GABA) em um nível mais alto, afetando algumas vias bioquímicas essenciais, isto é, atuam influenciando a função do sistema nervoso central, o que pode explicar seu efeito benéfico no controle de convulsões e problemas de comportamento de pacientes com a Síndrome de Dravet. Um estudo que analisou retrospectivamente 60 crianças com a síndrome, afirma que a eficácia da dieta nelas não se relacionou com a idade de início da convulsão, a idade inicial do tratamento com a dieta cetogênica, a mutação SCN1A e o número de medicamentos em conjunto (Tian et al., 2019).

Com relação a crianças com encefalopatia epilética resistentes a medicamentos, que são tratadas com dois ou mais medicamentos e que ainda possuem convulsões frequentes, Wu et al. (2018) demonstrou que a dieta cetogênica pode reduzir a frequência de descarga epilética interictal e melhorar o ritmo de fundo do EEG, a cognição, o progresso de linguagem e o desenvolvimento motor. Assim, trazendo mais qualidade de vida para os pacientes. Por outro lado, as crianças relataram alguns efeitos adversos, como: sintomas digestivos, hipoglicemia assintomática e aumento do sono no início da dieta, mas elas foram medicadas com sintomáticos e tiveram essas reações diminuídas, não afetando o tratamento com DC.

De modo similar, na supracitada pesquisa realizada por Martin-McGill et al. (2020), citada por Mahesan (2024), observou-se que os principais efeitos adversos da DC incluem diarreia, vômito, náuseas, constipação e dislipidemia. Esses sintomas frequentemente levam à desistência do tratamento a longo prazo, além de exigirem uma adaptação alimentar por parte de toda a família. Já Anwar et al. (2019) aponta que além dos sintomas intestinais e estomacais, merece destaque também o efeito colateral da alteração de humor, que pode ocorrer após a troca do metabolismo de carboidrato para corpos cetônicos.

Ainda no tocante à pesquisa de Wu et al. (2018), foi observado que, também incluindo os pacientes portadores da Síndrome de Dravet, a eficácia da dieta aumentava proporcionalmente ao tempo em que ela era utilizada. No entanto, em contrapartida, outro estudo mostra que a eficácia da dieta cetogênica diminuiu com o prolongamento do tempo de tratamento e isso pode estar relacionado à perda de adesão, pois é difícil manter altos níveis corporais de cetona se a dieta for ajustada e presumiu-se, também, que a mudança estrutural das subunidades do canal de sódio poderia desempenhar um papel de tolerância nesses pacientes, como ocorre em alguns medicamentos anticonvulsivos (Wan et al, 2020).



Por ter a concepção que poucos medicamentos antiepiléticos são eficazes para Síndrome de Dravet e que muitos pacientes não possuem o acesso necessário, Yan et al. (2018) afirma que estratégias terapêuticas que podem reduzir as convulsões em pacientes são extremamente necessárias. Em seu estudo, que teve ênfase em convulsões generalizadas, 20 crianças portadoras da síndrome foram iniciadas na dieta com proporção cetogênica de 4 gramas de gordura para 1 grama de carboidrato/proteína e foram acompanhadas durante 6 meses. Nos 3 primeiros meses, a frequência de convulsões generalizadas reduziu mais de 50% em 17 dos pacientes e, após 6 meses, mais da metade dos pacientes apresentaram melhora em outros tipos de convulsões e 4 pacientes atingiram um status livre de convulsões.

Noutra visão, a metanálise de Wang et al. (2020) propôs que o tratamento com DC para epilepsia não fosse apenas uma terapia complementar, mas que deveria ser considerada como primeiro e não apenas como o último recurso e deveria ser instituída precocemente nos pacientes, pois a eficácia antiepiléptica não é menor do que a de medicamentos anticonvulsivos se forem comparados como primeira linha. Além disso, foi analisado que a dieta cetogênica é segura e pode reduzir a quantidade de medicamentos utilizados.

Apoiando essa linha, Yu et al. (2023) após um estudo de coorte retrospectivo e multicêntrico, realizado em 14 centros de saúde na China, infere que a referida dieta é segura, efetiva e deve ser usada de forma precoce nos pacientes com SD. Neste estudo, a dieta foi implementada tanto como primeira escolha para alguns poucos pacientes, como após a falha medicamentosa para a maioria deles. Em 1 mês de dieta, foi observada uma taxa livre de convulsões de 14%, em três meses essa taxa subiu para 32,5%, em 6 meses a taxa ficou em 30,7% e em 12 meses teve queda para 19,3%, associada, possivelmente com uma diminuição da rigidez e do cumprimento da dieta pelos pacientes, em razão da dificuldade natural desta e também dos possíveis efeitos colaterais já citados, ainda que estes ocorram com baixa incidência.

Corroborando com a indicação da dieta cetogênica para redução da frequência das convulsões, em outros estudos foi possível verificar uma redução de 50% das convulsões em 62,5% dos pacientes com SD que mantiveram a mudança alimentar por pelo menos 6 meses. Neste estudo, foi possível ainda se constatar que a dieta tem bons efeitos também em relação ao desenvolvimento neurológico desses pacientes (Dressler et al., 2010, *apud* Miller & Sotero de Menezes, 2022).

De modo diverso, autores como Wirrell (2016) e Anwar et al. (2019) apontam a terapêutica como segunda linha do tratamento, após a não eficácia da primeira linha medicamentosa, com ácido valpróico e clobazam. Neste sentido, o segundo autor aponta que para crianças menores que 2 anos, a dieta cetogênica deve ser a indicada, no entanto, para aquelas entre 2 e 12 anos, deve ser aplicada a dieta de Atkins tradicional ou modificada, e para aqueles maiores que 12 anos, a dieta de Atkins modificada.

Também diferente do encontrado por Yu, Liu et al. (2019), após realizar estudo retrospectivo envolvendo 26 crianças na China, constatou que a dieta cetogênica não apresentou uma capacidade de melhorar o desenvolvimento neuropsicológico dos pacientes com SD quando comparada àqueles com dieta habitual.

Paralelamente, Wilmshurst et al. (2015) realizou um exame de dados obtidos a partir de questionários realizados, entre novembro de 2012 e março de 2013, em todos os continentes, com os idiomas em inglês, árabe, chinês, japonês, francês, espanhol e russo, com contribuições do comitê da força-tarefa sobre crises infantis e dos executivos da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE). A análise concluiu que a dieta cetogênica foi considerada como opção viável, geralmente somente após as crises serem consideradas refratárias ao tratamento, principalmente com a inexistência de um foco cirúrgico claro. Outrossim, verificou-se que a dieta em estudo foi para lactentes foi mais frequentemente recomendada nas regiões com recursos, como América do Norte e Oceania, ao passo que 7% dos entrevistados não tinham acesso à dieta cetogênica, enquanto que 28% expressaram não ter experiência com a dieta.

Pasca et al (2016) concluiu que a dieta cetogênica se apresenta como um tratamento não farmacológico estabelecido e com eficácia utilizada nos casos de epilepsia resistente a medicamentos. Especialmente na síndrome de Dravet, de acordo com



o estudo realizado, deve ser considerada precocemente no percurso terapêutico a introdução da referida dieta, a qual possui, cada vez mais, evidências de sua segurança e eficácia. Em contrapartida, concorda que a conectividade ineficiente e a proposta limitada da dieta cetogênica restringem a disponibilidade ideal dessa opção terapêutica.

A partir do relato de caso de uma menina de três anos com epilepsia mioclônica severa da infância, síndrome de Dravet, em dieta cetogênica e com concentrações de glicose controladas em monitoramento contínuo. Nesse sentido, Kortas et al (2020) inferiu que há um risco de hipoglicemia em pacientes com síndrome de Dravet em dieta cetogênica, de modo que a detecção prévia de baixas concentrações de glicose pode refletir numa melhor performance cognitiva e redução das convulsões mediadas pela hipoglicemia.

Com efeito, Dressler et al (2014) realizou um estudo retrospectivo com 32 crianças, sendo 19 do sexo masculino, com síndrome de Dravet confirmada geneticamente, tratadas entre os anos de 1999 a 2014, com acompanhamento médio de 6,89 anos  $\pm$  5,93 (mín. 0,15 – máx. 17,80) e a idade no último acompanhamento foi de média 10,60  $\pm$  6,28 anos (mín. 0,96 – máx. 21,04). Nesse sentido, foi verificado que a resposta à dieta cetogênica foi de 70% aos 3 meses e 60% aos 12 meses e que nenhum súbito epilético ocorreu enquanto os pacientes se alimentavam da dieta prescrita, ao passo que as frequências de convulsões mioclônicas e generalizadas prolongadas foram reduzidas. Além disso, nesse estudo não foi observado efeito colateral significativo que determinasse a interrupção da dieta em análise, não obstante tivesse um maior quantitativo de falta de adesão ligado à crianças mais velhas quando comparado com bebês alimentados com fórmula cetogênica líquida.

Ainda no tocante à pesquisa realizada por Dressler, A. *et al* (2014), esta constatou que a dieta cetogênica não se apresentou substancialmente inferior ao tratamento medicamentoso da combinação de Stiripentol + Valproato + Clobazam, 89%, Brometos (78%), Valproato isolado (48%), Topiramato (35%) e ENV (37%), sendo significativamente mais eficaz que Levetiracetam (30%;  $p=0,037$ , Qui-quadrado de Pearson). Assim, o estudo concluiu pela eficácia do tratamento e, levando em consideração os reflexos positivos de boa tolerabilidade, diminuição de convulsões súbitas e boa aceitação da dieta cetogênica de fórmula, essa deve ser considerada como uma opção ao tratamento precoce em bebês com síndrome de Dravet.

Em contrapartida, Kim et al. (2017) elaborou um estudo para avaliar a eficácia e tolerabilidade da dieta com índice glicêmico baixo como uma opção terapêutica dietética desenvolvida para epilepsia, a qual se mostra com menor restrição em comparação à dieta cetogênica. A partir disso, foi realizado um estudo com 36 pacientes, dos quais quatorze eram do sexo feminino, de março de 2014 a fevereiro de 2015, com diagnóstico dentre os quais síndrome de Dravet representava 14%. Após três meses do seguimento da dieta, 20 pacientes apresentaram redução de 50% ou mais na frequência das convulsões, mantida por 19 pacientes por 1 ano.

Desse montante, dois pacientes, que possuíam síndrome de Dravet e epilepsia generalizada, não apresentaram mais convulsões por 1 ano após 3 meses de dieta com índice glicêmico baixo. Apenas três (8%) pacientes interromperam a dieta indicada dentro do período de um ano, ao passo que efeitos adversos foram pouco significativos. Assim, a dieta em análise se apresentou benéfica na redução das convulsões, embora poucos pacientes ficaram livres plenamente das convulsões, de modo que pode ser considerada como uma opção terapêutica para pacientes com epilepsia resistente a medicamentos e com baixa tolerabilidade à dieta cetogênica.

É importante citar que, segundo Masood et al. (2019), citado por Anwar et al. (2019), em que pese os seus evidentes benefícios, a dieta cetogênica é contraindicada para pacientes com doenças como pancreatite, insuficiência hepática, alguns distúrbios do metabolismo da gordura, deficiência primária de carnitina, deficiência de carnitina palmitoiltransferase, deficiência de translocase de carnitina, porfiria e deficiência de piruvato quinase.

## 5. Considerações Finais

Percebe-se, a partir dos estudos analisados, que a dieta cetogênica pode ser uma abordagem benéfica e eficaz para redução da frequência de convulsões em crianças com a Síndrome de Dravet. Observou-se uma melhora significativa no controle das crises convulsivas refratárias ao tratamento medicamentoso, com alguns pacientes alcançando até mesmo a ausência completa das convulsões.

Além disso, apesar de alguns efeitos adversos relatados como diarreia, constipação e vômitos, como também altos níveis corporais de cetona, a maioria dos pacientes demonstrou boa tolerabilidade à dieta, com adesão prolongada em vários casos. Dessa forma, a dieta cetogênica se apresenta como uma opção viável no manejo da Síndrome de Dravet, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida das crianças e das suas famílias. Contudo, o número de pesquisas e participantes ainda é muito pequeno, sendo necessário mais estudos para avaliar os efeitos a longo prazo e a melhor forma de implementação desse tratamento, com uma padronização, mas ao mesmo tempo, considerando as necessidades individuais de cada paciente.

## Referências

- Aakash, M., Gautam, K., & Gulati, S. (2024). Advancements in Dravet Syndrome Therapeutics: A Comprehensive Look at Present and Future Treatment Horizons: A Focused Review. *Annals of Indian Academy of Neurology*. [https://doi.org/10.4103/aian.aian\\_49\\_24](https://doi.org/10.4103/aian.aian_49_24)
- Anwar, A., Saleem, S., Patel, U. K., Arumathurai, K., & Malik, P. (2019). Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus*, 11(6). <https://doi.org/10.7759/cureus.5006>
- Dyńska, D., Kowalcze, K., & Paziewska, A. (2022). The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients*, 14(23), 5003. <https://doi.org/10.3390/nu14235003>
- Dressler, A., Trimmel-Schwahofer, P., Reithofer, E., Mühlebner, A., Gröppel, G., Reiter-Fink, E., Benninger, F., Grassl, R., & Feucht, M. (2015). Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy research*, 109, 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.10.014>
- E. Wirrell C. (2016). Tratamento da Síndrome de Dravet. *A revista canadense de ciências neurológicas. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 43 Suppl 3, S13–S18. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.24>
- Kim, S. H., Kang, H. C., Lee, E. J., Lee, J. S., & Kim, H. D. (2017). Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy. *Brain & development*, 39(8), 687–692. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.03.027>
- Knupp, K. G., Wirrell, E. C. (2018) Treatment strategies for Dravet Syndrome. *CNS Drugs*, 32 (4), 335-350. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0511-y>
- Kortas, A., Schiller, K., Unterholzner, G., & Rauchenzauner, M. (2020). Accuracy of Flash Glucose Monitoring in a Patient with Dravet Syndrome on a Ketogenic Diet. *Neuropediatrics*, 51(1), 45–48. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697621>
- Liu, F., Peng, J., Zhu, C., Xiao, H., He, F., Yin, F., & Chen, C. (2019). Efficacy of the ketogenic diet in Chinese children with Dravet syndrome: A focus on neuropsychological development. *Epilepsy & behavior : E&B*, 92, 98–102. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.016>
- Mahesan, A., Kamila, G., & Gulati, S. (2024). Advancements in Dravet syndrome therapeutics: A comprehensive look at present and future treatment horizons: A focused review. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 27(4), 352-357. [https://doi.org/10.4103/aian.aian\\_49\\_24](https://doi.org/10.4103/aian.aian_49_24)
- McGaugh, E., & Barthel, B. (2022). A Review of Ketogenic Diet and Lifestyle. *Missouri medicine*, 119(1), 84–88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9312449/>
- Miller, I. O., & Sotero de Menezes, M. A. (2007) [Updated 2022]. *SCN1A Seizure Disorders*, *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1318/>
- Pasca, L., De Giorgis, V., Macasaet, J. A., Trentani, C., Tagliabue, A., & Veggiotti, P. (2016). The changing face of dietary therapy for epilepsy. *European journal of pediatrics*, 175(10), 1267–1276. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2765-z>
- Sampaio, L. P. de B. (2016). Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 74(10), 842–848. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20160116>
- Scheffer, I. E., & Nabbout, R. (2019). SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia*, 60(S3). <https://doi.org/10.1111/epi.16386>
- Tian, X., Chen, J., Zhang, J., Yang, X., Ji, T., Zhang, Y., Wu, Y., Fang, F., Wu, X., & Zhang, Y. (2019). The Efficacy of Ketogenic Diet in 60 Chinese Patients With Dravet Syndrome. *Frontiers in neurology*, 10, 625. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00625>
- Wang, Y. Q., Fang, Z. X., Zhang, Y. W., Xie, L. L., e Jiang, L. (2020). Eficácia da dieta cetogênica em pacientes com síndrome de Dravet: Uma meta-análise. *Seizure*, 81, 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.011>
- Wells, J., Swaminathan, A., Paseka, J., & Hanson, C. (2020). Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy—A Review. *Nutrients*, 12(6), 1809. <https://doi.org/10.3390/nu12061809>

Wilmshurst, J. M., Burman, R., Gaillard, W. D., & Cross, J. H. (2015). Treatment of infants with epilepsy: Common practices around the world. *Epilepsia*, 56(7), 1033–1046. <https://doi.org/10.1111/epi.13003>

Wirrell, E. C. (2016). Treatment of Dravet Syndrome. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 43(S3), S13–S18. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.249>

Wu, Q., Wang, H., Fan, Y. Y., Zhang, J. M., Liu, X. Y., Fang, X. Y., Yang, F. H., Cao, Q. J., & Qi, Y. (2018). Ketogenic diet effects on 52 children with pharmacoresistant epileptic encephalopathy: A clinical prospective study. *Brain and behavior*, 8(5), e00973. <https://doi.org/10.1002/brb3.973>

Yan, N., Xin-Hua, W., Lin-Mei, Z., Yi-Ming, C., Wen-Hui, L., Yuan-Feng, Z., & Shui-Zhen, Z. (2018). Prospective study of the efficacy of a ketogenic diet in 20 patients with Dravet syndrome. *Seizure*, 60, 144–148. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.06.023>

Yu, M., Li, H., Sun, D., Li, D., Zhong, J., Gu, Q., Huang, S., Luo, R., Zhu, D., Yuan, B., Li, B., Xiao, N., Chen, Y., Zhang, Y., Wei, J., Jiang, Y., Liao, J., Qin, J., & China Association Against Epilepsy Ketogenic Diet Group (2023). The ketogenic diet for Dravet syndrome: A multicenter retrospective study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 110, 111976. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2023.111976>

Zimeng, H., Li, Y., Zhao, X., Li, B. (2022). Dravet syndrome: Advances in etiology, clinical presentation, and treatment. *Epilepsy Research*, 108, 107041. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.107041>