



LABORO
ENSINO DE EXCELÊNCIA

FACULDADE LABORO

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA, FUNCIONAL E
FITOTERÁPICA

DAYSLAN JORGE AZEVEDO GUIMARÃES

DIETA CETOGÊNICA NA EPILEPSIA: uma revisão de literatura

São Luís

2017

DAYSLAN JORGE AZEVEDO GUIMARÃES

DIETA CETOGENICA NA EPILEPSIA: uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação em Nutrição Clínica, Funcional e Fitoterápica da Faculdade Laboro de São Luís para obtenção do título de Especialista em Nutrição.

Orientador(a): Prof^a. Mestre Luciana Cruz Rodrigues Vieira

São Luís

2017

DAYSLAN JORGE AZEVEDO GUIMARÃES

DIETA CETOGÊNICA NA EPILEPSIA: uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação em Nutrição Clínica, Funcional e Fitoterápica da Faculdade Laboro de São Luís para obtenção do título de Especialista em Nutrição.

Orientador(a): Prof^a. Mestre Luciana Cruz Rodrigues Vieira

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Profa. Mestre Luciana Cruz Rodrigues Vieira (Orientadora)

Graduada em Farmácia
Especialista em residência Multiprofissional em Saúde
Mestre em Saúde Materno-Infantil
Universidade Federal do Maranhão

Examinador 1

Examinador 2

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVOS	9
2.1 OBJETIVO GERAL	9
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
3 METODOLOGIA	10
4 REVISÃO DE LITERATURA	11
4.1 Caracterização da epilepsia	11
4.2 Histórico da dieta cetogênica aplicada a pacientes com quadro de epilepsia	11
4.3 Mecanismo de ação da dieta cetogênica	12
4.3.1 Dieta Cetogênica Clássica	13
4.3.2 Tratamentos dietéticos alternativos: Atkins Modificada	16
4.3.3 Tratamentos dietéticos alternativos: tratamento de Baixo Índice Glicêmico	18
4.3.4 Tratamentos dietéticos alternativos: dieta com Triglicerídeos de Cadeia Média	21
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS	24

RESUMO

A epilepsia é um quadro neurológico no qual ocorrem episódios convulsivos frequentes e requer cuidados específicos em seu tratamento. Evidências científicas relatam o uso da dieta cetogênica como estratégia na intervenção dessa patologia, além de outras opções dietéticas alternativas à terapia usual. Diante disso, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre a dieta cetogênica aliada ao tratamento farmacológico convencional e apontar a eficácia da mesma no auxílio da redução das convulsões presentes nos pacientes com epilepsia. A metodologia foi a revisão bibliográfica a partir dos bancos de dados dos sites PUBMED, BVS, SCIELO e Google Acadêmico, sendo selecionados artigos dos últimos 12 anos. Os principais resultados apontam que na maioria dos estudos a aplicação da dieta reduziu em cerca de 50% ou mais a frequência de convulsões da maioria dos pacientes de cada amostra, em um período de 3 meses, com progressivos resultados em relação à redução e/ou controle das crises nos meses seguintes, obtendo índices $\geq 70\%$.

Palavras-chave: Epilepsia. Dieta Cetogênica. Dieta de Atkins Modificada.

ABSTRACT

Epilepsy is a neurological condition in which frequent seizures occur and require specific care in treatment. Scientific evidence reports the use of the ketogenic diet as a strategy in the intervention of this pathology, besides other dietary options alternative to the usual therapy. Therefore, the objective of this study was to review the literature on the ketogenic diet combined with conventional pharmacological treatment and to point out the efficacy of it in reducing the convulsions present in patients with epilepsy. The methodology was the bibliographic review from the databases of the PUBMED, BVS, SCIELO and Google Scholar sites, and articles from the last 12 years were selected. The main results indicate that in most studies, dietary application reduced the seizure frequency of the majority of patients in each sample by 50% or more over a period of 3 months, with progressive results in relation to the reduction and / or Control of the seizures in the following months, obtaining indexes $\geq 70\%$.

Key-words: Epilepsy. Ketogenic Diet. Modified Atkins Diet.

1 INTRODUÇÃO

O seguinte estudo refere-se a um tipo de dieta específica que é planejada a fim de produzir efeitos benéficos de redução e/ou controle dos sintomas da epilepsia, que é uma patologia complexa, de diversas etiologias, diretamente ligada ao funcionamento encefálico e que se dá através de descargas elétricas desordenadas no sistema nervoso.

A epilepsia é um dos distúrbios mais comuns a nível cerebral no mundo, afetando cerca de 50 milhões de pessoas de diferentes faixas etárias e condições sociais; a patologia leva a diversas consequências psicológicas, médicas, sociais e econômicas, e é responsável por 1% da carga global de doenças. (COSTA, CORRÊA e PARTATA, 2012).

O Brasil convive com as desigualdades sociais, além de diversas limitações na saúde pública, nos quais são fatores que podem afetar no prognóstico adequado e tratamento da epilepsia. Sobre a prevalência da epilepsia, Cruz (2007) afirma que a mesma está em maiores escalas nas consideradas regiões em desenvolvimento, tendo a desnutrição calórico-proteica, atendimentos inadequados da gestante, traumatismos, convulsões e infecções como prováveis fatores relacionados.

Dados obtidos em estudo de Noronha *et al* (2007, tradução nossa) indicaram prevalência acumulada de epilepsia no Brasil de 9,2 por 1000 pessoas, e a prevalência mínima de epilepsia ativa de 5,4 por 1000 pessoas, sendo considerado similar a outros países com poucos recursos, além do intervalo de tratamento ser alto.

A dieta cetogênica, segundo Vamecq *et al.* (2015, tradução nossa), combina baixa quantidade de carboidrato e baixa de proteína, juntamente com uma alimentação rica em gordura. Este tratamento foi formalmente introduzido no início do século passado, no qual coloca o corpo em um estado de cetogênese, uma característica comum ocorrida no tratamento de jejum. Relativo a quaisquer mecanismos subjacentes, a dieta cetogênica tem sido utilizada para tratar vários distúrbios convulsivos.

Referente ao objetivo da dieta cetogênica no tratamento da epilepsia, Masino e Rho (2012, tradução nossa) relataram que a terapia foi criada para reproduzir as alterações bioquímicas associadas ao jejum, um tratamento relatado sem comprovações científicas ao longo de milênios que visava controlar a atividade convulsiva; e ainda que a dieta cetogênica caracteriza-se pela produção de corpos

cetônicos (principalmente β -hidroxibutirato, acetoacetato e acetona), que derivam da quebra de ácidos graxos no fígado, além da redução dos níveis de glicose no sangue.

Nonino-Borges *et al.* (2004) afirmam a necessidade da suplementação vitamínica e de minerais durante o tratamento, devido à limitação no suprimento de necessidades diárias das mesmas pela dieta, além do processo de jejum entre 24 e 48 horas antes do início da dieta para que o paciente esteja em cetose, visando obter a cetonúria de 160mg/dL.

Por diversos motivos, seja pela melhor adesão, palatabilidade ou maior praticidade, existem outras opções terapêuticas cetogênicas aplicadas em pacientes com quadro de epilepsia. A Dieta de Atkins Modificada é a adaptação da mesma já existente criada por Robert Atkins para tratar a obesidade. Para diferenciar as terapias, Kossoff (2006) afirmou que essa dieta possui a capacidade de induzir cetose, assim como a dieta cetogênica clássica (DC), no entanto, sem restrições hídricas, calóricas e proteicas, e ainda sem necessidade de jejum e hospitalização prévios.

Como alternativa à DC clássica, um outro tratamento utilizado nessa patologia é a dieta com Triglicerídeos de Cadeia Média (TCM), que são gorduras absorvidas e metabolizadas de forma mais rápida no nosso organismo. Reforçando a eficácia dessa absorção, Neal *et al.* (2009, tradução nossa) afirmam que esses triglicerídeos produzem mais corpos cetônicos que os de Cadeia Longa (TCL), são absorvidos de forma mais eficiente e são transportados diretamente do sistema digestório, passando pela veia porta, até o fígado; sendo assim, seu potencial cetogênico significa menos consumo de lipídio total na dieta, permitindo aumento de carboidrato e proteína.

Pfeifer, Lyczkowski e Thiele (2008, tradução nossa) afirmaram que o tratamento de baixo índice glicêmico (TBIG) é uma dieta que possui menor restrição de carboidratos, porém, restringe os alimentos desta fonte que alteram relativamente a glicose sanguínea, portanto, alimentos de índice glicêmico (IG) menor que 50 produzem elevação bem menor desses níveis em comparação aos de índice maior, sendo uma dieta que produz eficácia equiparada à dieta cetogênica clássica com melhor tolerabilidade e implementação.

Esse estudo pretende realizar a revisão bibliográfica sobre a dieta cetogênica clássica, assim como opções mais recentes, como a dieta de Atkins modificada, dieta com triglicerídeos de cadeia média e o tratamento de baixo índice

glicêmico em pacientes com epilepsia e apresentar a eficácia dos mesmos neste tratamento.

Justifica-se este trabalho pela relevância da temática para os estudos da dieta cetogênica em pacientes com quadro de epilepsia, visto que o mesmo pode contribuir para a possibilidade de início de pesquisas posteriores mais aprofundadas no assunto. Para que os indivíduos, tanto da área da nutrição, quanto na área da saúde em geral, e também no âmbito familiar desses pacientes, conheçam as possibilidades que a dieta cetogênica pode trazer aos mesmos, e que também se faça dessa terapia uma prioridade, ao invés de última opção.

Num primeiro momento, será trabalhado sobre a epilepsia de forma geral, seguido da relação entre a dieta cetogênica e epilepsia e posteriormente serão apresentados os estudos acerca do assunto e seus resultados.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura sobre a dieta cetogênica como aliada no tratamento da epilepsia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a epilepsia;
- Apresentar histórico da dieta cetogênica aplicada a pacientes com quadro de epilepsia;
- Descrever sobre o mecanismo de ação da dieta;
- Apresentar resultados da aplicação da dieta cetogênica aliada ao tratamento epiléptico.

3 METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão bibliográfica de diversos periódicos científicos nacionais e internacionais, sendo realizado com base em análises dos artigos sobre dieta cetogênica e epilepsia. Foram selecionados artigos publicados entre 2005 e 2017, em português e inglês. Ao todo 420 artigos foram encontrados, nos quais 154 apresentavam trabalhos referentes ao assunto, sendo que destes foram incluídos 46. Demais trabalhos foram excluídos por estarem incompletos ou não se referirem à temática do trabalho.

Os meios utilizados para o levantamento da revisão de literatura foram os bancos de dados dos sites PUBMED (*Public Medline*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Google Acadêmico.

Os termos utilizados para a pesquisa foram: dieta cetogênica, dieta de Atkins modificada e epilepsia, no idioma português, e em inglês: *ketogenic diet, low-glycemic index, modified Atkins diet, medium-chain triglyceride, epilepsy*.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Caracterização da epilepsia

Para estabelecer um conceito, uma organização considerada referência em pesquisas clínicas, A *Mayo Clinic* (2005, tradução nossa), grupo de pesquisa especializado em atenção terciária de patologias difíceis, definiu que a epilepsia é um distúrbio oriundo do sistema nervoso central, com amplos sintomas, no qual a atividade das células nervosas no cérebro é interrompida, podendo causar determinado comportamento incomum, convulsões, e/ou perda da consciência. Durante um episódio convulsivo, algumas pessoas com epilepsia podem exibir olhares fixos por alguns segundos, enquanto outros contraem os membros inferiores e superiores repetidamente.

4.2 Histórico da dieta cetogênica aplicada a pacientes com quadro de epilepsia

Existem referências que datam dos tempos bíblicos e durante a Idade Média para o uso da fome (a chamada "dieta da água") para controlar convulsões e epilepsia. Esses esforços foram imitados por uma intervenção mais conhecida chamada dieta cetogênica. (VAMECQ *et al.*, 2005, tradução nossa)

Woodyatt (1921, tradução nossa), teve uma observação importante, de que a acetona e o ácido beta-hidroxibutírico aparecem em um indivíduo normal por inanição ou uma dieta contendo uma proporção muito baixa em carboidratos e muito alta em lipídios. Wilder (1921, tradução nossa), na *Mayo Clinic*, propôs que os benefícios do jejum poderiam ser obtidos se a cetose fosse produzida por outros meios. Wilder propôs que uma dieta cetogênica fosse experimentada em uma série de pacientes com epilepsia. Ele sugeriu que a dieta fosse tão eficaz quanto o jejum e poderia ser mantida por um período de tempo mais longo. O mesmo posteriormente relatou os pacientes tratados com a dieta que produz a cetose na *Mayo Clinic* e criou o termo "dieta cetogênica".

Posteriormente, Peterman (1925, tradução nossa), também da *Mayo Clinic*, propôs um cálculo de dieta cetogênica similar ao usado hoje: 1 g de proteína por

quilograma de peso corporal em crianças, 10-15 g de carboidratos por dia e o restante das calorias em gordura.

O tratamento dietético se tornou menos popular depois da descoberta de medicamentos anti-convulsivantes nas décadas de 1940 e 1950, tendo o mesmo ganhado mais força no fim do século XX. A dieta cetogênica clássica é utilizada com mais frequência em crianças, mas também pode ser utilizada em adultos, na proporção de 3:1 ou 4:1 de lipídio para proteína mais carboidratos (em gramas) (FELTON E CERVENKA, 2015, tradução nossa), o que segundo Kossoff (2009, tradução nossa), significa que 90% da energia vem de lipídio e 10% de carboidratos e proteínas combinados. As calorias são tipicamente restritas a 80-90% das recomendações diárias para a idade.

4.3 Mecanismo de ação da dieta cetogênica

A dieta cetogênica é utilizada há décadas como forma de tratamento para pacientes com epilepsia, no entanto, estudos relacionados ao mecanismo de ação da dieta ainda não são totalmente definidos. Tomé, Amorim e Mendonça (2003) sugerem que a oferta excessiva de lipídeos é capaz de manter o mecanismo metabólico de inanição (através da fome), situação onde os mesmos são usados como fonte de energia, mantendo assim o estado de cetose, essa que ocorre a nível metabólico quando o fornecimento de energia se dá através dos corpos cetônicos do sangue, ao invés do estado em que a glicose fornece a maior parte de energia.

Acerca dos principais fatores responsáveis pelo controle das crises, Nonino-Borges *et al.* (2004) afirma que seriam o efeito sedativo dos corpos cetônicos (acetoacetato e β -hidroxibutirato), assim como sua concentração no plasma, o nível de acidez, efeitos de desidratação, mudanças na concentração lipídica e a adaptação metabólica do cérebro decorrentes da cetose.

No entanto, de acordo com estudo de Lima, Sampaio e Damasceno (2014, tradução nossa), o mecanismo de ação da dieta cetogênica envolve alterações na função mitocondrial, efeitos de corpos cetônicos na função neuronal e liberação de neurotransmissores, efeitos antiepiléticos dos ácidos graxos, e/ou estabilização da glicose. Os corpos cetônicos podem aumentar a hiperpolarização da membrana e a síntese do ácido γ -aminobutírico e diminuir a liberação de glutamato, norepinefrina ou adenosina.

O estudo de Nonino-Borges *et al.* (2004) ainda trabalhou com hipóteses acerca do mecanismo de ação da dieta cetogênica, relatando que o sistema nervoso central é capaz de metabolizar corpos cetônicos, o que justifica a eficácia da dieta no controle da doença. Os corpos cetônicos, além de serem fonte de energia para o cérebro, atuam em formações cerebrais que dependem de glicose. Como a oxidação dos ácidos graxos produz grande quantidade de trifosfato de adenosina (ATP), o aumento das reservas energéticas cerebrais seria um possível fator protetor contra as crises convulsivas. Além disso, a nível encefálico, crianças metabolizam melhor os corpos cetônicos do que adultos, mais uma explicação plausível para a maior eficácia da dieta cetogênica em crianças.

4.3.1 Dieta Cetogênica Clássica

Segundo dados de Kossoff *et al.* (2009, tradução nossa), a dieta cetogênica clássica é calculada em uma proporção de gramas de lipídio para gramas de carboidratos mais proteína, tendo como proporções mais comuns a 3:1 ou 4:1, o que significa que 90% da energia é derivada do lipídio e 10% de carboidrato e proteína combinados. Calorias são tipicamente restritas a 80-90% da recomendação diária por idade.

Um estudo de Hee Seo *et al.* (2007, tradução nossa) coletou pesquisas que foram baseadas em 76 crianças (sem faixa etária definida) com epilepsia refratária que tiveram mais de quatro crises convulsivas por mês que não foram controladas com três medicamentos antiepilépticos. Foi utilizado um método de randomização. Os pacientes participaram de uma intervenção de seis dias, durante a qual as crianças foram divididas em dois grupos (40 e 36 participantes), nos quais foram aplicados diferentes protocolos. O grupo 1 usou o programa clássico; quanto ao grupo 2, a intervenção foi com uma dieta cetogênica numa proporção de 3:1. Ambas as dietas foram iniciadas com 1/3 do total de calorias no primeiro dia, 2/3 no segundo dia, e as calorias completas do terceiro dia em diante de acordo com a tolerância, e outros, com jejum prévio ou restrição de líquidos de acordo com o paciente. Posteriormente, aos três meses, foi realizada uma re-avaliação dos pacientes. Resultados sem crise foram apresentados no grupo 1, onde recomendou-se reduzir a proporção inicial para 3:1, e nos pacientes do grupo 2 que não apresentaram resultados isentos de crise,

recomendou-se aumentar a proporção inicial para 4:1. A DC 4:1 mostrou maior eficácia antiepiléptica do que a dieta 3:1, com maior resultado livre de crises. Já a tolerabilidade da dieta foi melhor na dieta 3:1 do que na 4:1, com sintomas gastrointestinais menos frequentes.

Em estudo de Rizutti *et al.* (2006), avaliou-se o perfil metabólico, nutricional, efeitos adversos e a eficácia da dieta em crianças com epilepsia refratária. Foram selecionados 23 pacientes na faixa etária de 2 a 17 anos com epilepsia de difícil controle, provenientes do setor de Neuropediatria da Unifesp, que foram classificados de acordo com o tipo de epilepsia em: Síndrome de Lennox-Gastaut (n=8), sintomático (n=3), criptogênica (n=5); Focal sintomática (n=10); Focal criptogênica (n=4); não classificada (n=1). Quanto à eficácia, ou seja, controle das crises, 3 pacientes tiveram controle total (100%); 5 tiveram muito bom controle (>90%); 6 apresentaram bom controle (50%-90%), controle regular (<50%) em 7 e dois com ausência de efeito.

Setenta crianças com epilepsia refratária foram incluídas em um estudo de Freitas *et al.* (2007), retrospectivo e de longo prazo no Instituto da Criança da USP para avaliar eficácia e tolerabilidade da Dieta Cetogênica. Em um ano, 55% dos que iniciaram a dieta permaneceram na DC e 70% tinham >75% de controle das crises e 2,5% tinham >50% de crises. A eficácia da DC foi significativamente maior para epilepsia generalizada do que para epilepsia parcial. Aproximadamente 10% das crianças descontinuaram a dieta por causa de sua impalatabilidade e 3,7% apresentaram náuseas e vômitos.

Coppola *et al.* (2010) sugerem a dieta cetogênica para o tratamento de encefalopatias epiléticas refratárias como uma opção precoce de tratamento em crianças muito jovens, menores que cinco anos. Neste estudo, foram submetidas 38 crianças (22 do sexo masculino e 16 do sexo feminino), com idade entre 3 meses e 5 anos, todas afetadas por diferentes tipos de encefalopatias catastróficas da infância, sendo que o retardo do desenvolvimento neuropsicomotor estava presente em todas as crianças, e o diagnóstico de paralisia cerebral em 74% dos pacientes. Todas as crianças que iniciaram a dieta permaneceram com 1 mês e 35 delas (92%) aos 3 meses, 28 (73,7%) permaneceram com 6 meses e 20 (52,7%) com 1 ano. Em 12 meses, 11 crianças (28,9%) tiveram uma redução superior a 50% das convulsões e as outras 9 (23,7%) estavam livres de crises. Efeitos adversos foram registrados em 25 de 38 pacientes (65,8%), incluindo sonolência, constipação, perda de peso, vômitos, refluxo gastroesofágico, febre e hiperlipidemia.

Vehmejer *et al.* (2015, tradução nossa), durante nove anos e meio, conduziu um estudo onde 59 crianças com epilepsia refratária foram submetidas à dieta cetogênica, no qual, 24 ainda estavam na dieta após 12 meses, e em 21 delas (36% das crianças) houve aproximadamente 50% de redução nas convulsões; e o sucesso da dieta aos três meses estava significativamente relacionado com uma resposta bem sucedida ao tratamento com dieta cetogênica em 12 meses.

Ghazavi *et al.* (2014, tradução nossa) conduziu estudo do tipo ensaio clínico em 40 pacientes com epilepsia refratária que não tinham convulsões febris, tumor cerebral ou doenças neurológicas progressivas em crianças entre 1 e 14 anos. Dividiu-se os pacientes em dois grupos de 20 pacientes cada. No Grupo 1 foi iniciada a dieta de Atkins modificada, que consiste em distribuição calórica de 60% de gordura, 30% de proteína e 10 g de carboidratos. O grupo 2 foi tratado com dieta cetogênica, sendo a ingestão diária de 75% do total de calorias fornecida por 1 g / kg de proteína, 10,5 g de carboidratos e a diferença dada por gordura. Neste estudo, a resposta ao tratamento foi maior do que 50% na redução de convulsões, sendo os índices no final do primeiro, segundo e terceiro meses para a dieta cetogênica em 55%, 30% e 70% e para a dieta Atkins em 50% , 65% e 70%, respectivamente.

Lambrechts *et al.* (2016, tradução nossa) avaliaram a eficácia e tolerabilidade da DC durante os primeiros 4 meses de um ensaio clínico randomizado em pacientes com epilepsia refratária com idade entre 1 e 18 anos, não elegíveis para cirurgia, e divididos entre grupo da dieta cetogênica e o cuidado “como de costume” (*care as usual* ou CAU). A frequência da convulsão média em 4 meses foi menor no grupo DC (56%) que no grupo CAU (99%), afirmando a eficácia da terapia em crianças e adolescentes com epilepsia refratária. A maioria dos efeitos secundários relatados foram sintomas gastrointestinais.

Referente à iniciação da dieta cetogênica, Sampaio (2016) afirma que a mesma pode ser feita em hospital ou em um ambiente ambulatorial, com ou sem jejum, e que durante o processo, a família pode receber orientações sobre a dieta e o paciente pode ser monitorado de perto para quaisquer efeitos adversos que possam ocorrer durante esta fase. O jejum acelera o início da dieta e o desenvolvimento do processo de cetose. O breve jejum é usado em alguns centros como uma maneira de aumentar rapidamente as cetonas e melhorar o controle de crises durante convulsões repetitivas agudas em crianças com dieta cetogênica.

4.3.2 Tratamentos dietéticos alternativos: Atkins Modificada

Para conceituar a dieta de Atkins modificada, Kossoff e Dorward (2007, tradução nossa) afirmam que o tratamento tem uma razão cetogênica de 0:9:1 (lipídeos: carboidratos e proteína), com aproximadamente 65% das calorias derivadas de fontes de lipídio. Em crianças, os carboidratos líquidos são inicialmente limitados a 10 g / dia, tendo aumento gradual para 20 g / dia após três meses. Os adultos são iniciados a 15 g / dia e essa quantidade pode ser aumentada para 20-30 g / dia após um mês. Todos os carboidratos são permitidos e podem ser administrados durante o dia ou em uma refeição.

Sharma et.al. (2013, tradução nossa), realizou um estudo randomizado controlado em crianças de 2 a 14 anos, divididas em dois grupos, que tinham convulsões diariamente ou mais de sete por semana, sendo as mesmas inseridas na dieta de Atkins modificada. A ingestão de carboidratos foi limitada a 10 g/dia, e a ingestão de gorduras fortemente recomendada. A ingestão de proteínas não foi restringida e nem houve restrição de calorias. A frequência mediana de convulsões em 3 meses foi significativamente menos no grupo da dieta em comparação com o grupo controle (37,3% vs. 100%, $p= 0,003$). A proporção de crianças com > 90% de redução de convulsões (30% vs. 7,7%, $p= 0,005$) e redução de 50% das crises foi significativamente maior no grupo da dieta (52% vs. 11,5%, $p < 0,001$). Cinco crianças no grupo da dieta ficaram livres de convulsões aos 3 meses em comparação a nenhuma no grupo controle. De forma geral a dieta de Atkins modificada foi bem tolerada.

Em outro estudo, clínico randomizado, realizado por Kim *et al.* (2016, tradução nossa), 104 pacientes de 1 a 18 anos com epilepsia refratária, que apresentavam mais de 4 crises por mês, foram designados aleatoriamente para cada grupo (1-2 anos, 2-6 anos e 6-18 anos), com dieta cetogênica clássica ou dieta de Atkins modificada. Todos os pacientes do grupo DC receberam dieta com razão de 4:1 de lipídio para não lipídio. Já no grupo da Atkins modificada, carboidratos foram restritos a 10 g/ dia no primeiro dia, sendo permitido aumentar apenas 5g/ dia até 10% de carboidratos por peso com intervalo de pelo menos um mês. Na avaliação de 3 meses, o grupo DC tinha 38,6% de frequência de crises e o grupo DAM 47,9%. Aos 6 meses, a porcentagem foi 33,8% no grupo DC e 44,6% no grupo DAM, sendo que em 3 meses de terapia dietética, estavam livres de convulsões 17 pacientes (33%) no

grupo DC e 13 pacientes (25%) no grupo DAM, e depois de 6 meses, no grupo da DC 16 pacientes (31%) e no grupo da DAM 12 pacientes (23%) estavam livres das crises.

A eficácia da Dieta de Atkins Modificada em adultos foi verificada em estudo prospectivo de Kossoff *et al.* (2008, tradução nossa), com trinta pacientes, na faixa etária entre 18 e 53 anos, tendo convulsões pelo menos semanalmente e uso de pelo menos dois anticonvulsivantes. Inicialmente, carboidratos foram restritos a 15g/dia, lipídios foram recomendados, e líquidos, proteínas e calorias permitidas à vontade. Após 3 meses na dieta, 47% tiveram >50% de redução nas crises; 33% depois de 6 meses. Naqueles com redução de convulsões, o tempo médio de melhora foi de 2 semanas (intervalo: 1-8 semanas). Entre efeitos colaterais estavam aumento do colesterol (média de 187 a 201 mg/dL), nitrogênio ureico sanguíneo (13 a 16 mg/dL), e relação urina-cálcio-creatinina (0,14 a 0,19), e considerou-se que um período de avaliação de 2 meses pode ser adequado para avaliar a eficácia.

No entanto, Mehta *et al.* (2016, tradução nossa) realizaram estudo observacional, não controlado, avaliando a eficácia da DAM em crianças indianas de 9 meses a 3 anos com epilepsia refratária que apresentavam pelo menos três convulsões semanais. A ingestão de carboidratos foi limitada a 5g/dia em crianças com menos de 18 meses de idade e 10g/dia em crianças de 18 meses a 3 anos de idade. Lipídios foram recomendados e os pais foram aconselhados a oferecer proteínas (queijo, peixe, ovos, frango e produtos de soja) em quantidade irrestrita. Foram adicionados cálcio (50-80mg/kg/dia) e suplementação multivitamínica. Vinte e uma crianças permaneceram na dieta aos 3 meses e 13 em 6 meses. As crianças que apresentaram redução de >50% nas convulsões foram 17 (54,8%) em 3 meses e 9 (29%) em 6 meses.

Um outro estudo, prospectivo observacional, de Van Egmond *et al.* (2017, tradução nossa) avaliou a eficácia da dieta de Atkins modificada na Epilepsia Mioclônica Progressiva, uma forma rara da doença, em 4 pacientes, com idades de 7, 12, e dois de 20 anos. A dieta aplicada incluiu restrição na ingestão de carboidratos, inicialmente a 0,4 g/kg de peso corporal, juntamente com administração de KetoCal 4:1 LQ®/12 ml/kg de peso. A ingestão de lipídios de proteínas foi ilimitada. Todos os pacientes completaram um período de 3 meses na DAM. A dieta foi bem tolerada e nenhum dos pacientes relatou efeitos colaterais maiores. Durante este período não houve alterações relevantes na medicação ou no peso. Os pacientes receberam 15,

19, 17 e 35 g de carboidratos / dia, respectivamente, que também foi baseado no peso corporal.

Ainda referente aos resultados deste estudo, a cetose foi atingida em 2 semanas em todos os pacientes, mas cetose significativa foi observada apenas no paciente mais jovem. A dieta foi bem tolerada pelos quatro pacientes. A qualidade de vida relacionada à saúde melhorou consideravelmente em um paciente e mostrou melhora sustentada durante o acompanhamento de longo prazo, apesar da natureza progressiva do transtorno, e ainda permaneceu praticamente inalterada nos outros três pacientes, e a frequência de convulsões permaneceu estável. (van EGMOND *et al.*, 2017)

4.3.3 Tratamentos dietéticos alternativos: tratamento de Baixo Índice Glicêmico

Segundo Sampaio (2016), o tratamento de baixo índice glicêmico é menos restritivo que a dieta cetogênica clássica, porque permite o consumo de alimentos com baixo índice glicêmico, ao mesmo tempo que incentiva a ingestão de gordura, sendo que esses alimentos causam uma pequena elevação na glicemia pós-prandial e nos níveis de insulina; e o tratamento permite mais ingestão de carboidratos, mas restringe os alimentos com IG < 50, por isso os pacientes e suas famílias são instruídos a excluir carboidratos de alto índice glicêmico da dieta e limitar carboidratos totais a 40-60 g/dia, sendo gordura e proteína incentivadas.

O relato inicial do uso do TBIG na epilepsia parte de estudo realizado por Pfeifer e Thiele (2005), que descreveu 20 pacientes, nove dos quais iniciaram o TBIG após algum tratamento com a DC clássica, e 11 dos quais foram iniciados em TBIG antes de um ensaio da DC clássica. Os pacientes variaram em idade de 5 a 34 anos, haviam sido tratados com uma média de sete antiepiléticos sem conseguir o controle ideal de convulsões e tiveram frequências de convulsões que variaram de mais de 100 crises por dia a uma convulsão a cada 6 semanas.

Após uma média de 20 semanas no TBIG, dez pacientes tiveram uma redução de > 90% na frequência de convulsões, incluindo um total de 11 sem terapia dietética prévia. Posteriormente, o TBIG foi oferecido como uma alternativa à DC clássica através do Centro para a Terapia Dietética da Epilepsia. A análise preliminar

de 60 pacientes que iniciaram após o TBIG sem histórico prévio de terapia dietética mostra uma redução > 50% em convulsões em 38% dos pacientes após 1 mês, e 24% do total experimentou > 90% redução de convulsões. Vinte e três pacientes continuaram no TBIG 6 meses após o início; destes, 60% tiveram uma redução de 50% nas convulsões e 38% tiveram uma redução de 90% nas convulsões

Karimzadeh *et al.* (2014) conduziu um estudo para determinar a eficácia e tolerabilidade do TBIG em pacientes pediátricos encaminhados para um Hospital Infantil no Irã com epilepsia intratável, num total 42 crianças com idade entre 1,5 e 17 anos, sendo coletadas informações sobre o estado clínico e tipo de convulsão. O TBIG foi iniciado em regime ambulatorial e a dieta foi composta de 65% de gordura, 25% de proteína e 10% de carboidratos (40-60 g) e o índice glicêmico dos alimentos foi limitado a menos de 50. 84% dos pacientes foram categorizados como tendo mais de uma convulsão por dia na entrada do estudo, com as crianças restantes como tendo mais de uma convulsão por semana. Em 71,4% dos pacientes, após a segunda semana, observou-se redução de convulsões superior a 50%, 73,8% no final do primeiro mês e 77,8% no final do segundo mês. Em 30% dos doentes foi detectado um ligeiro aumento do nitrogênio úrico no sangue.

Para relatar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade do tratamento com baixo índice glicêmico na epilepsia pediátrica, Muzykewicz *et al.* (2009) realizaram uma revisão retrospectiva dos prontuários dos pacientes que iniciaram o TBIG no Hospital Geral de Massachusetts. A iniciação do TBIG foi feita em um ambulatório. Os pacientes foram orientados por um nutricionista para restringir alimentos com alto índice glicêmico e limitar o total de carboidratos diários para 40-60 g. Setenta e seis crianças foram incluídas no estudo. 89% apresentavam epilepsia intratável (≥ 3 drogas antiepilépticas).

Observou-se uma redução superior a 50% em relação à frequência de crises de base em 42%, 50%, 54%, 64% e 66% da população com seguimento disponível em 1,3, 6, 9 e 12 meses, respectivamente. A eficácia aumentada foi correlacionada com os níveis de glicose séricos mais baixos em alguns pontos de tempo, mas não com alterações de β -hidroxibutirato ou estado de cetose em qualquer momento. Apenas três pacientes relataram efeitos colaterais (letargia transitória). O nitrogênio sanguíneo (BUN) foi elevado em aproximadamente um terço dos estudos de laboratório. Não foram observadas alterações significativas no índice de massa corporal (IMC) ou no escore-Z do IMC em qualquer intervalo de seguimento. O TBIG

foi associado com a redução da frequência de convulsões em uma grande fração de pacientes, com efeitos colaterais limitados. (MUZYKEWICZ *et al*, 2009)

Um estudo recente também no Hospital Geral de Massachusetts, feito por Grocott *et al.* (2017), com o objetivo de avaliar a eficácia do tratamento com baixo índice glicêmico para o controle de crises na síndrome de Angelman, visto que a epilepsia é uma característica comum desta patologia. Foi realizada revisão retrospectiva do registro médico de 23 indivíduos que utilizaram o tratamento com índice glicêmico baixo na Clínica e no Centro de Terapia Dietética da Epilepsia no Hospital Geral de Massachusetts, descobriu-se que o alto nível de controle de convulsões tornou o tratamento de baixo índice glicêmico viável para convulsões na síndrome de Angelman.

A maioria dos indivíduos no estudo experimentou algum nível de redução de convulsões após o início da dieta, 5 (22%) mantiveram liberdade completa de convulsões, 10 (43%) mantiveram a liberdade de convulsão, exceto em situações de doença ou estado epiléptico não convulsivo, 7 (30%) tiveram uma diminuição na frequência de convulsões, e apenas 1 (4%) não dispunham de informações suficientes para determinar o controle de crises pós-iniciação. No entanto, não foi encontrada correlação entre o nível de restrição de carboidratos e o nível de controle de crises (GROCOTT *et al*, 2017)

Quinze pacientes consecutivos foram incluídos em um estudo de Coppola *et al* (2011), sendo constituído por 13 homens e 2 mulheres, com idade entre 11,3 anos e 22 anos (média 12,4 anos), todos afetados por epilepsia refratária. Foi prescrito a cada paciente a TBIG de acordo com os critérios publicados por PFEIFFER *et al.* (2005) que incluem uma dieta composta de 60-70% de lipídios, 20-30% de proteínas e 10% de carboidratos com baixo índice glicêmico (IG <50). A parcela da ingestão calórica total foi calculada com base no peso ideal de cada paciente.

Após um período médio de seguimento de $14,5 \pm 6,5$ meses, 6 pacientes (40%) tiveram uma redução de 75-90%, enquanto as convulsões diminuíram 50% em outros 2 (13,3%) E permaneceram inalterados em 7 (46,7%). A dieta foi interrompida em 4 pacientes nos primeiros 5 meses. Não ocorreram eventos adversos durante a dieta, esta experiência inicial confirma que alguns pacientes refratários podem melhorar a TBIG, mesmo como primeira opção dietética. (COPPOLA *et al*, 2011).

4.3.4 Tratamentos dietéticos alternativos: dieta com Triglicerídeos de Cadeia Média

Huttenlocher, Wilbourn e Signore (1971) afirmaram que a dieta com triglicerídeos de cadeia média foi desenvolvida para tornar a DC mais saborosa, permitindo uma dieta com uma maior proporção de carboidratos e proteínas. Os triglicerídeos de cadeia média produzem mais cetonas por quilocalorias de energia do que os triglicerídeos de cadeia longa usados na DC clássica, requerendo menos ingestão de gordura para produzir cetose em comparação com uma DC clássica, porque os TCMs são mais rapidamente metabolizados.

Segundo Liu (2008), os pacientes consomem mais variedades e quantidades de alimentos, têm melhor crescimento e requerem menos micronutrientes em comparação com o KD clássico. Existe também um efeito positivo nos níveis de lipídios com índices de colesterol total/HDL significativamente menores à do KD clássico.

Segundo Schwartz *et al.* (1989), a dieta com TCM tradicional foi inicialmente projetada para fornecer 60% de energia obtida a partir de triglicerídeos de cadeia média, no entanto apresentavam efeitos colaterais frequentes como diarreia, vômitos, inchaço e dor abdominal. Para aumentar a tolerabilidade, uma versão modificada foi proposta por Neal *et al* (2009) usando 30% de energia de TCMs e 30% de ácidos graxos de cadeia longa, com a porcentagem de TCM precisando ser aumentada gradualmente.

Neal *et al.* (2009) realizou estudo randomizado em 145 pacientes entre 2 e 16 anos com epilepsia, em grupos, sendo 61 recebendo DC clássica e 64 Dieta com TCM, visando um comparativo entre ambas como eficazes no tratamento da doença. A proporção cetogênica nas dietas clássicas foi mantida entre 2:1 e 5:1 (a maioria das crianças com dieta clássica estava em uma proporção de 4:1, algumas estavam em uma proporção de 3:1 e duas crianças precisavam de uma proporção de 2: 1 para um período curto). O TCM foi normalmente iniciado a 40-45%, e foi aumentado até 60% se necessário e tolerado. O carboidrato foi usualmente iniciado com 15%, e foi reduzido para um menor valor de 12% se necessário. Outras modificações em ambas as dietas foram a ingestão de líquidos e a distribuição das refeições. A ingestão de proteínas foi aumentada conforme necessário para satisfazer os requisitos.

Os dados de 94 crianças estavam disponíveis para análise de 3 meses (45 clássica, 49 TCM), dados de 64 crianças estavam disponíveis para análise de 6 meses (30 clássica, 34 TCM) e dados de 47 crianças estavam disponíveis para análise de 12 meses (22 clássica, 25 TCM). Após 3, 6 e 12 meses, não houveram diferenças estatisticamente significantes no percentual médio de convulsões de linha de base entre os dois grupos (3 meses: 66,5% clássica (n= 45), TCM 68,9% (n = 49); 6 meses: 48,5% clássica (n= 30), TCM 67,6% (n= 34); 12 Meses: 40,8% clássico (n= 22), TCM 53,2% (n= 25), todos $p > 0,05$). Não houve diferenças significativas entre os grupos em números atingindo mais de 50% ou 90% de redução de convulsões, mostrando assim que ambos os protocolos de dieta são eficazes (NEAL *et al.*, 2009).

No entanto, ao iniciar a dieta TCM, algumas limitações precisam ser consideradas. Liu (2008) afirma que, primeiramente, não se inicia pacientes à dieta que tomam valproato, devido a relatos de insuficiência hepática quando TCM e valproato são combinados. Em segundo lugar, o óleo com TCM é caro. Em terceiro lugar, leva mais tempo para conseguir controle de apreensão, pois o óleo com TCM deve ser aumentado gradualmente para diminuir o risco de complicações, e por fim, poucos nutricionistas foram treinados para usar essa terapia.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dieta cetogênica, assim como as dietas de Atkins modificada, de triglicerídeos de cadeia média e o tratamento de baixo índice glicêmico, apesar de suas diferenças tanto na palatabilidade e estrutura, quanto na adequação, tolerabilidade e efeitos, têm se demonstrado eficazes a curto e longo prazo nos diversos tipos de epilepsia, sendo que através da apresentação dos estudos a aplicação da dieta reduziu em cerca de 50% ou mais a frequência de convulsões da maioria dos pacientes de cada amostra, em um período de 3 meses, com progressivos resultados em relação à redução e/ou controle das crises nos meses seguintes, chegando a obter índices em torno dos 70%.

A escolha da dieta para o paciente deve ser feita de forma individual, levando em consideração a idade, fatores socioeconômicos, tipo e grau da patologia. Ainda assim, é fundamental que haja um protocolo mais preciso referente à dieta rica em lipídios e reduzida em carboidratos para melhores resultados do tratamento.

Apesar dos estudos mostrarem a eficácia das dietas nos pacientes com epilepsia, estudos sobre o mecanismo de ação dos mesmos são escassos. Sendo assim, estudos mais específicos devem ser realizados para obter melhor esclarecimento sobre como estes tipos de tratamento funcionam no ser humano.

REFERÊNCIAS

- COPPOLA, Giangennaro *et al.* “Ketogenic Diet for the Treatment of Catastrophic Epileptic Encephalopathies in Childhood.”. *European Journal of Paediatric Neurology* 14.3 (2010): 229–234. Disponível em: <https://www.academia.edu/12434740/Ketogenic_diet_for_the_treatment_of_catastrophic_epileptic_encephalopathies_in_childhood>. Acesso em 7 de maio de 2017.
- COPPOLA, Giangennaro *et al.* Low glyceic index diet in children and young adults with refractory epilepsy: First Italian experience. *Seizure - European Journal of Epilepsy* , 2011, Volume 20 , Issue 7 , 526 - 528. Disponível em: <[http://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(11\)00078-1/pdf](http://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(11)00078-1/pdf)>. Acesso em 22 de março de 2017.
- COSTA, Álika Rocha da, CORRÊA, Polianne de Cássia, PARTATA, Anette Kelsei. Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento. *Revista Científica do ITPAC*, Araguaína, v.5, n.3, Pub.4, Julho 2012. Disponível em: <<http://www.itpac.br/arquivos/Revista/53/4.pdf>>. Acesso em 16 de junho de 2017.
- CRUZ, Domitila Mazuim da. *Um “olhar” da enfermagem sobre os pacientes com epilepsia*. Trabalho de Conclusão de Curso. Centro Universitário LA SALLE – UNILASALLE, Canoas, 2007. Disponível em: <https://biblioteca.unilasalle.edu.br/docs_online/tcc/graduacao/enfermagem/2007/dm_cruz.pdf>. Acesso em 5 de maio de 2017.
- FELTON, Elizabeth A., CERVENKA, Mackenzie C. Dietary therapy is the best option for refractory nonsurgical epilepsy. *Epilepsia*, 56: 1325–1329, 2015. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13075/epdf>>. Acesso em 22 de março de 2017.
- FREITAS, Alessandra.; PAZ, José Albino; CASELLA, Erasmo Barbante.; MARQUES-DIAS, Maria Joaquina. Ketogenic Diet for the treatment of refractory epilepsy: a 10 year experience in children. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(2-B):381-384, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v65n2b/03.pdf>>. Acesso em 22 de Março de 2017.
- GHAZAVI, Ahad *et al.* The ketogenic and Atkins diets effect on intractable epilepsy: a comparison. *Iran J Child Neurol* 2014; 8: 12-7. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4135275/pdf/ijcn-8-012.pdf>>. Acesso em 7 de março de 2017.

- GROCOTT, Olivia R. et al. Low glyceic index treatment for seizure control in Angelman syndrome: A case series from the Center for Dietary Therapy of Epilepsy at the Massachusetts General Hospital. *Epilepsy & Behavior*, 2017. Volume 68 , 45 - 50. Disponível em: <[http://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(16\)30656-4/pdf](http://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(16)30656-4/pdf)>. Acesso em 7 de maio de 2017.
- HEE SEO, Joo., MOCK LEE, Young., SOO LEE, Joon., CHUL KANG, Hoon e DONG KIM, Heung. Efficacy and Tolerability of the Ketogenic Diet According to Lipid:Nonlipid Ratios — Comparison of 3:1 with 4:1 Diet. *Epilepsia*, 2007, 48: 801–805. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2007.01025.x/epdf>>. Acesso em 22 de Março de 2017.
- HUTTENLOCHER, P.R., WILBOURN, A. J.; SIGNORE, J. M. . Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology*. Novembro 1971, 21:11 1097; Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/21/11/1097.full.pdf+html>>. Acesso em 8 de maio de 2017.
- KARIMZADEH, Parvaneh et al. Low Glycemic Index Treatment in pediatric refractory epilepsy: The first Middle East report. *Seizure - European Journal of Epilepsy* , 2014; Volume 23 , Issue 7 , 570 - 572. Disponível em: <[http://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(14\)00094-6/pdf](http://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(14)00094-6/pdf)>. Acesso em 22 de abril de 2017.
- KIM, Jeong A. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*, 2016; 57: 51–58. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13256/epdf>>. Acesso em 9 de março de 2017.
- KOSSOFF, Eric H.; DORWARD, Jennifer L. The Modified Atkins Diet. *Epilepsia*, 2008. 49: 37–41. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2008.01831.x/epdf>>. Acesso em 11 de março de 2017.
- KOSSOFF, Eric H.; ROWLEY, Hannah; SINHA, Saurabh R.; VINING, Eileen P.G. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia*, 49(2):316–319, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2007.01256.x/pdf>>. Acesso em 11 de março de 2017.

- KOSSOFF, Eric H., MCGROGAN, Jane R., BLUML, Renee M., PILLAS, Diana J., RUBENSTEIN, James E. and Vining, Eileen P.. A Modified Atkins Diet Is Effective for the Treatment of Intractable Pediatric Epilepsy. *Epilepsia*, 2006. 47: 421–424. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2006.00438.x/pdf>>. Acesso em 17 de maio de 2017.
- KOSSOFF, Eric H. *et al.* Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, 2009. 50: 304–317. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x/epdf>>. Acesso em 17 de maio de 2017.
- LAMBRECHTS, Danielle A.J.E. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 231–239. © 2016 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.12592/full>>. Acesso em 22 de março de 2017.
- LIMA, Patricia Azevedo, SAMPAIO, Leticia Pereira de Brito, DAMASCENO, Nágila Raquel Teixeira. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics*. 2014;69(10):699-705. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4221309/pdf/cln-69-10-699.pdf>>. Acesso em 11 de maio de 2017.
- LIU, Yeou-Mei Christiana. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia*, 49(Suppl. 8):33-36, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2008.01830.x/epdf>>. Acesso em 22 de março de 2017.
- MAYO CLINIC. *Epilepsy* (Overview). 2015. Disponível em: <www.mayoclinic.org/diseases-conditions/epilepsy/home/ovc-20117206>. Acesso em 06 de maio de 2017.
- MASINO, Susan A., RHO, Jong M. *Mechanisms of Ketogenic Diet Action*. Em: NOEBELS, Jeffrey L., AVOLI, Massimo, ROGAWSKI, Michael A., OLSEN, Richard W., DELGADO-ESCUETA, Antonio V., editores. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4a edição. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98219/>>. Acesso em 7 de maio de 2017.

- MEHTA, Ranju *et al.* Efficacy and tolerability of the modified Atkins diet in young children with refractory epilepsy: Indian experience. *Ann Indian Acad Neurol* 2016;19:523-7. Disponível em: <<http://www.annalsofian.org/article.asp?issn=0972-2327;year=2016;volume=19;issue=4;spage=523;epage=527;auiast=Mehta>>. Acesso em 8 de maio de 2017.
- MUZYKEWICZ, David A. et al. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 2009. 50: 1118–1126. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2008.01959.x/epdf>>. Acesso em 7 de maio de 2017.
- NEAL, E.G.; CHAFFE, H.; SCHWARTZ, R.H.; LAWSON, M.S.; EDWARDS, N.; FITZSIMMONS, G.; WHITNEY, A.; CROSS, J.H. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. Maio 2009 ;50(5):1109-17. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x/epdf>. Acesso em 16 de abril de 2017.
- NONINO-BORGES, Carla Barbosa, BUSTAMANTE, Vera Cristina Terra, RABITO, Estela Iraci, INUZUKA, Luciana Midoro, SAKAMOTO, Américo Ceike, MARCHINI, Júlio Sérgio. Dieta cetogênica no tratamento de epilepsias farmacorresistentes. *Rev. Nutr.* [Internet]. Dez. 2004 ; 17(4): 515-521. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732004000400011&lng=en. Acesso em 16 de fevereiro de 2017.
- NORONHA, Ana L. A., BORGES, Moacir A., MARQUES, Lucia H. N., ZANETTA, Dirce M. T., FERNANDES, Paula T., DE BOER, Hanneke, ESPÍNDOLA, Javier, MIRANDA, Claudio T., PRILIPKO, Leonid, BELL, Gail S., SANDER, Josemir W. and LI, Li M. (2007), Prevalence and Pattern of Epilepsy Treatment in Different Socioeconomic Classes in Brazil. *Epilepsia*, 48: 880–885. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2006.00974.x/epdf>. Acesso em 7 de maio 2017.
- PETERMAN, Mynie G. The Ketogenic Diet in Epilepsy. *JAMA*. 1925;84(26):1979–1983. Disponível em: <<http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/236180>>. Acesso em: 22 de abril de 2017.

- PFEIFER, H.H.; LYCZKOWSKI, D.A.; THIELE, E.A. Low glycemic index treatment: implementation and new insights into efficacy. *Epilepsia*. 2008 Nov;49 Suppl 8:42-5. Review. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2008.01832.x/epdf>. Acesso em 17 de maio de 2017.
- PFEIFER, Heidi H; THIELE, Elizabeth A. Low-glycemic-index treatment: A liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*, 2005, 65:11 1810-1812; 1526-632X. Disponível em: <<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.467.2722&rep=rep1&type=pdf>>. Acesso em 17 de maio de 2017.
- RIZZUTTI, Sueli; RAMOS, Ana Maria Figueiredo; CINTRA, Isa de Pádua; MUSZKAT, Mauro; GABBAI, Alberto Alain. Avaliação do perfil metabólico, nutricional e efeitos adversos de crianças com epilepsia refratária em uso da dieta cetogênica. *Rev. Nutr.*, Campinas, 19(5):573-579, set./out., 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rn/v19n5/a05v19n5.pdf>>. Acesso em 22 de março de 2017.
- SAMPAIO, Letícia Pereira de Brito. Ketogenic diet and epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(10):842-848. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v74n10/0004-282X-anp-74-10-0842.pdf>>. Acesso em 11 de abril de 2017.
- SCHWARTZ, Ruby H., EATON, Jane, BOWER, B D. and AYNSLEY-GREEN, A. Ketogenic Diets in the treatment o Epilepsy: short-term clinical effects. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 1989. 31: 145–151. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.1989.tb03972.x/epdf>>. Acesso em 8 de maio de 2017.
- SHARMA, Suvasini, SANKHYAN, Naveen, GULATI, Shefali; AGARWALA, Anuja. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2013; 54: 481–486. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12069/epdf>. Acesso em 11 de abril de 2017.
- TOMÉ, Alexandra; AMORIM, Suely Teresinha Schmidt Passos de; MENDONÇA, Deise Regina Baptista. Dieta cetogênica no tratamento das epilepsias graves da infância: percepção das mães. **Rev. Nutr.**, Campinas , v. 16, n. 2, p. 203-210, Junho de 2003. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732003000200007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 16 de abril de 2017.

- VAMECQ, Joseph; VALLÉ, Louis; LESAGE, Florian; GRESSENS, Pierre; STABLES, James P. Antiepileptic popular ketogenic diet: emerging twists in an ancient story. *Progress in Neurobiology*, Volume 75, Issue 1, Janeiro de 2005, Pages 1-28. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/8018673_Antiepileptic_popular_ketogenic_diet_Emerging_twists_in_an_ancient_story. Acesso em 23 de abril de 2017;

- Van EGMOND, Martje E., *et al.* The efficacy of the modified Atkins diet in North Sea Progressive Myoclonus Epilepsy: an observational prospective open-label study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:45. Disponível em: <<https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13023-017-0595-3?site=ojrd.biomedcentral.com>>. Acesso em: 23 de abril de 2017.

- VEHMEIJER, Florianne O.L. *et al.* Can we predict efficacy of the ketogenic diet in children with refractory epilepsy? *European Journal of Paediatric Neurology*, Volume 19, Issue 6, 701 – 705, 2015. Disponível em: [http://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(15\)00125-7/fulltext](http://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(15)00125-7/fulltext). Acesso em 16 de abril de 2017.

- WILDER, Russell M. The effect on ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull.* 1921;2:307-8. *apud* SAMPAIO, Leticia Pereira de Brito. Ketogenic diet and epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(10):842-848. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v74n10/0004-282X-anp-74-10-0842.pdf>>. Acesso em 11 de abril de 2017.

- WOODYATT, Rollin T. Objects and method of diet adjustment in diabetics. *Arch Intern Med (Chic)*. 1921;28(2):125-41. Disponível em: <http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/533733>. Acesso em 11 de abril de 2017.