

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**ANA LUIZA AFONSO DE ARAUJO
CAROLINA IZOTON SADOVSKY
LETÍCIA RICARDINO ALMEIDA E SILVA**

**A DIETA CETOGÊNICA NO CONTROLE DA EPILEPSIA
REFRATÁRIA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA: UMA
REVISÃO**

VITÓRIA
2023

ANA LUIZA AFONSO DE ARAUJO
CAROLINA IZOTON SADOVSKY
LETÍCIA RICARDINO ALMEIDA E SILVA

**A DIETA CETOGENICA NO CONTROLE DA EPILEPSIA
REFRATÁRIA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA: UMA
REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa
Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM,
como requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

Orientador(a): Dr. Afrânio Côgo Destefani

Co-Orientador(a): Dra. Tania Mara Perini Dille
Rosa

VITÓRIA
2023

**ANA LUIZA AFONSO DE ARAUJO
CAROLINA IZOTON SADOVSKY
LETÍCIA RICARDINO ALMEIDA E SILVA**

**A DIETA CETOGÊNICA NO CONTROLE DA EPILEPSIA REFROTÁRIA
NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em 21 de novembro de 2023

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente

AFRANIO COGO DESTEFANI

Data: 21/11/2023 20:56:52-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Afrânio Côgo Destefani, Dr.
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador(a)

TANIA MARA PERINI DILLEM
ROSA:96907703734

Assinado de forma digital por TANIA

MARA PERINI DILLEM

ROSA:96907703734

Dados: 2023.11.21 16:48:31 -03'00'

Tania Mara Perini Dillem Rosa e titulação, Dra.
Preceptora da Residência Médica de Pediatria e Terapia Intensiva Pediátrica do
HINSG
Coorientador(a)

Patrícia Casagrande Dias Almeida, Dra.
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Adércio João Marquezini, Me.
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Dedicamos à coragem e à resiliência dos nossos pacientes, que nos inspiram todos os dias. Suas histórias de determinação e esperança iluminam nosso caminho, lembrando-nos do verdadeiro significado da jornada da cura.

RESUMO

Introdução: A redução da função inibitória cerebral na infância pode levar a distúrbios neurológicos como a epilepsia, sendo a dieta cetogênica debatida como uma terapia que reduz as crises epiléticas e melhora a qualidade de vida, apesar dos desafios de adesão. **Objetivos:** O estudo visou avaliar a eficácia da dieta cetogênica no controle da epilepsia refratária em crianças. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando artigos da base de dados PubMed, utilizando os descritores "drug resistant epilepsy" AND "ketogenic diet". A seleção final abrangeu artigos que abordassem a população pediátrica. **Resultados:** A dieta cetogênica demonstra eficácia abrangente na melhora de manifestações clínicas e no desenvolvimento neurocognitivo, apesar de efeitos adversos transitórios. A adesão é limitada por falta de suporte, restrições dietéticas e desafios culturais na adaptação da terapia. **Conclusão:** O estudo realça a dieta cetogênica como uma terapia promissora para a epilepsia refratária em pacientes pediátricos, todavia, ressalta a necessidade de investigações mais aprofundadas acerca de suas complexidades e aplicabilidade.

Palavras-chave: Epilepsia resistente a medicamentos; dieta cetogênica; crianças.

ABSTRACT

Introduction: The reduction of inhibitory brain function in childhood can lead to neurological disorders such as epilepsy, with the ketogenic diet being debated as a therapy that reduces epileptic seizures and improves quality of life, despite adherence challenges. **Objectives:** The study aimed to evaluate the efficacy of the ketogenic diet in controlling refractory epilepsy in children. **Methods:** A bibliographic review was conducted using articles from the PubMed database, employing the keywords "drug resistant epilepsy" AND "ketogenic diet". The final selection included articles addressing the pediatric population. **Results:** The ketogenic diet demonstrates comprehensive efficacy in improving clinical manifestations and neurocognitive development, despite transient adverse effects. Adherence is limited by lack of support, dietary restrictions, and cultural challenges in adapting to the therapy. **Conclusion:** The study highlights the ketogenic diet as a promising therapy for refractory epilepsy in pediatric patients, yet emphasizes the need for further in-depth investigations into its complexities and applicability.

Keywords: Drug-resistant epilepsy; ketogenic diet; children.

LISTA DE SIGLAS

EEG	Eletroencefalograma
CKD	Dieta cetogênica clássica
KDT	Dieta cetogênica
MAD	Dieta Atkins modificada
MCT-KD	Dieta de triglicerídeos de cadeia média
LGID	Dieta de baixo índice glicêmico
WBME	Dieta “whey-based” enriquecida com triglicerídeos de cadeia média

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	OBJETIVOS.....	10
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	10
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	10
3	METODOLOGIA.....	11
4	DISCUSSÃO.....	13
4.1	DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS DA EPILEPSIA REFRATÁRIA.....	13
4.2	MODALIDADES DE DIETAS CETOGÊNICAS.....	13
4.3	EFICÁCIA DA DIETA CETOGÊNICA EM EPILEPSIA REFRATÁRIA PEDIÁTRICA.....	15
4.4	EFEITOS ADVERSOS E SEGURANÇA.....	19
4.5	DESAFIOS NA ADESÃO AO TRATAMENTO.....	22
4.6	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E DIREÇÕES FUTURAS.....	23
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
	REFERÊNCIAS.....	26

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é um distúrbio neurológico complexo que afeta o adequado funcionamento das funções cerebrais. Para um organismo humano funcionar corretamente, é fundamental que haja um equilíbrio preciso entre os estímulos excitatórios e inibitórios em várias áreas do sistema nervoso central. Quando esse delicado equilíbrio é perturbado, podem surgir diversas repercussões clínicas, sendo uma das mais notáveis a epilepsia. (Xing, Yinghua et al., 2020)

A epilepsia é caracterizada pela hiperexcitação neuronal e frequentemente está relacionada à diminuição da atividade do sistema GABAérgico, que é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro. Isso leva a uma exacerbação da atividade elétrica em determinadas regiões cerebrais, resultando em crises epiléticas. Essas crises, por sua vez, podem se manifestar de várias formas, desde episódios breves de ausência até convulsões generalizadas que afetam todo o corpo. (Al-Baradie, Raidah S. et al., 2021)

É importante destacar que a epilepsia não é uma entidade única, mas sim um espectro de condições neurológicas. A Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) categoriza as causas da epilepsia em seis grupos principais: genéticas, estruturais, metabólicas, infecciosas, imunes e idiopáticas. Isso reflete a complexidade da condição e a necessidade de abordagens de tratamento personalizadas.

Na infância, a epilepsia é particularmente preocupante, com uma incidência mais alta nos primeiros dois anos de vida. As convulsões em bebês podem ter sérias consequências, afetando o desenvolvimento cognitivo e psicomotor de maneira significativa. O tratamento farmacológico é frequentemente a primeira linha de abordagem, mas nem sempre é eficaz. Infelizmente, muitas crianças com epilepsia não respondem bem a vários medicamentos anticonvulsivantes, o que pode resultar em uma deterioração progressiva e no surgimento de efeitos colaterais que pioram ainda mais a condição dos pacientes. (Herrero, Jana Ruiz et al., 2021)

Diante desse cenário, a busca por terapias alternativas e mais eficazes é fundamental. Uma abordagem que tem se mostrado promissora é a estimulação da atividade inibitória cerebral, com o objetivo de prevenir e interromper as crises

epiléticas. Para isso, diferentes classes de medicamentos são utilizadas no tratamento da epilepsia, visando restaurar o equilíbrio entre estímulos excitatórios e inibitórios.

Vale ressaltar que a epilepsia é uma condição relativamente comum, afetando de 0,5% a 1% da população em todo o mundo. Cerca de 60% dos casos têm início na infância, e aproximadamente 25% dos pacientes sofrem de epilepsia refratária, que é definida como um controle pobre das convulsões, mesmo após o uso adequado de pelo menos dois medicamentos antiepilépticos. Essa resistência ao tratamento pode levar a uma deterioração da função neurológica e a uma redução significativa na qualidade de vida dos pacientes. (Martin-McGill, Kirsty et al., 2020)

Uma opção terapêutica importante para casos de epilepsia resistentes a medicamentos é a cirurgia, desde que haja um foco epiléptico identificável que possa ser removido. No entanto, nem todos os pacientes são candidatos a essa intervenção cirúrgica, e muitas vezes a epilepsia tem causas que não podem ser eliminadas fisicamente, como fatores fisiológicos, genéticos e metabólicos. (Yildirim, Gonca Kiliç et al., 2022)

Nesses casos, a dieta cetogênica emerge como uma alternativa eficaz. Essa dieta envolve uma alimentação rica em gorduras e pobre em carboidratos, simulando os efeitos bioquímicos do jejum. Ela tem demonstrado uma significativa redução (acima de 50%) na frequência das convulsões em muitos pacientes, o que resulta em uma melhoria substancial na qualidade de vida. (Wells, Jana et al, 2020)

No entanto, é importante mencionar que a dieta cetogênica não é isenta de desafios. Ela pode ter efeitos colaterais, e muitas famílias enfrentam dificuldades em aderir ao plano terapêutico, devido à restrição dietética rigorosa. (Yilmaz, Ünsal et al., 2022)

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é revisar a literatura científica existente sobre os efeitos e riscos da adoção da dieta.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Analisar a eficácia da dieta cetogênica no manejo da epilepsia refratária em crianças e adolescentes.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a. Investigar a definição e características da epilepsia refratária.
- b. Entender as diferentes modalidades de dietas cetogênicas disponíveis.
- c. Avaliar possíveis efeitos adversos associados à implementação dessa terapia na infância.
- d. Identificar os desafios enfrentados pelos pacientes em relação à adesão a esse tratamento.

3 METODOLOGIA

A revisão bibliográfica narrativa foi conduzida com rigor metodológico, utilizando a base de dados PubMed e seguindo critérios estabelecidos pelos Medical Subject Headings (MeSH). A busca foi focada nos termos "drug resistant epilepsy" AND "ketogenic diet", e aplicaram-se filtros para assegurar a qualidade e relevância dos artigos. Estes incluíram "Texto completo gratuito", "Intervalo de cinco anos (2018-2023)", "População humana", "Faixa etária de infância a adolescência (0-18 anos)", e idiomas "Português" e "Inglês".

Os critérios de inclusão foram estritamente definidos para selecionar artigos que abordassem especificamente o controle da epilepsia refratária em crianças e jovens através da dieta cetogênica. Foram excluídos relatos de casos, revisões bibliográficas, estudos com dados incompletos e artigos que abordavam a epilepsia em conjunto com outras comorbidades ou com foco apenas nos efeitos metabólicos da dieta.

O processo de revisão foi dividido em várias etapas para garantir uma análise abrangente e precisa. Inicialmente, os títulos dos artigos foram avaliados para determinar sua relevância em relação aos objetivos da pesquisa. Em seguida, os resumos foram analisados para refinar ainda mais a seleção. Os artigos que passaram por essas duas etapas foram então submetidos a uma análise aprofundada. Diversos tipos de estudos foram considerados, incluindo estudos clássicos, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises. A Figura 1 ilustra de forma esquemática todas as etapas deste processo, servindo como um guia visual para a metodologia empregada.

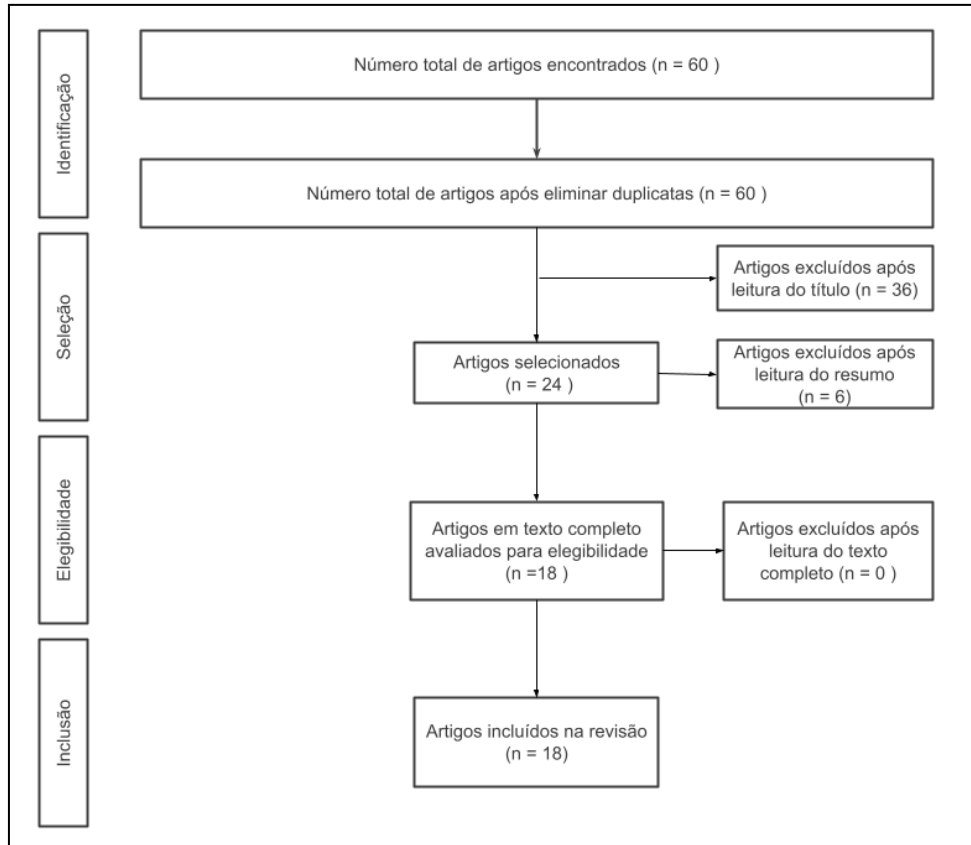


Figura 1: Diagrama do fluxo da seleção de artigos adaptado PRISMA.

4 DISCUSSÃO

4.1 DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS DA EPILEPSIA REFRATÁRIA

A epilepsia refratária é definida como a incapacidade de ficar livre de crises de modo sustentado após duas tentativas com fármacos antiepilépticos tolerados, apropriadamente escolhidos e usados de modo adequado, seja como monoterapia ou em combinação. Os pacientes com epilepsia refratária continuam a sofrer crises epilépticas mesmo após o uso de múltiplas drogas antiepilépticas em doses adequadas (Alameen Ali H. et al. 2022; Al-Baradie RS et al. 2021). Essa definição sugere que a epilepsia refratária é uma forma de epilepsia que requer abordagens alternativas, como a dieta cetogênica, para ajudar no controle das crises (Kim SH et al. 2019).

No estudo realizado por Perna S, et al. (2022) no Reino do Bahrein, um estudo de coorte retrospectivo examinou os efeitos da dieta cetogênica clássica em crianças com epilepsia refratária. O estudo observou uma redução no uso de medicamentos anticonvulsivantes, sugerindo que a dieta cetogênica pode possibilitar uma diminuição na necessidade desses medicamentos no tratamento

4.2 MODALIDADES DE DIETAS CETOGÊNICAS

As dietas cetogênicas (KDTs) têm sido amplamente utilizadas como uma abordagem terapêutica para tratar a epilepsia refratária, onde os medicamentos antiepilépticos não são eficazes para o controle completo dos sintomas. Existem várias modalidades dessas dietas, cada uma com suas proporções específicas de macronutrientes. A dieta cetogênica clássica (CKD) é uma das mais conhecidas e consiste em consumir cerca de 87% a 90% da energia total na forma de gorduras, variando entre proporções de 3:1 a 4:1, sendo a maior parte de gorduras e uma parte de proteínas e carboidratos. A CKD tem sido considerada difícil de ser tolerada e aderida devido à sua natureza restritiva. Por isso, variações como proporções mais baixas (como 3:1) começaram a ser utilizadas. Outra variante é a dieta de triglicerídeos de cadeia média (MCT-KD), que baseia-se em 71% das calorias provenientes de lipídios, sendo 60% destes lipídios provenientes de triglicerídeos de cadeia média (como no óleo de coco e laticínios). A dieta Atkins

modificada (MAD), por sua vez, permite uma ingestão ilimitada de proteínas e gorduras, restringindo apenas os carboidratos a 10 g por dia. Por fim, a dieta de baixo índice glicêmico (LGID) permite maior ingestão de carboidratos totais, porém restritos a alimentos de baixo índice glicêmico. Diferentes estudos têm sugerido a eficácia dessas modalidades de dietas cetogênicas no tratamento da epilepsia refratária, com a LGID também demonstrando ser eficaz, mesmo sem induzir cetose, como constatado em estudos recentes. (Herrero, Jana Ruiz et al., 2021)

As diferentes modalidades de dietas cetogênicas têm sido desenvolvidas com o objetivo de aumentar a adesão, palatabilidade e eficácia no tratamento da epilepsia refratária. Essas dietas têm se mostrado eficazes em diferentes faixas etárias e podem ser implementadas em diversos ambientes clínicos e sociais (Ko, Ara et al., 2022).

Uma vantagem na implementação dessa dieta no Oriente Médio é a similaridade da dieta local com as dietas indutoras de cetose. A adaptação da dieta do Oriente Médio à dieta cetogênica é bastante viável, uma vez que a região já possui uma variedade de alimentos ricos em gorduras e com baixo teor de açúcar. Pratos tradicionais como muthabal (berinjela defumada com óleo), homus (grão-de-bico amassado com óleo), Shakshuka (ovos cremosos com pimentão) e falafel (grão-de-bico seco misturado com salsa) podem ser incorporados. Até mesmo peixes locais, como Hamour e Safi, que são ricos em gorduras, são adequados para a dieta cetogênica. Além disso, o consumo regular de azeitonas e nozes, ricas em gordura, é parte da cultura alimentar local e pode ser útil para quem segue uma dieta cetogênica. Biscoitos de coco também são populares e podem ser uma opção para refeições adequadas (Perna, Simone et al., 2022).

As diferentes modalidades de dietas cetogênicas, como a CKD, MCT-KD, MAD e LGID, proporcionam flexibilidade no tratamento, permitindo que os médicos escolham a abordagem mais adequada para cada paciente. Além disso, a adaptação das dietas cetogênicas às preferências regionais de alimentos demonstra sua versatilidade e potencial para se tornar uma opção viável em diferentes culturas.

4.3 EFICÁCIA DA DIETA CETOGÊNICA EM EPILEPSIA REFRATÁRIA PEDIÁTRICA

O cérebro humano, epicentro da atividade neural, tradicionalmente depende da glicose como combustível energético, derivada tanto da dieta quanto dos reservatórios hepáticos de glicogênio. No entanto, em cenários de restrição de carboidratos ou jejum, a fisiologia humana recorre à cetogênese, um mecanismo alternativo de geração de energia. Este processo bioquímico converte ácidos graxos em corpos cetônicos, substratos energéticos versáteis que o tecido neural é capaz de metabolizar. Tal flexibilidade metabólica não apenas otimiza a resiliência energética cerebral, mas também modula a excitabilidade neuronal e a homeostase iônica. Pesquisas sugerem que esta modulação pode conferir um efeito neuroprotetor, mitigando a susceptibilidade a episódios convulsivos. Este entendimento abre novas perspectivas para terapias nutricionais focadas no manejo de desordens neurológicas, como a epilepsia refratária (Wells, Jana et al., 2020)

Dessa maneira, a dieta cetogênica tem emergido como uma abordagem terapêutica promissora para a epilepsia resistente a medicamentos. Estudos recentes demonstram resultados positivos em relação ao controle de convulsões, bem como melhorias no EEG e no desenvolvimento neurocognitivo.

Em um estudo realizado na Arábia Saudita, pacientes pediátricos submetidos a uma dieta cetogênica sem jejum prolongado apresentaram uma redução nas crises epilépticas após um período de tratamento. Esta pesquisa incluiu crianças com idades entre 2 e 16 anos, e foi observado uma redução média de 60,7% no número de crises por semana após seis meses de dieta. (Alameen Ali H. et al., 2022).

Resultados semelhantes foram relatados por Al-Baradie et al. (2021), que destacaram a capacidade da dieta cetogênica em controlar as crises epilépticas. Este estudo teve uma amostra variada, incluindo crianças de 1 a 14 anos, e relata que 57% dos pacientes alcançaram uma redução de 50% na frequência das crises após 12 meses de dieta e 20% ficaram livres de convulsões, ressaltando que a dieta cetogênica é uma opção de tratamento viável. Entretanto, é

importante ressaltar que este estudo é unicêntrico o que pode limitar a generalização dos resultados.

Kim SH et al. (2019) relatam uma experiência de 10 anos com a dieta cetogênica em crianças de até 3 anos de idade. Essa pesquisa demonstrou que a dieta pode ser aplicada com segurança nessa faixa etária, levando a uma redução das crises epiléticas em 71% dos casos. Além disso, o estudo observou que a dieta cetogênica também trouxe benefícios no desenvolvimento neurológico e no controle de outros sintomas associados à epilepsia refratária. Da mesma forma, Luz IR et al. (2019) relataram melhorias significativas no controle das crises epiléticas em crianças com epilepsia refratária. O estudo foi realizado em um centro pediátrico em Portugal e incluiu 42 crianças com idade média de 5 anos, que apresentaram 66% dos pacientes com redução da frequência das crises pela metade e 24% com remissão total.

A pesquisa de Ruiz Herrero et al. (2022) revelou resultados consistentes com a eficácia da dieta cetogênica em um grande número de pacientes (n = 160) ao longo de 18 anos, demonstrando seu papel fundamental no controle das crises diferenciando essa eficácia conforme a etiologia das epilepsias. A diminuição das crises epiléticas foi de 45-10% nos casos de origem estrutural, 79-47% nos casos de origem metabólica e 59-19% dos casos de distúrbios genéticos. Além disso, foi avaliado a necessidade de uso de múltiplos medicamentos antiepiléticos. A porcentagem de pacientes que necessitavam de 2 ou menos medicamentos antiepiléticos diminuiu de 41 - 56% no início para 34% ao longo do acompanhamento. Foi ainda encontrado remissão total das convulsões entre 12 e 15 % dos pacientes.

O estudo de Perna S et al. (2022), realizado no Reino do Bahrein, investigou os efeitos da dieta cetogênica clássica em crianças com epilepsia refratária. Após um acompanhamento de um ano, observou-se uma redução média de 58% nas crises epiléticas. Além disso, o estudo também destacou benefícios adicionais, como melhoria na qualidade de vida e redução na necessidade de medicações antiepiléticas.

Rebollo MJ et al. (2020) ressaltam a eficácia da dieta cetogênica no controle de crises epilépticas refratárias em pacientes pediátricos. A pesquisa destaca a redução significativa das convulsões em cerca de 67,5% dos casos estudados. Além disso, o estudo também aborda possíveis benefícios adicionais associados à dieta cetogênica, como melhora do comportamento, qualidade de sono e cognição.

O estudo de Yilmaz et al. (2022) avaliou a eficácia da dieta cetogênica em crianças com epilepsia refratária. O estudo foi realizado em um centro pediátrico na Turquia e incluiu 160 crianças com idade média de 9 anos, resultando em 66% dos pacientes, reduzindo para a frequência das crises a metade e remissão total em 24% dos pacientes. Os pacientes que alcançaram a remissão total das crises apresentavam, em média, um histórico de epilepsia de 5 anos e uma frequência de crises de 15 por mês.

Serrano-Tabares et al. (2022) exploraram a tolerância e a resposta à terapia cetogênica em neonatos e lactentes com menos de 4 meses, enfatizando a viabilidade da dieta nessa faixa etária. No estudo, apenas 33% das crianças alcançaram uma redução de 50% na frequência das crises após 12 meses de dieta, uma porcentagem relativamente menor quando comparado a eficácia encontrada nos demais estudos.

É importante notar que diferentes modalidades da dieta cetogênica foram utilizadas em diversos estudos, como a clássica dieta cetogênica modificada de Atkins (MAD) (Gupta et al., 2021) e a dieta cetogênica clássica (Perna et al., 2022). Os estudos revisados demonstram consistentemente que a dieta cetogênica é eficaz no controle das crises epilépticas em pacientes com epilepsia refratária. No entanto, a escolha da variante da dieta (por exemplo, MAD ou dieta cetogênica clássica) pode depender das necessidades individuais do paciente, bem como de considerações clínicas específicas.

Gupta et al., 2021 comparou a eficácia entre a dieta de Atkins modificada e a dieta de baixo índice glicêmico. Após 12 semanas, houve semelhança estatisticamente significativa nas eficácias em relação a remissão total e quase total (acima de 90% de redução) das convulsões entre as duas dietas. No

entanto, no grupo de redução de convulsões em acima de 50%, o grupo da LGIT foi significativamente maior em comparação com o grupo MAD.

Sondhi et al. 2020, comparou as dietas de atkins modificada e de baixo índice glicêmico com a dieta cetogênica clássica. A análise mostrou que após 24 semanas de intervenção, a mudança na frequência de convulsões foi semelhante nos três grupos, ainda que nenhum dos dois grupos tenha atendido aos critérios de não inferioridade estabelecidos pela pesquisa. No entanto, a dieta LGIT mostrou uma relação favorável entre a redução das convulsões e menos eventos adversos em comparação com KDT e MAD, sugerindo que a escolha entre as três dietas deve ser personalizada.

O estudo de Wheeler et al. (2023) foi realizado com 26 pacientes, dentre os quais metade já usavam uma fórmula cetogênica padrão e a outra metade não havia iniciado a terapia. A pesquisa substituiu ou introduziu para todos os participantes uma fórmula “whey-based” enriquecida com triglicerídeos de cadeia média para estudar sua eficácia. Na amostra total, 96% dos participantes responderam positivamente a dieta e a liberdade de convulsões foi de 20% para ambos os grupos após 3 meses de tratamento. A WBME foi bem tolerada, sem interrupção do tratamento em nenhum dos grupos, o que poderia ilustrar uma nova opção terapêutica para o controle das crises.

Além da eficácia na redução das convulsões, a dieta cetogênica também demonstrou melhorias no EEG (El-Rashidy et al., 2023) e no desenvolvimento cognitivo/neurocomportamental (Sondhi et al., 2020). Esses benefícios adicionais podem ter um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.

Tong et al. (2022) observaram uma redução significativa na frequência de convulsões em 80% das crianças tratadas com a dieta cetogênica padrão, acompanhada de melhorias no EEG. O estudo relatou uma redução nas anormalidades eletroencefalográficas, como atividades epileptiformes e descargas interictais, indicando um possível controle das crises epiléticas. Ruiz Herrero et al. (2022) relataram uma diminuição nas descargas epileptiformes em análises de EEG. Da mesma maneira, o de Ruiz Herrero J et al. (2022), que analisou as anormalidades no EEG, sugere que a dieta pode ajudar a normalizar

a atividade elétrica do cérebro e, conseqüentemente, melhorar a função neurológica.

Outros dois estudos corroboram com esses achados eletroencefalográficos, Alameen Ali et al. (2022) destacaram a melhora no EEG em 60% dos pacientes que experimentaram uma redução significativa nas convulsões com o protocolo de dieta cetogênica sem jejum e Yıldırım et al. (2022) relataram uma melhora no controle de convulsões em 68% das crianças com a dieta cetogênica, juntamente com uma diminuição nas descargas epiléptiformes em análises de EEG.

Por fim, Perna et al. (2022) também encontraram melhorias no desenvolvimento neuromotor em 60% das crianças que responderam à dieta cetogênica clássica.

Embora esses estudos tenham proporcionado resultados encorajadores, é importante observar que a eficácia pode variar entre as diferentes modalidades da dieta cetogênica. Portanto, ao escolher uma variante da dieta cetogênica, é fundamental considerar o acompanhamento médico e nutricional adequado e personalizar a abordagem de acordo com as necessidades individuais do paciente. A pesquisa continua a explorar as nuances dessas modalidades para otimizar seu uso clínico.

4.4 EFEITOS ADVERSOS E SEGURANÇA

A respeito dos efeitos adversos durante o tratamento com a terapia cetogênica, em sua maioria, não são um motivo frequente de interrupção do tratamento, a menos que ocorram no primeiro mês. Geralmente, esses eventos são leves, transitórios e de fácil gerenciamento (Herrero, Jana Ruiz et al., 2022). O efeito adverso mais comum na maior parte dos estudos analisados foi a constipação intestinal, assim como outros efeitos gastrointestinais.

Pode ocorrer ingestão insuficiente de nutrientes essenciais, como cálcio, ferro, zinco, vitaminas do complexo B, vitamina C e outros nutrientes, portanto, é necessário prestar atenção na suplementação quando utilizada por um longo período de tempo. A deficiência nutricional pode desencadear outras

complicações, como fraturas, devido a redução no consumo de cálcio e vitamina D, sendo necessária identificação rápida e prescrição de suplementos quando necessário. Além da deficiência nutricional, a dieta pode trazer diversos impactos ao organismo do paciente e faz-se necessário abordá-los. As dietas cetogênicas podem acarretar complicações nos sistemas gastrointestinal, hepático e renal, bem como desencadear dislipidemia e pode afetar, ainda, o crescimento. (Xing, Yinghua et al., 2020)

A hipercalcúria é uma preocupação, uma vez que pode ser assintomática e resultar em complicações graves, como a formação de cálculos renais. Embora tenha sido observada com frequência, a incidência de litíase renal no estudo com monitoramento contínuo da relação cálcio/creatinina foi significativamente menor do que a relatada na literatura anterior. Isso se deve, em grande parte, à administração precoce de citrato de potássio após a detecção de hipercalcúria (Herrero, Jana Ruiz et al., 2022).

A hiperlipidemia, um efeito colateral que é frequentemente observado em crianças submetidas à dieta cetogênica (Perna, Simone et al., 2022), contudo, como era previsto, a maioria apresentava apenas hiperlipidemia leve e nenhum deles necessitou de medicamentos para reduzir os níveis lipídicos. A hiperlipidemia leve parece estar correlacionada com uma taxa de resposta mais elevada. De acordo com informações anteriores, os efeitos adversos e condições médicas concomitantes não foram motivos comuns para a interrupção da dieta cetogênica. Além disso, melhorias na cognição e na capacidade de concentração têm sido relatadas como benefícios terapêuticos adicionais em crianças submetidas a essa dieta específica (Yilmaz, Ünsal et al., 2022). A avaliação dos riscos cardiovasculares a longo prazo ainda é motivo de discussão, apesar de estudos anteriores terem notado uma melhoria nos perfis lipídicos após um ano de acompanhamento. No entanto, os níveis de colesterol permaneceram elevados durante todo o período de observação, ao passo que a incidência de hipertrigliceridemia diminuiu após um ano. A dislipidemia pode ser gerenciada por meio de ajustes na dieta, como a substituição de gorduras saturadas por gorduras monoinsaturadas e poli-insaturadas (Herrero, Jana Ruiz et al., 2022). Em um estudo em que foi priorizado obter uma relação equilibrada de lipídios, otimizando

a ingestão de ácidos graxos poli-insaturados com uma quantidade fixa de ômega 3, foi observado baixa incidência de dislipidemia (8.5%) em comparação com outras publicações nas quais a incidência varia de 14 a 59% (Rebollo, Maria J et al., 2020).

O impacto no crescimento ainda é debatido. Atrasos no crescimento podem ocorrer em uma proporção significativa de pacientes, especialmente em crianças mais jovens. No entanto, também é possível observar um crescimento compensatório após a interrupção da dieta. Encontramos diferenças estatisticamente significativas nos escores Z de altura durante o acompanhamento, com uma porcentagem considerável de pacientes com valores inferiores a -2, especialmente entre as crianças com menos de 2 anos no início da dieta. Vários fatores podem contribuir para o atraso no crescimento, incluindo ingestão inadequada de energia e proteína, cetose, acidose e alterações endócrinas. Embora não tenhamos identificado diferenças significativas no crescimento com base no tipo de dieta ou ingestão de proteína, é importante ressaltar que as crianças com menos de 2 anos são mais vulneráveis (Herrero, Jana Ruiz et al., 2022).

De maneira geral, o protocolo da Dieta Cetogênica sem a inclusão do jejum prolongado tem sido descrito como associado a efeitos adversos mais brandos e menos frequentes, inclusive entre crianças. Embora alguns centros considerem o uso de protocolos com jejum para dar início à dieta devido à obtenção de uma resposta mais rápida e indução da cetose, é importante observar que o jejum em crianças têm maior probabilidade de causar hipoglicemia, letargia e acidose. Adicionalmente, protocolos graduais da dieta cetogênica sem a inclusão do jejum têm demonstrado menos efeitos colaterais, como hipoglicemia e intolerância gastrointestinal, e melhorias comparáveis nas convulsões foram relatadas (Alameen Ali, Hayat et al., 2022).

Em resumo, embora as dietas cetogênicas sejam frequentemente utilizadas em tratamentos de longa duração, especialmente em casos de epilepsia grave, é essencial monitorar de perto os potenciais efeitos adversos, especialmente em crianças mais jovens (menores de 2 anos) e com maior risco de atraso no

crescimento. Além disso, identificar durante o tratamento complicações da dieta e monitorar de perto os pacientes com maiores riscos e alterações.

4.5 DESAFIOS NA ADESÃO AO TRATAMENTO

A implantação da dieta cetogênica pode ser um grande desafio para muitas famílias, e muitos trabalhos discutem o impacto que a baixa adesão causa no desfecho clínico dos estudos. Dentre as barreiras mencionadas destaca-se a fraca rede de apoio que possa sanar possíveis dúvidas dos familiares, assim como a dificuldade que muitos têm para seguir as diversas restrições dietéticas da terapia cetogênica. A fim de obter resultados mais fidedignos, uma das pesquisas analisadas cita uma triagem mais seleta, escolhendo famílias que teriam mais facilidade em aderir às orientações. Além disso, foram realizadas sessões preparatórias, com a criação de uma rede de apoio formada por nutricionistas e neurologistas de plantão para melhor coordenar o cuidado e garantir um melhor desfecho. (Alameen Ali, Hayat et al., 2022)

Outro estudo relaciona a taxa de desistência precoce com a faixa etária dos pacientes analisados, demonstrando uma maior taxa de abandono concentrada no grupo de crianças mais velhas, registrando valores que variaram entre 12% e 16%. Diferente das crianças mais novas, as crianças com idade superior a 2 anos possuem mais autonomia sobre a própria alimentação, e o menor controle por parte dos responsáveis teve grande impacto na continuidade no programa. Dessa forma, a necessidade de vigilância constante também se torna um desafio para o sucesso terapêutico. (Kim, She Hee et al., 2019)

A maior taxa de interrupção em dietas cetogênicas mais rigorosas, como a KDT e CKD, está relacionada a um desafio frequentemente mencionado em diversos estudos: as barreiras culturais à adaptação e adesão alimentar. Esse fator tem um impacto significativo, especialmente em países onde a dieta tradicional da população é rica em carboidratos, o que limita a variedade de alimentos disponíveis e aumenta a probabilidade de descumprimento das diretrizes terapêuticas.

Uma pesquisa conduzida no Oriente Médio obteve resultados promissores na redução de episódios de epilepsia, o que pode ser diretamente atribuído à alta adesão dos participantes às orientações dos pesquisadores. Essa região possui uma culinária diversificada, com alimentos locais que se encaixam nas especificações da dieta cetogênica, caracterizada por uma baixa porcentagem de carboidratos (10%) e uma alta porcentagem de gordura (70%). Esse mesmo estudo comparou os resultados da adoção da dieta cetogênica no sul da Índia, onde foi possível observar uma taxa de desistência mais elevada entre seus participantes, principalmente devido à falta de adesão. Isso se deveu ao fato de que a dieta habitual da população local é rica em carboidratos, com destaque para o consumo de arroz. Nesse contexto, a tolerância cultural desempenhou um papel crucial no desfecho de muitos pacientes, enfatizando a importância de adaptar receitas para que atendam às preferências dietéticas específicas de cada cultura. (Perna, Simone et al., 2022)

4.6 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E DIREÇÕES FUTURAS

A dieta cetogênica emerge como uma abordagem terapêutica altamente eficaz no controle da epilepsia refratária em pacientes pediátricos, oferecendo uma alternativa valiosa aos tratamentos convencionais, especialmente quando medicamentos antiepilépticos tradicionais não surtem efeito (Alameen Ali H. et al. 2022).

A pesquisa de Al-Baradie RS et al. (2021) enfatiza a importância de incorporar a dieta cetogênica como parte integral do plano de tratamento para pacientes com epilepsia refratária, dadas suas notáveis contribuições para o controle das crises epiléticas em crianças. Esta abordagem terapêutica é particularmente relevante em casos de resistência a medicamentos antiepilépticos.

O estudo de Kim SH et al. (2019), abrangendo uma análise de 10 anos sobre o uso da dieta cetogênica em crianças com até 3 anos de idade, oferece evidências sólidas quanto à segurança e eficácia da dieta nessa faixa etária. Isso é de importância clínica fundamental, indicando que a dieta cetogênica pode ser uma

opção terapêutica viável, mesmo para pacientes muito jovens, no controle das crises epilêpticas refratárias.

No que diz respeito às perspectivas, Rebollo MJ et al. (2020) destacam a necessidade de estudos adicionais para identificar marcadores preditivos de resposta à dieta cetogênica. Esse avanço permitiria uma aplicação mais precisa e personalizada da dieta em pacientes com epilepsia refratária. Além disso, investigações futuras podem se concentrar em analisar as modificações específicas da dieta cetogênica e sua possível associação com o microbioma intestinal, visando otimizar ainda mais os resultados terapêuticos.

Em síntese, as descobertas atuais sobre o uso da dieta cetogênica no controle da epilepsia refratária são promissoras e indicam que essa abordagem terapêutica pode ser uma estratégia eficaz para o tratamento desse tipo de epilepsia. No entanto, a pesquisa futura desempenhará um papel crucial na melhoria da aplicação da dieta, na identificação de preditores de resposta e na exploração de modificações para melhora da adesão.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise aponta consistentemente para a eficácia da dieta cetogênica no controle da epilepsia refratária pediátrica. Vários estudos demonstraram reduções significativas nas convulsões, melhorias no EEG e no desenvolvimento neurocognitivo em crianças e adolescentes submetidos a diferentes modalidades da dieta cetogênica. Esses resultados sugerem que a dieta cetogênica pode ser uma opção terapêutica promissora para aqueles que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais.

No entanto, é importante notar que diferentes modalidades da dieta cetogênica foram utilizadas nos estudos, e a escolha da variante pode depender das necessidades individuais do paciente e de considerações clínicas específicas. Além disso, a dieta cetogênica não está isenta de efeitos adversos, como constipação intestinal, hipercalciúria, hiperlipidemia e atraso no crescimento, que devem ser monitorados e gerenciados adequadamente.

A adesão à dieta cetogênica também representa um desafio significativo, especialmente em crianças mais velhas, devido às restrições alimentares e às barreiras culturais. Portanto, é crucial fornecer suporte adequado às famílias e considerar a tolerabilidade cultural ao planejar a implementação da dieta.

Em resumo, a pesquisa revisada fornece evidências encorajadoras sobre a eficácia da dieta cetogênica no manejo da epilepsia refratária em crianças e adolescentes. No entanto, é necessário um acompanhamento médico e nutricional rigoroso, considerando as modalidades da dieta, os potenciais efeitos adversos e os desafios de adesão para otimizar seu uso clínico. O conhecimento atual destaca a importância de considerar a dieta cetogênica como uma opção terapêutica válida e personalizada para pacientes pediátricos com epilepsia refratária.

REFERÊNCIAS

- ALAMEEN ALI, Hayat et al. The efficacy of non-fasting ketogenic diet protocol in the management of intractable epilepsy in pediatric patients: a single center study from Saudi Arabia. **Journal of International Medical Research**, v. 50, n. 3, p. 03000605221081714, 2022.
- AL-BARADIE, Raidah S. et al. The role of ketogenic diet in controlling epileptic seizures. **Neurosciences Journal**, v. 26, n. 1, p. 103-106, 2021.
- DOU, Xiangjun et al. Evaluation of the seizure control and the tolerability of ketogenic diet in Chinese children with structural drug-resistant epilepsy. **Seizure**, v. 94, p. 43-51, 2022.
- EL-RASHIDY, Omnia Fathy et al. Ketogenic diet for epilepsy control and enhancement in adaptive behavior. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 2102, 2023.
- GUPTA, Surbhi; DABLA, Surekha; KAUSHIK, Jaya Shankar. Modified atkins diet vs low glycemic index treatment for drug-resistant epilepsy in children: an open label, randomized controlled trial. **Indian Pediatrics**, v. 58, p. 815-819, 2021.
- HERRERO, Jana Ruiz et al. Ketogenic dietary therapies for epilepsy: Experience in 160 patients over 18 years. **Anales de Pediatría (English Edition)**, v. 96, n. 6, p. 511-522, 2022.
- HERRERO, Jana Ruiz et al. Efficacy and safety of ketogenic dietary therapies in infancy. A single-center experience in 42 infants less than two years of age. **Seizure**, v. 92, p. 106-111, 2021.
- KIM, Se Hee et al. The ketogenic diet in children 3 years of age or younger: a 10-year single-center experience. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 8736, 2019.
- KO, Ara; KWON, Hye Eun; KIM, Heung Dong. Updates on the ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy. **biomedical journal**, v. 45, n. 1, p. 19-26, 2022.
- LUZ, Inês Romão et al. Ketogenic diet for refractory childhood epilepsy: beyond seizures control, the experience of a Portuguese pediatric centre. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 12, p. 760-766, 2019
- MARTIN-MCGILL, Kirsty J. et al. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2020.
- PERNA, Simone et al. Effects of classic ketogenic diet in children with refractory epilepsy: a retrospective cohort study in Kingdom of Bahrain. **Nutrients**, v. 14, n. 9, p. 1744, 2022.
- REBOLLO, MJ et al. Ketogenic Diet in patients with refractory epilepsy. **Revista chilena de pediatría**, v. 91, n. 5, p. 697-704, 2020.

SERRANO-TABARES, Carolina et al. Tolerance and response to ketogenic therapy in neonates and infants younger than 4 months. Case series in a hospital center in Medellín, Colombia. **Revista de Neurologia**, v. 75, n. 10, p. 305, 2022.

SONDHI, Vishal et al. Efficacy of ketogenic diet, modified Atkins diet, and low glycemic index therapy diet among children with drug-resistant epilepsy: a randomized clinical trial. **JAMA pediatrics**, v. 174, n. 10, p. 944-951, 2020.

TONG, Xin et al. Clinical implementation of ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: Advantages, disadvantages, and difficulties. **Seizure**, v. 99, p. 75-81, 2022.

WELLS, Jana et al. Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy—A review. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1809, 2020.

WHEELER, Christine E. et al. Efficacy and tolerability of a whey-based, medium-chain triglyceride-enhanced ketogenic formula in children with refractory epilepsy: A retrospective study. **Seizure**, v. 91, p. 29-33, 2021.

XING, Yinghua; LIU, Shulan; LIN, Qiling. Effects of ketogenic diet on children with refractory epilepsy, electroencephalogram and neurobehavioral development. **Minerva Medica**, v. 113, n. 4, p. 741-742, 2020.

YILDIRIM, Gonca Kılıç et al. Evaluation of ketogenic diet therapy in children diagnosed with drug-resistant epilepsy: a single-center experience. **The Turkish Journal of Pediatrics**, v. 64, n. 3, p. 435-445, 2022.

YILMAZ, Ünsal et al. The effectiveness of the ketogenic diet in drug-resistant childhood epilepsy. **The Turkish Journal of Pediatrics**, v. 64, n. 2, 2022.