

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Dieta cetogênica utilizando jejum fracionado:
emprego ambulatorial em epilepsia refratária**

Dissertação de Mestrado

Carlos Roberto de Moraes Rego Barros

Porto Alegre, 2006

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Dieta cetogênica utilizando jejum fracionado:
emprego ambulatorial em epilepsia refratária**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Medicina e Ciências da Saúde, com Área de Concentração em Neurociências,
como parte dos requisitos necessários para obtenção do Grau de Mestre.

Mestrando: Carlos Roberto de Moraes Rego Barros
Orientador: Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa

Porto Alegre, 2006

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser meu Pai.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa, que ao me acolher como seu orientando, além de orientador e professor, foi mestre, e pelo que passei soube mostrar-me o verdadeiro valor da medalha que posso vir a ostentar no peito.

À minha colega Lisiane, que foi incentivo e companheirismo para que eu começasse, seguisse e terminasse esta pós-graduação.

À Reitoria e Pró-Reitoria Administrativa da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Criciúma – SC, pelo que permitiram e auxiliaram na realização deste Mestrado.

À minha companheira de pesquisa, nutricionista e professora Letícia Carina Ribeiro, que foi amiga e “cabeça” durante este ensaio clínico.

À minha companheira nutricionista Marta Koch, pelo valor do apoio e profissionalismo durante este trabalho.

À minha companheira farmacêutica e bioquímica Dra. Myriam Perrenoud, pelo apoio e paciência durante as pesquisas laboratoriais.

Às nutricionistas Denise e Terezinha, pelo apoio e por terem convocado estas duas companheiras de trabalho, Letícia e Marta, como minhas auxiliadoras na pesquisa.

Ao Prof. Dr. Irênio Gomes, que foi um grande orientador na análise estatística deste trabalho, minha sincera admiração e gratidão.

A todos os funcionários da secretaria de pós-graduação da FAMED-PUCRS e do IPB, pelo apoio, orientação e gentileza neste caminho seguido por mim.

A todos os pacientes e voluntários que fizeram parte deste trabalho, pela compreensão e cooperação.

À minha família:

Meu pai e minha mãe, pelo desejo de me ver grande.

À minha esposa e meu filho, Lucir e Marcelo, com quem convivo no dia-a-dia, e ao

meu filho Marcos, com quem convivo na espiritualidade;

que sabem o valor deste meu trabalho, assim como que o julgamento do meu

sucesso é por aquilo que tive que renunciar para consegui-lo.

Muito Obrigado.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	iii
DEDICATÓRIA.....	iv
SUMÁRIO.....	v
LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	03
2.1. Epilepsia.....	03
2.1.1. Tratamento da Epilepsia	05
2.1.2. Epilepsia Refratária.....	10
2.2. Dieta Cetogênica.....	13
2.2.1. Dieta Cetogênica: bioquímica e mecanismos de ação.....	20
2.2.2. Indicação nas Epilepsias.....	22
2.2.3. Efeitos indesejáveis e Problemas comuns no uso da dieta.....	24
2.2.4. Tolerabilidade.....	26
2.2.5. Cálculo da Dieta Cetogênica.....	27
2.2.6. Cetonúria.....	29
2.2.7. Beta-hidroxibutirato plasmático.....	30
3. OBJETIVOS.....	32

3.1. Objetivo Geral.....	32
3.2. Objetivos Específicos.....	32
4. DESENVOLVIMENTO DA DISSERTAÇÃO.....	33
5. CASUÍSTICA E METODOLOGIA.....	34
5.1. Delineamento da Pesquisa.....	34
5.2. População.....	34
5.3. Controle.....	35
5.4. Cálculo do Tamanho da Amostra.....	35
5.5. Aplicação ambulatorial da dieta cetogênica em portadores de epilepsia refratária, utilizando jejum fracionado.....	35
5.7. Considerações Éticas.....	41
5.8. Análise Estatística dos Resultados.....	41
5.9. Resultados.....	43
6. DISCUSSÃO.....	55
7. CONCLUSÕES.....	66
8. PERSPECTIVAS.....	67
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
11. ANEXOS.....	75
Artigo: Dieta Cetogênica utilizando jejum fracionado: emprego ambulatorial em epilepsia refratárias.....	76
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	10
Prontuário de Acompanhamento.....	10
Exemplo para cálculo da dieta cetogênica Projeto PUC.....	10
Protocolo de Pesquisa – Dieta Cetogênica	10

LISTA DE ABREVIATURAS

Acetil Co-A – Acetil coenzima A

Acetoacetil Co-A – Acetoacetil coenzima A

ATP – Adenosina trifosfato

Beta-HB – Beta-hidroxibutirato

DAE – Droga(s) antiepiléptica(s)

DC – Dieta cetogênica

DP – Desvio padrão

GABA – Ácido gama-aminobutírico

HSL – Hospital São Lucas

IBE – International Bureau for Epilepsy

ILAE – International League Against Epilepsy

Kcal - Quilocaloria

Mg/dl – Miligrama por decilitro

Mmol/l – Milimol por litro

PUCRS – Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

TCM – Triglicerídeos de cadeia média

UE – Unidade de energia

USA – Estados Unidos da América do Norte

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Evolução da glicemia por paciente.....	46
Figura 2	Evolução do colesterol por paciente.....	47
Figura 3	Evolução do cálcio por paciente.....	48
Figura 4	Evolução do peso por paciente.....	49
Figura 5	Evolução do betahidroxi butirato por paciente.....	50
Figura 6	Evolução do número de crises por paciente.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores de glicemia, colesterol, cálcio, peso, betahidroxibutirato e número de crises antes da dieta e nos meses que foram seguidos.....	45
Tabela 2	Percentual de alteração, por paciente, do número de crises entre o mês anterior ao tratamento e o mês com melhor resposta.....	51
Tabela 3	Valores mensais do betahidroxibutirato e da proporção do número de crises (em comparação ao mês anterior ao tratamento).....	52
Tabela 4	Valores da cetonúria e do beta-HB, avaliados no mesmo dia (avaliação do primeiro mês), em relação à proporção do número de crises (em comparação ao mês anterior ao tratamento).....	52
Tabela 5	Média diária das crises da paciente J de acordo com a medida da cetonúria do dia correspondente	53

RESUMO

Introdução

Estudos experimentais clássicos têm sido realizados desde o início do século passado, utilizando métodos alternativos para tratamento das epilepsias. Entre eles, o emprego de uma dieta, denominada dieta cetogênica, que mimetizando os efeitos de um jejum prolongado, provoca a produção de corpos cetônicos, que seriam responsáveis por inibir a hiperexcitabilidade neuronal. Baseado nestes conceitos metabólicos e bioquímicos, foi aplicado tratamento utilizando dieta cetogênica em pacientes portadores de epilepsia refratária a tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial e utilizando jejum fracionado.

Objetivos

Avaliar a eficácia da dieta cetogênica no controle de crises em pacientes jovens (crianças e adolescentes) com epilepsia refratária, assim como relacionar a resposta terapêutica com a dosagem urinária de corpos cetônicos e do beta-hidroxibutirato plasmático, avaliar a ocorrência de alguns possíveis efeitos colaterais, e avaliar a tolerabilidade e adesão dos pacientes ao tratamento, durante o emprego da dieta cetogênica.

Métodos

A presente pesquisa foi aplicada em caráter prospectivo, por uma equipe formada por médicos neurologistas, nutricionistas, bioquímicas e profissionais de enfermagem,

junto ao Ambulatório de Epilepsia do HSL da PUCRS.

Participaram da pesquisa 10 pacientes portadores de epilepsia refratária a tratamento medicamentoso, em uso de politerapia medicamentosa, que após seleção, avaliação inicial e concordância com o tratamento proposto, passaram a ser acompanhados pela equipe, através de retornos mensais, por um período proposto inicialmente para seis meses de aplicação da dieta. Neste seguimento periódico eram realizadas reavaliações clínicas e nutricionais, se necessários reajustes na dieta, reorientação medicamentosa, instituição de tratamentos paralelos, assim como a colheita de material para as avaliações bioquímicas realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do HSL da PUCRS.

Resultados

No presente estudo, avaliando a resposta global do efeito da dieta cetogênica sobre a frequência das crises epiléticas, houve significância nos resultados obtidos, visto que a eficácia do tratamento foi confirmada quando 50% dos pesquisados tiveram de 50% a 100% de diminuição do número de crises, em relação a período anterior ao tratamento. Entretanto, se analisarmos o percentual de alteração, por paciente, do número de crises entre o mês anterior ao tratamento e o mês de melhor resposta, encontramos um resultado sem significância estatística ($p=0,289$), possivelmente causado pela falta de adesão ao tratamento e as variações para número elevado de crises muito acentuadas em alguns pacientes. Entretanto, considerando-se isoladamente os sete pacientes que responderam com redução de crises, houve significância de resultado (p menor que 0,05).

Houve respostas estatísticas significantes, ao relacionarmos a média diária de crises com a medida de cetonúria do dia correspondente ($p=0,002$); e na proporção de crises nos meses correspondentes às dosagens do beta-hidroxibutirato plasmático quando iguais ou superiores a 1mmol/l em relação às dosagens inferiores a este valor ($p=0,004$).

Quanto à avaliação dos possíveis efeitos colaterais do emprego da dieta cetogênica considerados neste estudo, constatou-se que dos pacientes que realizaram mais de uma coleta sanguínea: 37,5% dos pacientes desenvolveram hipoglicemia assintomática, 50% desenvolveram aumento do colesterol total, nenhum paciente apresentou hipocalcemia e, 83,3% tiveram perda de 0,9% a 11,4% do peso inicial.

Quanto às conclusões relacionadas à tolerabilidade e adesão ao tratamento pela dieta cetogênica, neste estudo tivemos os seguintes dados quantos às desistências e razões delas: 55,5% delas ocorreram pelas restrições ou limites impostos pela dieta, incluindo as dificuldades no controle alimentar pelos responsáveis e a rejeição à dieta (especialmente pela não palatabilidade), e 44,5% ocorreram pela preocupação dos responsáveis com intercorrências ocorridas, especialmente processos infecciosos (mesmo que não decorrentes da dieta) e perda de peso.

Conclusão

O tratamento das epilepsias refratárias a medicamentos proposto neste estudo, através do emprego ambulatorial da dieta cetogênica sob jejum fracionado, mostrou-se eficaz em relação à resposta global apresentada relativa à diminuição de frequência das crises. Tanto a dosagem da cetonúria diária, quanto a dosagem mensal do beta-hidroxi-butirato, são procedimentos válidos para avaliação dos níveis de cetose necessários para a boa resposta terapêutica à dieta cetogênica, sendo que o beta-HB é o melhor padrão laboratorial indicador do controle de crises. O conhecimento da frequência dos efeitos indesejáveis relacionados à dieta cetogênica deve servir para a tomada de medidas preventivas, ou mesmo imediatas, na tentativa de reduzir repercussões sobre o sucesso do tratamento. Tanto em relação ao exposto na última consideração, quanto à necessidade de se optar por um tratamento alternativo para as epilepsias refratárias, os cuidados com as

considerações responsáveis pela intolerabilidade e falta de adesão à dieta devem ser respeitados, visando boa resposta ao tratamento pela dieta cetogênica.

ABSTRACT

Introduction

Classic experimental studies have happened since past age beginning, through alternative methods for epilepsy treatment. In one of these methods, using a diet denominate ketogenic diet, we can imitate effects of a prolonged fasting, producing ketonic bodies, and blocking neuronal excitement. According these biochemical and metabolic concepts, we administered a treatment using ketogenic diet in refractory epileptic outpatients, using fractional fast.

Objectives

To evaluate ketogenic diet efficacy in young patient's seizures (children and adolescents) with refractory epilepsy, and to relate the therapeutic results with urinary ketonic bodies and plasmatic beta-hydroxybutyrate, to evaluate the occurrence of possible adverses effects, and the tolerability and adherence of diet's users.

Methods

This was a prospective study, applied by a team composed by neurologists, nutricionists, biochemics and nursing personal of the Epilepsy Clinic of HSL/PUCRS.

The subjects of this study were 10 patients with refractory epilepsy using polytherapy with anticonvulsant medications. After selection and initial evaluation, with the accepting to the treatment, they were followed through mensal returns during a period initially proposed by six months of diet. The periodic following were realized by clinical and nutritional evaluations, with readjusts in the diet, orientation about medication of concomitant use, and collection of blood material for the biochemical evaluations at the Clinical Pathology Laboratory at HSL/PUCRS.

Results

In this study, the analysis of ketogenic diet effects decreasing seizures frequency showed significant results, and the efficacy of treatment was confirmed when 50% of patients had 50% to 100% of seizures decrease. However, the analysis of the percentage of seizure frequency changing in each patient, between the anterior month of treatment and the month with the best answer to treatment, found absence of statistic results ($p=0,289$) because of low adherence, and patients with number of seizures extremely high. However, considering only seven patients with seizure decrease we had significant results (p lower than 0.05).

There were significant answers when we relate diary mean seizures and urinary ketones measure at the same day ($p=0,002$); and in the seizures ratio in the months that there was plasmatic beta-hydroxybutyrate dosages equal or higher than 1 mmol/l related with dosages lower than this value ($p=0,004$).

Relative to the adverse effects of the ketogenic diet evaluated in this study, we observed the following results: 37,5% of the patients had asymptomatic hypoglycemia, 50% had increase of the cholesterol, no patients had hypocalcemia and, 83,3% had loss of 0,9% to 11,4% of the initial weight.

In this study, relative to the tolerability and adherence to the ketogenic diet, the reasons to discontinue the diet were: 55,5% occurred by limitations of the diet, including difficulties of feed control by parents, and diet refusal, and 44,5% occurred by the concern of the parents with parallel occurrences, mainly infections and loss of weight.

Conclusion

The treatment of refractory epilepsies proposed in this study, in outpatients ketogenic diet with fractional fasting was effective when related with seizures decrease. Amount the dosage of daily ketone urinary, how the mensal dosage of beta-

hydroxybutyrate is a valid procedure to evaluate ketose degrees necessary to a better therapeutic response to ketogenic diet, but beta-HB blood dosage is the best laboratory standard to indicate seizure control. The knowledge of the frequency of adverse events relative to the ketogenic diet will serve to preventive or immediate measure, reducing reverberation in the success of the treatment. The most important aspects of ketogenic diet are related to the tolerability and compliance to get good seizure control.

1. INTRODUÇÃO

Desde eras anteriores a Cristo, tinha-se a idéia de que determinada dieta praticada pelo indivíduo poderia ter efeito sobre as diversas formas de epilepsia, e desde então a idéia da ação do jejum para tratamento de pacientes epiléticos vem sendo utilizada como alternativa para as epilepsias, em especial as refratárias.

A partir da segunda década do século XX passou a ser estudada a ação de uma dieta que simulasse o efeito do jejum, dando ao sistema nervoso outra forma de substrato energético diferente da glicose, e que atuasse de forma inibitória em relação às epilepsias, tendo se instituído o uso da chamada dieta cetogênica, composição rica em lipídeos e pobre em carboidratos e proteínas. Na medicina moderna, o estudo inicial tem seu registro na França em 1911, através de Guelpa e Marie; posteriormente outros pesquisadores fizeram estudos com a utilização da dieta, que se tornou impopular entre os anos 70 e 90 após a introdução da carbamazepina e do ácido valpróico. A dieta cetogênica voltou a ser aplicada como terapêutica das epilepsias refratárias após 1996, a partir de estudos de Freeman, que faz extensa descrição do método clássico da dieta cetogênica.

A idéia básica do funcionamento da dieta cetogênica, que é um esquema alimentar rico em gorduras, e baixo em carboidratos e proteínas, faz com que a geração de uma condição de cetose implique que o cérebro, ao não ter a glicose como fonte de energia, passe a utilizar-se dos corpos cetônicos como sua fonte energética, ocasionando redução percentual de crises epiléticas refratárias à terapêutica medicamentosa. Entretanto o mecanismo de ação preciso, que leva à redução de crises pela ação da cetose, não está

completamente esclarecido.

A maioria dos centros que atua com a dieta cetogênica preconiza a sua iniciação sob hospitalização, onde após jejum prolongado de, em média, 24 a 36 horas, é feita a introdução da dieta, com progressiva elevação da proporção de gorduras em relação a carboidratos e proteínas, além de restrição líquida, havendo maior exposição, em curto prazo a efeitos indesejáveis, além de elevação de custos de tratamento por internação média de, no mínimo, cinco dias.

Neste estudo prospectivo propõe-se a utilização da dieta cetogênica em nível ambulatorial, introduzida diretamente na proporção de quatro partes de lipídeos para uma parte de carboidratos e proteínas, após um jejum fracionado em doze horas noturnas iniciais, que se repete por mais doze horas na noite seguinte, utilizando desde o início as características dietéticas especiais na alimentação. Tem-se a intenção com este procedimento que o fracionamento em jejuns noturnos, intercalados já com o uso de uma dieta com características cetogênicas, produza do ponto de vista bioquímico as mesmas condições metabólicas das de outras formas de uso da dieta, e com menor probabilidade de efeitos colaterais a curto prazo, além de redução custos.

Desta maneira o presente trabalho acaba se justificando pelo seu relativo ineditismo e futuras aplicabilidades clínicas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Epilepsia

A palavra epilepsia, que foi utilizada pela primeira vez por Avicena (980 a 1037), no século 11, é originada do verbo grego “epilambanein”, que significa ser tomado, atacado, dominado, ou seja, trata-se de um verbo que sugere que uma força externa provoca a crise. Hipócrates, cerca de 400 anos antes de Cristo, reconheceu que epilepsia era um distúrbio cerebral.¹

Com a evolução da História, os conhecimentos médicos foram se tornando mais consistentes, e a elucidação dos mecanismos neurofisiológicos de diversas patologias tem colaborado para o melhor entendimento das mesmas, daí temos observado mudanças freqüentes nas definições de epilepsia. Gastaut e colaboradores² definem epilepsia como uma afecção crônica caracterizada pela presença de crises epilépticas recorrentes, sendo que crises epilépticas designam as crises cerebrais que dependem da descarga excessiva de uma população neuronal hiperexcitável.

Recentemente a International League Against Epilepsy (ILAE) e o International Bureau for Epilepsy (IBE) propuseram que epilepsia é o nome de uma alteração cerebral caracterizada predominantemente por interrupções recorrentes e imprevisíveis da função cerebral normal, chamadas crises epiléticas, não sendo distúrbios únicos, mas uma variedade de alterações que refletem uma disfunção cerebral básica resultante de várias causas diferentes.³

Estas mesmas entidades definiram que epilepsia é uma alteração cerebral caracterizada por uma predisposição resistente em gerar crises epiléticas, e pelas conseqüências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição. A definição de epilepsia exige a ocorrência de pelo menos uma crise epilética. E que crise epilética é a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devido à atividade neuronal cerebral anormal excessiva.³

Quanto à incidência e prevalência das epilepsias, ainda ocorre certa dificuldade de estabelecimento, visto que os dados de frequência delas são muito variáveis, devido desde as definições adotadas de epilepsia até a fonte de obtenção dos dados. Guerreiro⁴ cita referência de Hauser e Hesdorff em 1990, de que a taxa de incidência varia de 11 a 131/100.000 por ano e a prevalência de 1,5 a 30/1000.

Marino e colaboradores encontraram prevalência na Grande São Paulo de 11,9/1000. Mais recentemente, Fernandes determinou uma prevalência de

16,5 e 20,3/1000 respectivamente para epilepsia ativa e inativa em Porto Alegre.^{4,5}

A faixa etária mais acometida é a infantil, particularmente abaixo de 2 anos de idade e em segundo lugar, idosos com mais de 65 anos. Estima-se que um por cento da população tenha epilepsia aos 20 anos de idade e mais do que 3% receberão diagnóstico até os 80 anos. A maioria dos estudos mostra que há discreto predomínio nos homens em relação às mulheres (1,1 a 1,7 vezes).⁴

No conceito de epilepsia é importante a definição de epilepsia ativa e epilepsia inativa, até mesmo para caracterizar elementos de diferenciação que possam ser empregados na distinção de epilepsia refratária a tratamento. Existe uma grande variação em relação ao tempo aceito de ocorrência de crises. A inclusão na categoria de epilepsia ativa vai desde pelo menos duas crises no último ano até pelo menos uma crise nos últimos cinco anos. Alguns autores não consideram, ou pelo menos não fazem referência, aos casos de indivíduos em tratamento antiepiléptico. A epilepsia inativa é definida complementarmente à ativa, incluindo os casos de epilepsia não contidos na definição desta última.⁵

2.1.1. Tratamento da Epilepsia

A epileptologia apresentou grandes avanços nos últimos anos, tanto na classificação

das epilepsias e síndromes epilépticas quanto no diagnóstico e tratamento. No que tange à terapêutica da epilepsia, esta também se encontra em franco processo de evolução. Apesar de as DAE clássicas ainda serem utilizadas, tais recursos não conseguem o controle total das crises em aproximadamente 30% dos pacientes e, portanto, novos agentes terapêuticos com padrões alternativos de ação em nível de receptores centrais têm sido indicados para o tratamento dos sintomas não responsivos à medicação atual.⁶

O tratamento básico das epilepsias é medicamentoso, utilizando um conjunto de substâncias neste caso denominadas drogas antiepilépticas. A decisão do início do tratamento medicamentoso para epilepsia depende da relação risco/benefício, isto é, dos riscos de novas crises e suas conseqüências versus os riscos do medicamento. Um fator decisivo nesta equação é a eficácia da medicação. A monoterapia tem sido reiteradamente proposta como a regra de ouro para início do tratamento medicamentoso, sendo que depois de 1 a 2 anos de tratamento, aproximadamente 60% dos pacientes têm controle quase completo das crises. Quando esgotada a monoterapia com drogas convencionais, deve-se tentar a politerapia, sendo que nestas circunstâncias duas drogas controlariam completamente as crises em 7% a 17% dos casos.⁷ Segundo Yacubian,⁸ a chance de uma terapia dupla em controlar crises, em adultos, quando a monoterapia for ineficaz, é de 10% a 15%.

Seja em monoterapia, e principalmente em politerapia (forma de tratamento comum em epilepsias refratárias), dado os aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos das DAE, praticamente todas as drogas podem levar a efeitos colaterais mais ou menos importantes se consideramos o sistema nervoso central. A probabilidade de efeitos colaterais e tóxicos é maior quando se utiliza um número maior de drogas e, portanto, diminui-se a chance de adesão ao tratamento, com probabilidade de aumento no número de crises somado ao aumento do custo econômico.⁹

Em se considerando este último aspecto, em tratamento das epilepsias em geral, o custo da epilepsia é alto e o atendimento das demandas de uma população determina o mesmo impacto econômico verificado em outras doenças crônicas. Espera-se que o custo da epilepsia aumente com o aparecimento de novas DAE (significativamente mais caras que as DAE convencionais), modalidades de investigação (que geralmente envolvem condições multi e interdisciplinares de atuação) e outros tratamentos (como por exemplo o cirúrgico, que é mais oneroso que as DAE).¹⁰ O tratamento da epilepsia é caro, especialmente entre pacientes com epilepsia refratária, que é onde medicações múltiplas são tentadas, mas não são efetivas em eliminar ou controlar as crises de forma desejável. Por exemplo, a Epilepsy Foundation estima que os custos médicos diretos por pessoas com crises continuadas são 55,5% maior que a média para todos os pacientes com epilepsia. A politerapia associada à atenção no tratamento de crises intratáveis pode levar a sérios, se não debilitantes, efeitos colaterais, fatores também onerosos no tratamento geral.¹¹

Outra forma de tratamento das epilepsias é obtida através de métodos cirúrgicos. Os 25% a 30% dos pacientes refratários à medicação antiepiléptica e com repercussão importante na qualidade de vida são potenciais candidatos à cirurgia de epilepsia, desde que tenham uma síndrome remediável cirurgicamente.¹²

Segundo Marino Jr.,¹³ o critério mais importante para seleção dos pacientes como candidatos para uma terapêutica cirúrgica é a falta de resposta ao controle de crises epiléticas, por uma combinação adequada de medicação anticonvulsivante, ministrada em doses máximas toleráveis, e que permitissem ao paciente levar uma vida razoavelmente normal com poucos efeitos colaterais. E mais, que apesar dos contínuos avanços no tratamento médico, cerca de 20% dos epiléticos continuam a mostrar-se refratários aos anticonvulsivantes, e que cerca da metade destes pacientes, rebeldes ao tratamento clínico, apresentam lesões cerebrais epileptogênicas passíveis de um tratamento cirúrgico através

de excisão cortical ou outras intervenções, além do fato de que já foi demonstrado que os riscos cirúrgicos podem ser menores que a ingestão de vários anticonvulsivantes associados, sobretudo drogas ministradas em doses tóxicas por longos períodos de tempo.

Na infância, entretanto, as conseqüências da cirurgia das epilepsias permanecem incompletamente compreendidas. Segundo Duchowny e colaboradores¹⁴ apesar de que as crises refratárias ao tratamento medicamentoso que têm início precoce estarem freqüentemente associadas à incapacidade tardia, e de que quase 60% das crianças com epilepsia crônica e incapacidade neurológica desenvolverem distúrbios educacionais ou psiquiátricos, uma grande preocupação quanto ao tratamento cirúrgico de epilepsia na infância é o receio de que esse procedimento seja realizado prematuramente; a indicação de uma criança para cirurgia de epilepsia é somente possível quando se pode determinar com relativa segurança que o tratamento medicamentoso não resultará em uma melhora substancial do quadro, entretanto sem estudos prospectivos, a longo e médio prazo, quanto aos resultados das crises e às alterações de comportamento, ainda é prematuro concluir que a cirurgia para tratamento da epilepsia em pacientes pediátricos melhora significativamente a qualidade de vida de forma ampla.

Apesar do fato de que a fundamentação do tratamento das epilepsias estar apoiado na farmacoterapia tradicional, ou na modalidade terapêutica com novas DAE, ou no tratamento neurocirúrgico para um grupo específico de pacientes, existem outras possibilidades terapêuticas disponíveis para as epilepsias, sejam elas de difícil controle ou não. Entre estas outras alternativas de tratamento, encontra-se um grupo de drogas, a terapia hormonal, a estimulação vagal, métodos especiais, assim como através de uma dieta: a dieta cetogênica.^{15,16}

Entre a terapia hormonal e a com um outro tipo de drogas temos: os brometos, os corticosteróides, a imunoglobulina, a acetazolamida, o piracetam e a piridoxina.^{15,16}

Quanto à estimulação vagal, através da implantação de um estimulador intermitente (sistema NeuroCyberneticProsthesis), ainda não há mecanismo de ação conhecido, mas é uma técnica cara e apenas um terço dos pacientes tem uma redução de 50% na frequência das crises, o que, muitas vezes, não melhora significativamente a qualidade de vida.^{12,16} Entre os métodos especiais temos: o método de biofeedback, o método de intervenção psicológica, a acupuntura, o método de condicionamento em epilepsias com mecanismos específicos de precipitação, e ainda em experimentação o método de transplante neural.¹⁶ Por último, a dieta cetogênica (DC), que é modalidade de tratamento não medicamentoso utilizada para tratar diferentes tipos de epilepsias, particularmente na infância, onde o paciente é submetido a uma dieta rica em gorduras e pobre em proteínas e carboidratos, levando a formação de corpos cetônicos, gerando uma cetose; os mecanismos precisos de sua atuação como antiepiléptico não são ainda completamente entendidos.^{12,17}

Seja qual for a forma de tratamento das epilepsias, para o seu seguimento há a necessidade de avaliação judiciosa da frequência das crises, e a utilização de escalas poderá contribuir na avaliação do número de crises. Quando do tratamento cirúrgico, por calcular e comparar os resultados em termos de níveis evolutivos, é normalmente utilizada a escala de frequência de crises de Engel.¹⁸ No tratamento clínico, usa-se frequentemente a avaliação pela classificação de acordo com a frequência de crises, em quatro níveis: (1) redução maior que 90%; (2) redução de 50% a 90%; (3) redução menor que 50%; e (4) aumento da frequência de crises.¹⁹

Outro fator de relevância dentro do tratamento clínico das epilepsias é o relacionado com a aderência ou adesão ao tratamento, considerada como “o processo consciente de aceitar e seguir com persistência o tratamento proposto globalmente, visando ao restabelecimento ou à manutenção do estado de saúde”,^{20,21} que pode ser a tradução do termo *compliance*: concordância, consentimento, adesão, relativo às falhas do paciente em

relação ao cumprimento das recomendações da equipe de saúde.^{20,21}

Em torno de 50% dos pacientes sob tratamento não seguem as orientações médicas conforme recomendadas. Além daqueles causados por orientação insatisfatória por parte da equipe que assiste o paciente, outros fatores podem ser os responsáveis pela adesão ou aderência ao tratamento, tais como: fatores técnicos, considerando a apresentação farmacêutica das medicações, o uso de politerapia, o número de tomadas ao dia, as restrições dietéticas; fatores biológicos, tais como os efeitos de interação medicamentosa, as variações de metabolização das substâncias; fatores psicológicos, tais como sentimentos de inferioridade e insegurança, aceitação familiar e por parte do paciente; fatores sócio-culturais, tais como o baixo nível cultural, implicando em falta de compreensão do quadro e da forma de terapêutica, o baixo poder aquisitivo para manutenção do tratamento; a relação médico-paciente; características de personalidade do paciente, que pode ou não ser naturalmente mais colaborativo; repercussões sobre a dinâmica familiar e social.^{20,21}

2.1.2 Epilepsia Refratária

Outros conceitos de importância em epilepsia relacionam-se à persistência de crises epiléticas a despeito de utilização de drogas antiepiléticas (DAE), a chamada epilepsia refratária, epilepsia intratável, epilepsia de difícil controle medicamentoso ou epilepsia farmacorresistente, visto que cerca de 80% dos pacientes com epilepsia terão suas crises controladas com DAE, os restantes 20% apresentarão crises de difícil controle medicamentoso. Para alguns autores, intratabilidade médica significa impossibilidade de controle de crises e farmacorresistência, a ausência de qualquer resposta terapêutica com DAE. Aproximadamente 80% do total de pacientes epiléticos será melhor controlado com uma única droga e 10% a 15% com uma combinação de dois agentes.⁸

Refratariedade poderia ser definida como ausência de resposta adequada a todas as drogas disponíveis para o tratamento de determinada síndrome epilética. Porém este conceito mais amplo traria dificuldades na abordagem de pacientes com epilepsia, uma vez que seria necessário um período muito longo de tempo para demonstrar que nenhuma das DAE disponíveis no mercado possa trazer ao controle das crises de um determinado paciente. Assim, como já foi definido acima, de forma geral os pacientes são considerados clinicamente refratários quando continuam a ter crises a

despeito do tratamento adequado em monoterapia com pelo menos duas DAE de primeira linha sem ou com tentativa de tratamento com duas drogas. Cerca de 30% das epilepsias refratárias ao tratamento clínico não sofreram alteração significativa com o desenvolvimento de novas DAE, o que sugere que a resposta ao tratamento não está relacionada aos distintos mecanismos de ação das drogas.²²

Segundo outros autores, a opinião média dos estudiosos considera refratariedade quando ocorre duas a quatro drogas antiepiléticas de primeira linha, nas doses máximas toleradas, o que significa toleradas sem efeitos adversos recorrentes dose-dependentes, e seis combinações como o número suficiente de ensaios terapêuticos adequados, sendo que o significado destes últimos implica o conceito de dose máxima tolerada e um tempo mínimo de uso de droga antiepilética por um período de cinco a dez vezes o intervalo médio das crises antes do uso da medicação.¹²

Aceita-se como regra geral, que os pacientes que são tratados adequadamente por um período de dois a três anos, utilizando os diversos esquemas terapêuticos disponíveis e mesmo assim continuam a apresentar crises epiléticas incapacitantes, deveriam ser considerados refratários ao tratamento medicamentoso e como possíveis candidatos ao tratamento cirúrgico das epilepsias.¹⁸

Em crianças, o tratamento adequado com uma DAE permite controlar aproximadamente 50% dos pacientes. Adicionando mais uma DAE será possível somar mais 25% dos pacientes, portanto chegando a índices em torno de 75%. Quando consideramos somente as crises epiléticas, verificamos que a porcentagem de refratariedade varia de zero a quase 85%, estando no extremo inferior, as crises parciais primárias (0% a 2%) e, no superior, os espasmos infantis (55% a 85%); intermediariamente encontramos as ausências juvenis (10% a 35%), as ausências da infância (20% a 30%), as crises generalizadas tônico-clônicas (20% a 30%), as crises parciais simples sintomáticas (35% a 60%), as crises parciais complexas sintomáticas (40% a 67%) e as crises generalizadas tônico-clônicas secundárias (55% a 60%). As epilepsias graves da infância caracterizam-se pela sua refratariedade às DAE, por habitualmente serem acompanhadas de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e mesmo regressão das funções cognitivas e neurocomportamentais.²³

As epilepsias refratárias na criança apresentam peculiaridades relacionadas a; a) expressões clínicas diversas, segundo a faixa etária; b) fato de ocorrerem num cérebro em desenvolvimento e, portanto, susceptíveis de modificações pela ação hormonal de outros fatores tróficos; c) a extrema plasticidade cerebral nas fases iniciais da vida; e d) a ocorrência de síndromes epiléticas específicas da infância. Todas as causas das epilepsias refratárias

em adultos são encontradas nas crianças, mas o inverso não é verdadeiro. O tratamento das crianças com epilepsia refratária às DAE é difícil, complexo, devendo o médico sempre ter presentes os riscos de uma combinação de DAE, ou mesmo de doses muito elevadas de medicamentos, para obter efeitos terapêuticos, por vezes mínimos. Lembrar sempre que, embora o tratamento desses pacientes seja difícil, o objetivo é controlar as crises mas com boa qualidade de vida.²³

Conceitos mais recentes de refratariedade estão passando a ser influenciados por estudos que avaliam a estatística das respostas de controle de crises, de acordo com o número de DAE usadas. Muitos dos dados publicados sugerem que poderia ser contraprodutivo tentar mais que duas DAE corretamente escolhidas.²⁴ Em um estudo de 470 adultos com epilepsia idiopática, sintomática ou criptogênica que nunca tinham sido tratados com DAE, 47% foram controlados com a primeira medicação tentada. Embora 13% tenham se tornado controlados com uma segunda droga, somente 1% respondeu a uma terceira monoterapia escolhida. Salienta-se que dos 47% citados, 77% deles que cessaram o tratamento permaneceram controlados de crises. Estes resultados sugerem que a resposta à primeira DAE é também um poderoso fator prognóstico; este fator é particularmente útil entre pacientes nos quais o tratamento com a primeira droga foi ineficiente.²⁵

Todas as definições de refratariedade contemplam a incapacidade de controle aceitável das crises, apesar de ensaios terapêuticos adequados com suficiente número de DAE em doses que não apresentem efeitos adversos ou que os mesmos sejam aceitáveis.¹² A intratabilidade em pacientes com epilepsia certamente decorre de uma série de fatores associados. Fatores genéticos e adquiridos provavelmente atuam em conjunto, determinando o caráter de refratariedade de uma parte dos pacientes com epilepsia. A ampla compreensão desses fatores pode ajudar médicos e pesquisadores a desenvolver novas estratégias que, no futuro, possam livrar os pacientes com epilepsia da sombra da intratabilidade.²²

2.2. Dieta Cetogênica

A dieta cetogênica é uma terapia não medicamentosa que é utilizada para tratar muitos tipos de epilepsia, atua pela manutenção de uma cetose, onde o paciente passa inicialmente por um jejum para entrar nesta situação. A DC é uma rígida terapia sob supervisão médica, calculada matematicamente, que é rica em gorduras e pobre em carboidratos e proteínas, contendo três a cinco vezes mais gorduras do que carboidratos e proteínas associados; a ingestão de líquidos e calorias é estritamente limitada. O conteúdo de proteínas é o suficiente para manter um crescimento adequado, é restringido o

açúcar, e há suplementação de vitaminas e minerais. A dieta cetogênica induz uma cascata de mudanças metabólicas, uma alteração eletrolítica, aumento dos lipídeos plasmáticos e mudanças na bioenergética cerebral. Esta dieta não deve ser instituída exceto sob rígida supervisão médica e nutricional.^{26,27,28,29}

A história da DC se confunde com a história da epilepsia, possuindo raízes históricas e seculares; muitas curas dietéticas foram praticadas no passado, incluindo o excesso ou limitação de quase todas as substâncias (animais, vegetais ou minerais), e o jejum para controlar crises, que é reconhecido há anos.

Hipócrates, século IV a.C., na descrição de sua “Doença Sagrada”, detalhou um caso em que o tratamento de um paciente epilético envolveu regime de jejum completo, e refletiu um tema comum na explicação histórica da epilepsia: que o corpo do paciente epilético é “poluído” e pode ser purificado através da dieta. O tratamento pela dieta também foi lembrado por Erasistratus (Alexandria, século III a.C.), e mostra um segundo conceito na teoria da epilepsia: a conexão entre epilepsia e as vísceras e órgãos digestivos.^{26,30}

Na Bíblia (Mateus 17:18-21; Marcos 9:14-29), uma criança epilética foi trazida para Jesus, que falou a seus discípulos: “... mas esta casta de demônios não se expulsa senão pela oração e pelo jejum”, o que se pode concluir que o jejum para controle de crises pode ser conhecido desde os

tempos bíblicos. Galeno, século II d.C., fala no jejum relacionando as crises epilépticas a erro alimentar. Vilanova, médico parisiense no século XII d.C. declarou que “dieta é a maior parte da cura” da epilepsia. Charles Radcliff (1866) sugeriu uma dieta rica em óleo e gordura para tratar epilepsia.^{26,30}

A primeira avaliação científica de manipulação da dieta foi descrita em 1911 pelos médicos parisienses Guelpa e Marie, que trataram 20 pacientes epilépticos, crianças e adultos, pelo método de “detoxicação”, com dieta vegetariana de baixa caloria e períodos esporádicos de jejum, obtendo resultados miraculosos, e também melhorando as qualidades cognitivas, especialmente nas crianças. Estes achados foram confirmados por Geyelin em 1921, que apresentou trabalhos de um prático na arte médica de nome H. W. Conklin que utilizava a prática de jejuns intermitentes para tratar epilepsia.^{26,30,31}

Numa época em que o tratamento farmacológico das epilepsias era limitado ao uso de brometos e fenobarbital, e o tratamento cirúrgico era raro, a perspectiva de introdução de um novo tipo de tratamento era bem vista pela comunidade médica. O primeiro artigo sugerindo que uma dieta rica em gorduras e pobre em carboidratos poderia simular os efeitos do jejum foi publicado em 1921 pelo Dr. Wilder, da Clínica Mayo, que criou o termo dieta cetogênica, que posteriormente foi utilizada por Peterman, nesta mesma Clínica. Em 1927, McQuarrie e Keith recomendaram o jejum preliminar ao

início da dieta cetogênica, num protocolo que ainda é utilizado no implemento da dieta.^{26,27,30,31} Em 1927, Helmholtz³² publicou um estudo com 144 pacientes jovens tratados com a dieta cetogênica, onde considerou que 54% dos pacientes foram beneficiados com a dieta. Em 1929, Lennox³³ publicou os resultados de uso da dieta com dois pacientes, onde concordava com as conclusões do Dr. Geyelin; em seus pacientes procurou observar os possíveis fatores causadores do controle de crises, os efeitos colaterais do tratamento, assim como para que tipo de crises a dieta era efetiva.

A dieta cetogênica perdeu popularidade, inclusive no meio médico e científico, quando novas DAE foram lançadas no mercado, especialmente a partir de 1938 com o lançamento da difenilhidantoína no mercado norte-americano. O interesse na DC ficou limitado a umas poucas clínicas no período de 1930 a 1990, com alguns trabalhos publicados, tais como: Wilkins em 1937, aplicou uma dieta com a proporção 4:1 e observou 27% de controle total de crises, 23% de acentuada redução e 50% não tiveram melhora significativa. Livingston em 1954, obteve como resposta à dieta iniciada com jejum e em proporção de 4:1, 43% ficaram sem crises, 34% tiveram melhora marcante e 22% não tiveram melhora significativa. Kinsman e colaboradores, durante 1980, aplicaram a dieta em 58 pacientes, sendo que 29% ficaram virtualmente sem crises, 38% tiveram melhora considerável e 33% não tiveram melhora significativa.³¹

Em 1971, Huttenlocher³⁴ avaliou o emprego da dieta com triglicerídeos de cadeia média (TCM) em 12 pacientes, analisando a evolução eletroencefalográfica, onde houve redução das descargas em ponta. Na evolução do controle de crises, 4 dos pacientes ficaram livres de crises, um paciente teve um terço de redução de crises. Quanto aos efeitos colaterais observados, eles foram limitados ao trato gastrointestinal, sendo que náuseas e vômitos ocorreram em 4 pacientes, diarreia em 4 pacientes, além de problemas pelo fato da dieta ser pouco palatável. Em relação aos efeitos no comportamento, observou-se primordialmente melhora no estado de alerta, assim como em aprendizagem. Nos efeitos sobre os constituintes sanguíneos, foram observados um terço dos pacientes com hipoglicemia. Realizou-se a comparação com outros tipos de dieta cetogênica, com conclusão de equivalência com a dieta cetogênica de proporção 3:1, especialmente no quesito controle de crises epiléticas.

O renascimento do uso da DC a partir de 1990 foi o resultado direto de campanhas para aumentar o conhecimento e a opinião pública sobre a dieta. Em 1998, Freeman e colaboradores³⁵ publicaram um trabalho clássico realizado no Johns Hopkins Medical Institutions, acompanhando 150 crianças em regime de hospitalização, com média de idade de 5,3 anos, e média de 410 crises por mês, analisando o controle de crises em relação à idade, constatando que crianças com mais de 8 anos tem significativa diminuição de

possibilidade em conseguir mais de 50% de melhora no controle de crises. Em relação ao tipo de crise, não houve diferença significativa no controle adquirido entre grupos ou entre os tipos de crises individuais. Sobre o controle de crises, concluiu-se pelo dado que a DC está associada com substancial decréscimo das crises: 27% dos pacientes sem crises, 23% com significativa melhora, e 5% com menos de 50% de redução de crises. Quanto à tolerabilidade, as principais razões para a descontinuidade da dieta foram: inefetividade da dieta, excessiva restrição alimentar, aparecimento de outras doenças associadas, perda de seguimento clínico. Entre os efeitos adversos, quatro pacientes tiveram litíase urinária. Como finalização, concluiu que a dieta é bem tolerada quando ela é efetiva, e pode ser considerada como uma terapêutica alternativa na infância.

Hassan e colaboradores, em Ontário, Canadá, 1999,³⁶ numa abordagem retrospectiva de 52 pacientes com média de idade de 5 anos e 6 meses, em que 49 deles foram tratados com dieta cetogênica clássica 4:1, e o restante com a dieta MCT, obteve 67% de pacientes com redução de crises maior que 50%, sendo que 11,5% tiveram controle completo de crises. A dieta foi descontinua em 32 pacientes, sendo os principais motivos, por ordem decrescente de frequência: ausência de mudança no número de crises, aumento das crises, após período inicial de boa resposta, litíase biliar, litíase renal, dieta pouco palatável e acometimento de náuseas.

De acordo com a experiência de Pittsburgh, publicada em 2000, de retrospectividade entre 1994 e 1998, avaliaram 48 pacientes que definitivamente iniciaram a DC sob internação hospitalar, na razão de 3:1. Deles, 42 (88%) permaneceram em dieta por mais de 45 dias, tendo sido observado: 38% tiveram redução de frequência das crises maior que 90%, 33% tiveram de 50% a 90% e 29% tiveram menos que 50% de redução. A permanência sob dieta foi diretamente proporcional à resposta inicial na redução de crises. Entre os efeitos colaterais, não se observou hipoglicemia, observou-se constipação; houve hiperlipidemia em quatro pacientes, tendo sido tratados com medicação ou mudanças na dieta.³⁷

Nordli e colaboradores³⁸ em estudo retrospectivo revisaram 32 pacientes que utilizaram dieta cetogênica sob internação hospitalar, onde 71% deles mantiveram forte cetose. Quanto à frequência de crises: 19,4% ficaram sem crises, 35,5% tiveram mais de 50% de redução de crises. A maioria de 96,4% dos pacientes manteve parâmetros de crescimento apropriados. Em relação aos efeitos adversos, todos reversíveis e ocorrendo em um paciente cada: litíase renal, gastrite, colite ulcerativa e hiperlipidemia.

Outro estudo no Connecticut Children's Medical Center, com análise retrospectiva de período de seis meses de tratamento com dieta cetogênica em 48 pacientes internados, com idade média de 6,5 anos. Quanto à evolução de frequência das crises, 35% obtiveram redução de mais que 50%, sendo que

23% sustentaram esta redução ou grande redução por um ano, e 8,5% ficaram livres de crises. Não houve estatisticamente relação da melhora devido à sexo, idade ou etiologia de epilepsia. A maioria dos efeitos adversos ocorreu precocemente, sendo que hiperuricemia foi mais persistente em três pacientes.³⁹

Em 2003, num estudo retrospectivo do período de 1994 a 2002 no The Johns Hopkins Hospital, foi analisada a aplicação da DC iniciada sob regime de internação numa população de 53 pacientes adolescentes, com idade entre 12 e 19 anos, com epilepsia intratável. Em um período de seis meses, 62% dos pacientes permaneceram em dieta, sendo que deles, 28% teve redução de crises entre 50% a 90% e 29% teve mais que 90%. O prognóstico evolutivo não sofreu interferência de gênero, proporção de dieta e idade, sendo que pacientes dependentes dos pais tiveram maior facilidade em permanecer na dieta por seis meses, mas tiveram menos eficácia. Os efeitos adversos mais freqüentes foram perda de peso (60%) e disfunção menstrual (45% das mulheres pesquisadas).⁴⁰

Em um estudo retrospectivo (período de 1963 a 1975) publicado em 2004, realizado na Clínica Mayo, analisando 54 pacientes com epilepsia refratária, sendo que 44% com algum grau de deficiência mental, 80% com múltiplos tipos de crises, e média de uso de 4.8 DAE. Dos pesquisados, 37 pacientes iniciaram indução de dieta sob regime ambulatorial, e 17 como

internados, sendo que três pacientes de cada grupo passaram por jejum no início da dieta; não houve restrição líquida ou calórica para o início da dieta. Em relação ao controle de crises, não houve diferença de resposta significativa entre os grupos: 62% nos ambulatoriais, e 71% nos internados tiveram mais de 50% de melhora na frequência de crises. Ambos os grupos tiveram melhora no estado de alerta e da interação social.⁴¹

No Brasil, em 2004, também num estudo retrospectivo (entre 1999 e 2003) foram revisados os prontuários médicos de pacientes menores de 15 anos submetidos à dieta cetogênica, iniciada enquanto sob internação hospitalar com este fim, entre 1999 e 2003, num total de 6 pessoas com idade mediana de 7 anos, por um período de aplicação de duração média de 9,7 meses, tendo obtido uma redução igual ou superior a 50% da frequência das crises epilépticas em três dos casos. Entre as causas mais prováveis de resposta negativa à dieta temos a falta de rigor na aplicação da mesma; entretanto os autores questionaram o uso do registro diário de crises pelos pais dos pacientes, por considerá-los imperfeitos. Entre os efeitos adversos mais observados tiveram: perda de peso e leucopenia.⁴²

Publicado em dezembro de 2004, um grupo coreano comparou a eficácia e a tolerabilidade do uso da DC, em estudo também realizado sob internação hospitalar para instalação da dieta, em 41 pacientes que não tiveram jejum ou restrição hídrica inicial, com 83 que tiveram o tradicional

jejum inicial. Como resultados, após pelo menos 3 meses de uso, 34,1% dos que não fizeram jejum, e 34,9% dos que fizeram jejum, tiveram controle de todas as crises, portanto sem diferença significativa, assim como ela não ocorreu em relação à diferença de dias até se obter uma forte cetonúria. Observou-se uma moderada desidratação, que foi significativamente menos freqüente no grupo sem jejum (12,2%) em comparação com o grupo que fez jejum (62,7%). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a distúrbios gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, constipação ou diarreia, assim como em relação à hipoglicemia.⁴³

Em 2005, novamente num estudo retrospectivo (entre 1994 e 2002), foi avaliado o uso da DC iniciada sob internação hospitalar em 13 pacientes sem tratamento anterior com drogas ou com um antiepiléptico prévio, sendo assim considerada terapêutica primária para crises epiléticas. Como conclusão em relação ao controle das crises, após seis meses de uso, seis dos dez que permaneceram em dieta tiveram mais de 90% de controle de crises, assim como seis de seis que mantiveram dieta por doze meses.⁴⁴

Um grupo australiano de Melbourne publicou em 2005, estudo retrospectivo do período de 1996 a 2001, com 26 crianças com menos de 18 anos e portadoras de epilepsia refratária a pelo menos duas DAE, usando a DC com jejum prévio sob internação hospitalar e variando na razão de 3:1 ou 4:1, e observou: 16% de controle total de crises, 20% tiveram de 50% a 90%

de redução de crises, 28% tiveram menos de 50% de redução e 36% não tiveram evolução. A idade, o tipo e etiologia das crises não influenciaram o prognóstico. A dieta foi descontinuada em 64% das crianças por pouca eficácia e em 12% por efeitos colaterais. As maiores complicações no início de uso foram hipoglicemia (24%) e vômitos (12%); as tardias: baixo crescimento (20%), hiperlipidemia (16%), constipação (8%), pancreatite (4%), entre outras. Concluíram que a DC é um tratamento efetivo na epilepsia refratária, sendo geralmente bem tolerada e raramente associada com efeitos colaterais.⁴⁵

Trabalhos mais recentes relacionados à DC têm sido realizados procurando relacioná-la com síndromes epiléticas específicas,⁴⁶ ou com efeitos específicos conforme DAE utilizadas concomitantemente.⁴⁷

2.2.1. Dieta Cetogênica: bioquímica e mecanismo de ação

Para compreensão do mecanismo de ação da DC faz-se necessário o conhecimento de conceitos da bioquímica dos lipídeos, especialmente na formação dos corpos cetônicos, tidos como responsáveis diretos pela ação antiepileptogênica da dieta.

No metabolismo dos lipídeos, a sua energia potencial reside nas cadeias dos ácidos graxos de um tipo de lipídeo esteroide, o triacilglicerol; neles, as ligações entre o ácido graxo e o resto da molécula podem ser hidrolisadas, em uma reação catalisada por um grupo específico de enzimas, as lipases. Quando há calorias em excesso, os ácidos graxos são sintetizados e armazenados nas células adiposas; quando há grande demanda de energia, os ácidos graxos são catabolisados para liberar energia.^{48,49}

Do mesmo modo que a síntese de ácidos graxos começa com a acetil-coenzima A (acetil-CoA), o seu catabolismo, através de um processo chamado beta-oxidação, faz com que sejam convertidos em acetil-CoA, que por sua vez é oxidada no ciclo do ácido cítrico, produzindo energia que é armazenada temporariamente como adenosinatrifosfato (ATP). Esta síntese e o catabolismo dos lipídeos ocorrem em partes diferentes da célula, a primeira no citosol, a segunda nas mitocôndrias.^{48,49}

Quando a beta-oxidação resulta em um excesso de acetil-CoA (como o que ocorre em um aporte elevado de lipídeos) e excede a capacidade oxidativa do ciclo de Krebs, o fígado direciona a acetil-CoA para a síntese dos corpos cetônicos. A condensação de duas moléculas de acetil-CoA formam a acetoacetil-coenzima A (acetoacetil-CoA), que por sua vez vai formar o corpo cetônico acetoacetato, que pode ter dois destinos: através de uma reação de redução pode produzir o corpo cetônico beta-hidroxibutirato (beta-HB);

através de uma reação de descarboxilação espontânea pode produzir o corpo cetônico acetona. O excesso do acetoacetato é uma condição patológica conhecida como cetose. O acetoacetato e o beta-HB são ácidos, e em altas concentrações superam a capacidade de tamponamento do sangue, com diminuição do pH sanguíneo, condição chamada cetoacidose; o organismo tenta a compensação através do aumento da excreção urinária de hidrogênio, sódio, potássio e água, resultando em uma desidratação grave.^{20,27,30,48,49}

Uma condição como a exposta no parágrafo anterior pode ocorrer quando um organismo sofre uma alta oferta de lipídeos e uma baixa oferta de carboidratos, além de outras possíveis causas, como o jejum, por exemplo. Durante uma noite onde ocorre um jejum de doze horas, em média, há alterações metabólicas como se fosse um dia de jejum: com a diminuição dos níveis de carboidratos, há degradação de proteínas em glicose, mas pelo aumento do glucagon e diminuição da secreção de insulina, há inibição da captação da glicose e vários órgãos passam a utilizar ácidos graxos para a produção de energia, ficando disponíveis para a conversão à glicose. Os ácidos graxos normalmente são convertidos a oxiácidos de cadeia curta, chamados corpos cetônicos, que são hidrossolúveis, circulando facilmente no sangue, e excelentes nutrientes, pois entram diretamente nas mitocôndrias para o metabolismo aeróbico.^{20,27,30,48,49}

O cérebro não tem reservas energéticas, necessitando suprimento contínuo de glicose, que tem penetração livre em seu interior. As reservas de glicídeos se esgotam em apenas um dia, e não há tolerância pelo cérebro, mesmo por períodos curtos. Por meio de enzimas apropriadas, o cérebro gradualmente se adapta ao uso dos corpos cetônicos, e o beta-HB passa ser utilizado por ele como fonte de energia, o que não era imaginável, pois se acreditava que ele somente pudesse utilizar açúcares como fonte de energia. O cérebro ajusta-se à utilização dos corpos cetônicos durante o jejum prolongado, com 75% de suas necessidades energéticas sendo atendidas por eles.^{20,27,30,48,49}

Apesar de se reconhecer que a dieta cetogênica é uma terapia efetiva nas epilepsias refratárias, o mecanismo que faz com que ela suprima ou previna as crises ainda não está bem esclarecido. Existem várias teorias que tentam explicá-lo: a possível ação da cetose e a acidose que a acompanha, diminuindo a excitabilidade neuronal e elevando o limiar convulsivógeno; alterações relacionadas às alterações no balanço eletrolítico e de fluídos; relacionadas à ação direta dos corpos cetônicos beta-HO e acetoacetato, que alterariam a excitação ou inibição da transmissão sináptica, sendo que o efeito inibidor se daria pelas suas semelhanças estruturais com o neurotransmissor inibitório GABA; mas nenhuma delas tem comprovação efetivada.^{20,30}

2.2.2. Indicações nas epilepsias

De modo geral, não há consenso em se estabelecer em que ponto do tratamento do epiléptico a dieta cetogênica deveria ser considerada. Apesar de considerar vários aspectos, há a concordância de que se aplica ao tratamento de epilepsias refratárias a medicamentos. Em serviço mundialmente considerado no uso da dieta cetogênica, a indicação ocorre na criança que permanece tendo pelo menos duas crises por semana apesar do uso apropriado de no mínimo duas medicações.²⁷ Outra indicação coloca que a DC é indicada principalmente para crianças epiléticas com mais de 1 ano de idade, cuja epilepsia seja comprovadamente refratária a duas ou mais drogas utilizadas em doses adequadas ou, então, para os pacientes cujos efeitos adversos das DAE sejam intoleráveis ou que tenham reações idiossincráticas a elas.³⁰

Em relação ao tipo de crise no qual há maior indicação de uso da DC, de modo geral conclui-se que qualquer tipo de crise pode beneficiar-se com ela. Parece que possa ser mais efetiva em crises mioclônicas, ausências e atônicas, e em epilepsias tipo síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de West.^{27,30,35} Em estudo específico em 2001, comparando os efeitos entre crises epiléticas focais e crises generalizadas, demonstrou-se com dados retrospectivos que a DC pode ser efetiva em pacientes com crises focais, tanto quanto nas generalizadas, e concluiu que esta terapêutica pode ser lembrada

nos pacientes jovens com epilepsia focal severa e intratável por medicamentos, não candidatos à cirurgia.⁵⁰

Em relação à idade para uso da DC, é consenso de que ela pode ser prescrita para crianças acima de um ano de idade, visto que antes disso há vários problemas que diminuem a possibilidade de aplicação: maior dificuldade para atingir e manter a cetose, exposição maior à possibilidade de hipoglicemia.^{27,30} O paciente em idade escolar tem maior dificuldade para este tipo de tratamento até mesmo pela maior tentação em usar alimentos não permitidos dentro de seu convívio social.²⁷ As melhores respostas têm sido observadas entre a idade de 1 a 2 anos até 8 anos.^{27,35} Em estudo de 2003, avaliando 53 pacientes epiléticos refratários em uso de DC, com idade entre 12 e 19 anos (média de 14,4 anos), obteve-se o resultado de que a DC é uma alternativa razoável para adolescentes com epilepsia de difícil controle, sendo que a dieta não é mais restritiva para esta idade do que para mais jovens, e com eficácia similar, especialmente quando se mantem o fator estimulante para sua aplicação; neste trabalho, as razões básicas para a descontinuidade da dieta foram: relato de ineficácia, restrições excessivas, e uma doença interferindo com a dieta.^{27,30,40} A experiência com a dieta em pacientes adultos é limitada, mas não há contra-indicação no caso, quanto ao seu uso.^{27,30}

O sexo daquele que está utilizando a DC não altera a resposta ao tratamento. Não há influência do gênero do paciente nem mesmo quando se faz relação dele com os resultados, em relação à idade de início da dieta, à frequência pregressa e a taxa de diminuição de crises, à perda de peso e à razão de descontinuidade da dieta.^{23,40,45}

2.2.3. Efeitos indesejáveis e problemas comuns no uso da dieta

Em relação à hipercolesterolemia e à hiperlipidemia, observa-se que os níveis de colesterol se elevam em até 65% dos casos, sem correlação com a idade e o sexo, e sim com o nível do colesterol prévio à dieta.³⁰ Os valores podem diminuir em 80% dos pacientes ou normalizar em 40%, restringindo a ingesta do colesterol, ou com drogas para redução de colesterol.^{30,37}

Quanto à carência de vitaminas, só se considera que a DC é completa do ponto de vista nutricional quando se utilizam suplementos apropriados, que devem ser acrescentados à DC até o final do primeiro mês da introdução, visto que ela é inadequada para recobrir os requerimentos diários de vitaminas, sais minerais e cálcio. A prescrição deste suplemento deve ser, normalmente, encaminhada à farmácia de manipulação, pois é necessária a preparação sem açúcar e com edulcorante.^{27,30}

Quanto aos problemas de crescimento, enquanto alguns autores apontam que os pacientes em DC têm retardo no crescimento, ao se comparar a taxa de crescimento esperada para a idade com a encontrada,³⁰ outros apontam que a maioria das crianças cresce normalmente sob a DC, desde que monitorizadas na dieta e quando estão menos sedadas pelas medicações.^{27,51,52} Cabe ressaltar o relato de uma análise entre paráliticos cerebrais sob DC, destacando que estudos anteriores descobriram que crianças com paralisia cerebral não crescem tão bem quanto as crianças com desenvolvimento normal, observando que um rigoroso controle de peso talvez não seja necessário atualmente para o sucesso da DC, assim como concluiu que há pior ganho de peso entre as crianças mais severamente afetadas; entretanto, consideram a necessidade de lembrar as dificuldades em entender a demanda calórica da criança hipertônica, mesmo com sua mobilidade limitada, além das de se obter o seu crescimento linear devido às impossibilidades em mensurar peso/altura destas crianças, dado as contraturas e os distúrbios do tônus que apresentam, sugerindo que se possa criar outras maneiras de se avaliar o estado nutricional deste pacientes, em estudos futuros.⁵¹

Relativo aos distúrbios gastrointestinais, náuseas e vômitos podem ocorrer geralmente no início da dieta, melhorando após alguns dias devido aos níveis elevados de corpos cetônicos; uma possível sensação de fome melhora

com a adaptação à dieta e quando ocorre a supressão de apetite pela cetose. A constipação é relatada como problema, ocorrendo devido ao pequeno volume alimentar, ao baixo conteúdo de fibras, à redução da ingestão hídrica e à alta concentração de gordura na dieta, podendo levar à dor e ao desconforto abdominal; é normalmente resolvida com mudanças nos alimentos usados, ou, se necessário, laxativos e enemas.^{27,30,37}

Relacionado à litíase renal, sabemos que o cálculo renal é uma complicação conhecida da DC, e calcula-se que ocorra em torno de uma entre seis crianças usuárias da dieta.^{27,30} No estudo clássico de 1998, foi encontrada em 4,5% dos 150 pacientes acompanhados, a maioria formada por oxalato ou fosfato de cálcio, sendo que todos eles responderam satisfatoriamente quando retirados do tratamento, tiveram liberação dos líquidos e alcalinização da urina.³⁵ A hipercalcúria, comum na DC, pode ser um efeito da acidose, pela diminuição da reabsorção tubular do cálcio, sem aumento da sua absorção intestinal.³⁰

Quanto ao aspecto sonolência e sedação, eles podem ocorrer na DC devido a cetose excessiva ou toxicidade, além do fato de que os níveis de medicações estão frequentemente aumentados, sem mudança na dosagem, talvez devido ao estado de desidratação, concentração sérica aumentada ou mudanças no metabolismo das drogas.²⁷ Entretanto com frequência é observada melhora no comportamento e funções dos pacientes sob DC,

baseado na possibilidade de aumento da energia e da quantidade de ATP cerebral, embora não seja possível determinar se a melhora funcional e comportamental estão relacionadas ao controle das crises, diminuição da medicação anticonvulsivante ou maturação cerebral, por exemplo.^{27,37,38,40}

Relativo à hipoglicemia, ela aparece quando há diminuição de carboidratos no período de jejum, onde ocorre exaustão dos estoques de glicogênio e a tendência à hipoglicemia. Entretanto após a introdução da DC, a concentração da glicose sanguínea permanece normal.³⁰

2.2.4. Tolerabilidade

A dieta cetogênica pode ser descontinuada a qualquer momento, especialmente de acordo com decisão dos pais dos pacientes, e às vezes deles mesmos, geralmente quando consideram que o ônus da dieta excede seus benefícios. De acordo com alguns pesquisadores, 17% das crianças descontinuaram a dieta durante os primeiros três meses de uso, 29% em até seis meses e 45% em um ano.^{27,35}

As maiores razões apresentadas para a descontinuidade da DC foram: ineficácia (63% das razões, entre adolescentes), restrição ou limites impostos pela dieta (25% das razões entre adolescentes), e doença interferindo com a

dieta (12% das razões entre adolescentes).^{35,40} A decisão em abandonar a dieta é na maior parte das vezes dos pais dos pacientes, que normalmente ficam ansiosos por não se ter certeza da evolução futura do filho, indo de encontro com o alívio em se afastar das regras rígidas do emprego da DC.²⁷

2.2.5. Cálculo da dieta cetogênica

A dieta cetogênica deve conter cerca de 90% de gordura e 10% de carboidratos. Alguns alimentos são cetogênicos, ou seja, aumentam a produção de corpos cetônicos, outros são anticetogênicos, diminuindo a produção de corpos cetônicos. A proporção sugerida entre cetogênicos / anticetogênicos na dieta clássica é de no mínimo 1,5:1; o controle das crises ocorre normalmente quando esta proporção é de 3:1. A proporção cetogênica clássica mais comumente utilizada é de 4:1, significando que para cada 4 gramas de gordura há 1 grama de carboidrato e proteína.^{27,35,53}

A oferta energética em quilocalorias (kcal) na DC deve atingir 75% da energia recomendada por dia, levando-se em conta o peso ideal para a estatura, podendo ser modificada, de acordo com o grau de atividade do

paciente; se há perda de peso sob DC, o valor energético diário pode ser aumentado em 100 a 150 calorias, sempre considerando o estado de cetose. O planejamento da dieta cetogênica é individualizado, com recomendações energéticas e proporções dos nutrientes específicos.⁵³

A chamada Unidade de Energia (UE) é utilizada no cálculo técnico da DC; ela é obtida pela soma das calorias provenientes de 1 grama de proteínas/carboidratos, com as provenientes de quantidade proporcional de gordura. Os valores energéticos da Unidade de Energia variam com a proporção da dieta. Para determinar a quantidade permitida diariamente, divide-se o número total de calorias pela UE a ser utilizada.^{23,53}

No cálculo da DC para se determinar a quantidade de gordura permitida diariamente multiplica-se o número de UE permitidas, pela proporção de gordura da dieta proposta, com o resultado em gramas. Na dieta que utiliza parte do valor energético que vem dos triglicérides de cadeia média há uma proporção de 3:1 da dieta clássica. A oferta de proteínas pode variar de 0,75g/kg/dia a 1g/kg/dia. A determinação da quantidade permitida de proteína e carboidrato é realizada pela multiplicação do número de UE conforme a proporção da dieta e subtrai-se a quantidade proteica estabelecida; o restante é oferecido na forma de carboidrato. A restrição hídrica permite 60ml/kg/dia a 70ml/kg/dia, divididos durante o dia todo.⁵³

Antes de começar a dieta, o ideal é que o paciente esteja em cetose, e para tanto é necessário jejum de 24 a 48 horas, que é exigente do ponto de vista metabólico e guarda um alto risco de descompensação clínica.⁵³ Visando isto, a maioria dos pacientes para iniciar a dieta são admitidos em hospital, sendo que alguns serviços trabalham com a realização de uma pré-dieta, muitas vezes realizada por um espaço de dez dias anteriores ao início efetivo,³⁰ aumentando consideravelmente os gastos com a aplicação da DC. Outros pacientes fazem usualmente o início e seguimento de aplicação da DC sob regime ambulatorial.^{41,54} O jejum inicial tem sido considerado essencial para induzir cetose e para aumentar a chance dos benefícios terapêuticos, entretanto pode ter a desvantagem de não detectar alguma condição metabólica essencial associada à hipoglicemia severa e à cetoacidose; daí alguns serviços estarem utilizando a DC sem a restrição de líquidos e o jejum inicial.^{43,54}

O emprego da DC implica na necessidade do paciente ser monitorizado para possíveis efeitos adversos. Há a necessidade de acompanhamento por uma equipe interdisciplinar e é obrigatória a apresentação aos pais ou responsáveis. A integração entre a equipe, o paciente e sua família é fundamental para o sucesso do tratamento.^{27,30,53}

2.2.6. Cetonúria

Ao utilizar a DC, as gorduras incompletamente metabolizadas produzem corpos cetônicos residuais, os quais são utilizados pelo cérebro como sua fonte de energia. Este estado de cetose leva à eliminação urinária elevada de corpos cetônicos, chamada cetonúria.^{27,30}

Os corpos cetônicos medidos convencionalmente na urina são uma forma de controle da evolução da dieta, especialmente em sua fase inicial. Se não há corpos cetônicos na urina, a dieta não está sendo eficaz, e mesmo que a cetonúria seja forte, às vezes pode-se aumentar a razão entre gorduras e proteínas/carboidratos.²⁷ Três a quatro cruces (respectivamente de 80 a 160 mg/dl) de cetonúria são necessárias, mas não suficientes, para um bom controle de crises.^{27,30}

A família do paciente é ensinada a checar a cetonúria diariamente, preferencialmente na primeira urina do dia, usando uma fita própria para o procedimento: tiras reagentes para análise de urina. Este é um método fácil e de baixo custo para monitorizar o nível de cetose. A fita de cetonúria, quando mergulhada na urina da criança, muda de coloração conforme a quantidade de cetose na urina. Numa escala que normalmente vai de 0 a 160 mg/dl, respectivamente de ausência a quatro cruces de cetose, a DC faz orientação

para manter a urina com três a quatro cruzeiros (80 a 160 mg/dl, respectivamente), o que torna a fita reagente com a cor púrpura escura.²⁷

2.2.7. Beta-hidroxibutirato plasmático

A cetose normalmente implica na ocorrência de beta-oxidação dos ácidos graxos, sendo que uma cetose fisiológica ocorre durante o jejum, após um exercício prolongado, uso de uma dieta hipergordurosa, na primeira infância, entre outras situações. Os principais corpos cetônicos são o beta-hidroxibutirato, o acetoacetato, e em menor proporção a acetona, mas o principal deles é o beta-HB, presente numa proporção de 4:1 comparada com o acetoacetato, mas que aumenta à 5 ou 6:1 após uma semana de jejum.⁵⁵

Em relação às epilepsias e o tratamento através da dieta cetogênica, a correlação entre os níveis de beta-HB plasmático e o controle de crises pode indicar um nível limite da cetose plasmática. Estudos adiantados têm permitido determinar se a monitorização de níveis plasmáticos de beta-HB, semelhante à monitoração de níveis séricos de antiepilépticos, melhora o prognóstico do paciente. Conclui-se por uma correlação importante entre o controle de crise e os níveis sanguíneos de beta-HB, e um limite

estatisticamente significativa para o controle de crises, de concentração de beta-HB de mais que 4 mmol/l, após 3 e 6 meses de dieta.⁵⁶

A comparação dos níveis sanguíneos de beta-HB com as probabilidades de controle de crises demonstra que: tendo 4 mmol/l como um limite hipotético, crianças com mais de 4 mmol/l de beta-HB tem estatisticamente maior controle de crises do que as crianças com menos de 4 mmol/l. Por exemplo, de uma população de 12 crianças usando a dieta, apenas 8% das crianças, com níveis menores que 4 mmol/l, tiveram mais de 90% de controle de crises, enquanto 48% das crianças, com níveis maiores que 4 mmol/l melhoraram mais que 90%.⁵⁶

Enquanto as cetonas urinárias, após a introdução da dieta cetogênica, devem ser mensuradas uma a duas vezes ao dia, o nível sérico de beta-HB deve ser mensurado pelo menos uma vez ao mês.⁵⁷ São vários os métodos bioquímicos utilizados para analisar ou dosar o beta-HB: o método de auto-análise KetoSite (GDS Diagnostic, USA), o método por reagente líquido estabilizador Sigma (Sigma, USA), ou o método cinético – UV, com calibrador Ranbut RB 1007 (Randox Laboratories Ltd, United Kingdom).

Os níveis sanguíneos de beta-HB esperados em dieta cetogênica são de 3,0 a 8,0 mmol/l, os níveis mais efetivos: de 5,0 a 8,0 mmol/l, o nível de melhor controle: 6,0 mmol/l.⁵⁷

Quanto à correlação entre a cetonúria e os níveis sanguíneos de beta-HB, cetonúria de 80 a 160 mg/dl corresponde a uma variação entre os limites de 2 a 12 mmol/l de nível de beta-HB. Desde a média de nível sanguíneo de beta-HB de 5,2 mmol/l, a cetonúria não pode distinguir pacientes com níveis séricos maiores que 2 mmol/l.⁵⁶

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a eficácia da dieta cetogênica no controle de crises epilépticas em pacientes jovens (crianças e adolescentes) com epilepsia refratária.

3.2. Objetivos Específicos

- Avaliar o efeito da dieta cetogênica sobre a frequência das crises epilépticas;
- Relacionar a resposta terapêutica (frequência das crises) com a dosagem urinária de corpos cetônicos e do beta-hidroxibutirato plasmático, durante o emprego da dieta cetogênica;
- Avaliar a ocorrência de possíveis efeitos colaterais do emprego da dieta cetogênica, com a observação evolutiva do estado nutricional, dosagens sanguíneas da glicose em jejum, dosagens sanguíneas do cálcio, e dosagens sanguíneas do colesterol total;
- Avaliar a tolerância e a adesão dos pacientes durante o emprego da dieta cetogênica como forma de tratamento, e relacionar com os motivos que conduzem ao desempenho favorável ou desfavorável relativo ao uso da mesma.

4. DESENVOLVIMENTO DA DISSERTAÇÃO

Foi realizado um ensaio clínico experimental a fim de responder os objetivos propostos.

Foi instituída uma terapêutica alternativa nos pacientes portadores de epilepsia refratária a tratamento medicamentoso, cadastrados no Programa de Cirurgia da Epilepsia e acompanhados no ambulatório de epilepsia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Todos os pacientes, apesar da terapêutica adequada com DAEs continuavam com crises epilépticas freqüentes (geralmente mais de 1 por semana) e eram candidatos a cirurgia da epilepsia ou já haviam sido submetidos a este procedimento, com resposta insatisfatória. A proposta inicial de seguimento foi de um período de seis meses, com a instituição de dieta cetogênica – tipo de dieta rica em lipídeos e com baixa concentração de carboidratos e proteínas – aplicada sob regime ambulatorial, acompanhada por dois períodos iniciais de jejum de doze horas, com intervalo de vinte e quatro horas entre eles. A dieta cetogênica tem seu efeito baseado no conceito de que após o desenvolvimento da cetose e da ausência de níveis regulares de glicose como fonte básica de energia, o cérebro passa a utilizar os corpos cetônicos para a função energética, o que permite redução significativa das crises epilépticas, fato ainda sem explicação científica objetiva conhecida.

A resposta evolutiva quanto à freqüência das crises foi monitorizada por anotação diária pelos responsáveis pelos pacientes, comparando-se com a anotação prévia anterior à introdução da dieta; paralelamente foi realizada a aferição diária da cetonúria, através de fitas reativas específicas, e dosagem plasmática mensal do corpo cetônico beta-hidroxiacetato (beta-HB), com a finalidade de serem relacionadas à resposta terapêutica. A evolução também foi monitorizada com avaliações mensais de peso dos pacientes, e de dosagens sanguíneas de glicose, cálcio e colesterol total.

Abordar-se-á, a seguir, separadamente, a Casuística e Metodologia, e os Resultados do Estudo.

5. CASUÍSTICA E METODOLOGIA

5.1. Delineamento da Pesquisa

Foi realizado um ensaio clínico experimental, longitudinal, com propósito de avaliação de um grupo antes e depois da aplicação do tratamento.

5.2. População

Foram selecionados de forma aleatória, 10 indivíduos do sexo masculino e feminino, com idade entre dois anos e dezoito anos, entre todos os indivíduos portadores de epilepsia refratária a tratamento medicamentoso, candidatos à cirurgia de epilepsia ou que ainda apresentassem crises apesar do tratamento cirúrgico, pertencentes ao Programa de Cirurgia da Epilepsia ou do Ambulatório de Epilepsia do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), de Porto Alegre. Foram incluídos os indivíduos que se enquadravam no exposto anteriormente, e que acordaram com a proposta de tratamento, e assinado termo de consentimento e responsabilidade (ou seu responsável). Foram excluídos todos os não incluídos nos critérios de inclusão, os portadores de doenças metabólicas, tais como diabetes melito, erros inatos do metabolismo, hiperinsulinemia, hepatopatias, e os pacientes em uso de acetazolamida, topiramato ou outra droga que altera o metabolismo do cálcio ou aumente o risco de acidose metabólica.

5.3. Controle

O controle da resposta ao tratamento foi realizada em um mesmo grupo de pacientes, antes e depois da aplicação da DC (delineamento do tipo antes e depois). Foi considerada uma resposta satisfatória a DC quando foi atingindo pelo menos cinquenta por cento (50%) de redução na ocorrência de crises epiléticas.

5.4. Cálculo do Tamanho da Amostra

Fixando-se poder de estudo em noventa por cento, e esperando uma magnitude de efeito de moderada a grande, atingindo pelo menos cinquenta por cento (50%) na ocorrência de crises diárias (média = 25, DP = 10), foi estimado um tamanho de amostra de dez (10) pacientes, em um delineamento do tipo antes e depois (within subjects design).

5.5. Aplicação ambulatorial da dieta cetogênica em portadores de epilepsia refratária, utilizando jejum fracionado

O presente estudo foi prospectivo, tendo sido desenvolvido no Ambulatório de Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS, e passou a ser aplicado baseado no projeto inicial, tendo tido a duração de dez (10) meses, divididos em consultas com espaço de tempo médio de três (3) a quatro (4) semanas entre elas, sendo que todo paciente que completou o período de seguimento do estudo, foi acompanhado por um total de oito consultas/avaliações, sempre contando com a presença do

médico pesquisador e das nutricionistas colaboradoras, e que aqui são representadas por uma seqüência de seguimentos nomeados como consulta, com numeração de 1 até 8, nos termos do seu acontecimento. Dado a necessidade do cumprimento dos critérios de inclusão, do aceite dos pacientes e/ou seus responsáveis e outros fatores menos relevantes, as datas de início da participação no estudo nem sempre foram as mesmas entre seus participantes, embora cumprindo a mesma seqüência de ações.

Da seleção total, foram escolhidos dez (10) indivíduos, sendo cinco (5) do sexo feminino (50%) e cinco (5) do sexo masculino (50%), com uma média de idade de treze (13) anos e oito meses (8) meses, intervalo de oito (8) a dezessete (17) anos; nove (9) pacientes eram candidatos à cirurgia de epilepsia, e um (1) paciente já havia sido submetido a este procedimento cirúrgico. O tempo total de dieta por paciente foi de: até um mês, três (3) pacientes; de um a dois meses, dois (2) pacientes; de dois a três meses, três (3) pacientes; de três a quatro meses, nenhum paciente; de quatro a cinco meses, um (1) paciente; e de cinco a seis meses, um (1) paciente.

Na **consulta 1**, foi realizada uma reunião dirigida pelo médico pesquisador e pelas nutricionistas auxiliadoras na aplicação da pesquisa onde, ora individualmente, ora em conjunto, foi feita aos responsáveis pelos selecionados uma ampla explanação (inclusive com utilização de recursos áudio-visuais) sobre a proposta da equipe médica e nutricional, sobre a dieta cetogênica, seu funcionamento, seu uso e riscos como forma de tratamento da epilepsia refratária, enfim o que foi necessário para a compreensão da terapêutica proposta. Além desta ação, era feita a leitura e obtida a assinatura do responsável legal por cada paciente, no termo de consentimento livre e esclarecido, assim como o fornecimento de uma caderneta individual para cada participante do estudo, onde eram instruídos a registrar em diários o número de crises epilêpticas apresentadas, para comparação posterior entre o ocorrido antes e após a aplicação do tratamento. Em se considerando que a dieta cetogênica é considerada eficaz para qualquer tipo de crise epilêptica,^{19,35,45,50} não foi estabelecida seleção em relação a este aspecto. Era aberto um prontuário individual

por pesquisado, onde eram feitas as anotações manuscritas, tanto pelo pesquisador, quanto pelas nutricionistas, de todos os dados evolutivos de interesse para a pesquisa.

Também se realizou a consulta nutricional inicial, de acordo com o Protocolo de Avaliação e Acompanhamento Nutricional em Neurologia Pediátrica do HSL da PUCRS e outras referências nutricionais,⁵³ visando a confecção posterior dos cardápios, que é individualizada, seguindo proporções de nutrientes e recomendações energéticas específicas para cada usuário da dieta. A partir disto, a cada consulta era marcado o retorno seguinte, sendo que neste espaço de tempo entre as reavaliações, o pesquisador e as nutricionistas se mantinham à disposição para contato telefônico ou digital, para possíveis esclarecimentos em geral, visando manter condições satisfatórias ao desenvolvimento do tratamento dietético.

A realização da **consulta 2** marcava o início efetivo da dieta cetogênica para os pacientes que se mantinham no aceite do seguimento da pesquisa, visto que a todo momento da sua realização foi respeitado o preconizado no termo de consentimento livre e esclarecido quanto à liberdade de retirar a concordância e a participação do estudo. Neste momento, conforme orientação anterior, os pacientes já se encontravam sob ação de um jejum de doze horas noturnas pregressas à manhã da consulta, e eram encaminhados, imediatamente à chegada, para a colheita de material para os exames laboratoriais propostos no projeto de pesquisa: o corpo cetônico beta-HB, que tinha como valor de referência variando de 0,03 a 0,3 mmol/l, mas cujos níveis esperados durante a dieta eram de 3 a 8 mM, com níveis efetivos de 5 a 8 mM, e nível de melhor controle de crises: 6 mM;⁵⁷ dosagens sanguíneas da glicose, com índice normal considerado: de 75 a 115 mg/dl, do colesterol total com valor desejável: < 200 mg/dl, e aumentado: > 240 mg/dl, e do cálcio, com índice normal de 8,6 a 10,0 mg/dl. A partir da colheita do material, conforme orientação também realizada na consulta 1, a alimentação do paciente já seguia padrões básicos da dieta cetogênica. Fez-se a lembrança de que era preconizado novo período de jejum de doze horas na noite deste dia, portanto iniciando vinte e quatro horas após o primeiro e fora de ambiente de

internação hospitalar, visando auxiliar a atingir os níveis de cetose necessários para bom funcionamento da terapêutica dietética. A coleta de material era repetida em todas as consultas posteriores. Tais exames foram processados no Laboratório de Patologia Clínica, setor de Bioquímica, do HSL da PUCRS: as dosagens sanguíneas da glicose, colesterol total e cálcio foram feitas pelo processo enzimático colorimétrico, da rotina do laboratório; a dosagem sanguínea do beta-HB foi realizada utilizando método cinético – UV, com o calibrador Ranbut RB 1007, com soro controle nível 3 Randox (Randox Laboratories Ltd., Antrim, United Kingdom).

No desenrolar da consulta 2, o principal procedimento, visto que a anamnese nutricional, os fundamentos básicos para cálculo da dieta (averiguação de peso, altura, para estabelecimento do índice de massa corporal) já haviam sido levantados, o que proporcionou o cálculo antecipado das dietas específicas para cada indivíduo, também de forma individual foi realizada pelas nutricionistas a orientação da dieta cetogênica, inclusive com fornecimento de material impresso para cada usuário, dando ênfase aos possíveis cardápios de uso, aos alimentos utilizados na dieta, à consciência dos familiares e convivas comuns quanto ao papel terapêutico da dieta, à disponibilidade da equipe a qualquer momento para esclarecimentos de dúvidas durante a dieta. A dieta cetogênica era utilizada na proporção de 4:1, sendo quatro partes constituídas de gordura e uma parte de carboidratos e proteínas, sendo aplicada neste teor desde o início, tendo sido calculada seguindo preceitos técnicos nutricionais.^{27,30,53} Não era proposta desta pesquisa, nesta fase inicial, efetuar mudanças na terapêutica farmacológica dos indivíduos pesquisados, sendo que no cálculo da dieta era considerado o conteúdo em carboidratos e calorias encontrado nos medicamentos de uso regular dos pacientes, especialmente os antiepiléticos⁵⁸.

Ainda na consulta 2, era realizada a análise da caderneta de anotações diárias da frequência de crises epiléticas no período compreendido entre as consultas 1 e 2, salientando-se que esta era a base de avaliação da evolução dos resultados terapêuticos da dieta; também era orientada a manutenção do registro diário de crises. Era utilizada nas consultas seguintes, a escala em quatro

graus para observação evolutiva em relação ao número de crises: (1): redução maior que 90%; (2): redução entre 50% a 90%; (3): redução menor que 50%; (4): aumento na frequência de crises, sendo que abaixo de 50% é considerada ineficácia da dieta cetogênica,¹⁹

Era feita também a orientação aos responsáveis pelo pesquisado, a partir deste início de dieta, dos procedimentos para realizar medidas diárias da cetonúria, cujos resultados também passam a serem anotados na caderneta individual. Material impresso, com orientações detalhadas para a realização das medidas e sua interpretação foi entregue aos familiares de cada paciente. Era mantida mensalmente a distribuição de tiras reagentes para análise de urina da marca UriDiag (Bayer Diagnostics Mtg. Ltd., Bridgent, United Kingdom), assim como foi fornecida uma escala de cores possíveis como resultado desta averiguação, proporcionando um resultado entre 0, 5, 15, 40, 80 e 160 mg/dl (concentração urinária do corpo cetônico ácido acetoacético), sendo que este último valor deixava a fita de cor púrpura escura; esperava-se durante a realização da dieta a manutenção de medição de cetonúria entre 80 e 160 mg/dl, tido como valores necessários, mas não suficientes, para um bom controle de crises.⁵⁶

Foi mantida a relação dos telefones dos membros da equipe (médicos e nutricionistas), para que pudesse haver contato dos familiares dos pacientes caso houvesse necessidade de orientações sobre o funcionamento na prática da terapêutica com a dieta cetogênica, especialmente quanto à monitoração de efeitos adversos, dado fundamental para sucesso do tratamento.

De acordo com o conceito de que a dieta cetogênica só é completa do ponto de vista nutricional quando é feita suplementação de vitaminas e sais minerais, e em se considerando que esta preparação deve ser livre de açúcares^{27,30,37,53} desde a introdução da dieta passou a ser fornecida mensalmente pelo pesquisador uma emulsão, manipulada com edulcorante, seguindo os preceitos de dosagens preconizadas na literatura especializada (vitamina A: 500 mcg, ácido fólico: 10 mg, vitamina B12: 1mcg, vitamina C: 50 mg, vitamina D: 600 UI, vitamina E: 7 mg, vitamina K: 50 mcg, cálcio: 500 mg, magnésio: 300 mg, fósforo: 200 mg, ferro: 10 mg).³⁰

Na realização seqüencial das **consultas 3, 4, 5, 6 e 7** eram realizados os procedimentos planejados, rotineiros em todas as avaliações. Era feita a obtenção de amostras sanguíneas de cada paciente para as avaliações clínicas laboratoriais, relativas às dosagens de beta-HB, glicose, colesterol total e cálcio, cujos valores passaram a ser registrados nos prontuários individuais. O seguimento através das dosagens do beta-HB, realizadas mensalmente,⁵⁷ era feita para o estabelecimento posterior da correlação entre o controle de crises e a concentração sanguínea do beta-HB.^{55,56} As dosagens mensais da glicose eram realizadas para acompanhamento em relação à possibilidade do desenvolvimento de hipoglicemia, enquanto que as de colesterol total serviram para averiguação do efeito adverso possivelmente mais comum na dieta com extremo predomínio da proporção gordurosa em relação às demais substâncias.^{27,30} As dosagens do cálcio eram realizadas para verificação dos níveis mensais, visando prevenir hipocalcemia, dado possível aumento na eliminação dessa substância durante a dieta. Medidas eram tomadas, conforme verificação de alterações passíveis e com necessidade de correção: a hipoglicemia aguda corrigida com ingestão única de carboidratos; a hipocalcemia, possivelmente corrigida naturalmente pela ingestão do polivitamínico; a hipercolesterolemia, com a redução do teor de gordura para proporção 3:1, por exemplo, ou pela utilização de redutores de colesterol.³⁷

Também eram executados: registro das condições clínicas do paciente, especialmente observando mudanças comportamentais, e da aplicação da dieta cetogênica, inclusive com monitoração de efeitos adversos, havendo orientações de procedimentos para melhoria, e quanto às alterações relacionadas à dieta propriamente dita, orientações das nutricionistas dentro das possibilidades, sempre associando às necessidades energéticas de cada paciente. Era realizada a verificação de peso e altura, avaliações que poderiam intervir até mesmo na parada de utilização da dieta cetogênica. Era também procedido o registro das dosagens de cetonúria colhidas em domicílio, através das anotações na caderneta específica, podendo ter havido a necessidade de corrigir procedimentos de colheita ou erros na interpretação, além do registro da evolução da

freqüência de crises.

Na **consulta 8**, além das condutas de rotina dentro do acompanhamento, que já foram explicitadas, visto que se completava os seis meses de seguimento na aplicação da dieta propostos no projeto de pesquisa, foram feitas orientações aos responsáveis para a continuidade do tratamento, que passou a ser realizada pelo Ambulatório de Epilepsia, com o apoio do Setor de Nutrição que criou serviço para seguimento de pacientes neurológicos, do HSL da PUCRS.

5.6. Considerações Éticas

O projeto da presente pesquisa foi encaminhado e aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do HSL-PUCRS. Todos os indivíduos que fizeram parte deste trabalho foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa.

5.7. Análise Estatística dos Resultados

Para descrição foram utilizadas medidas de freqüências para as variáveis categóricas e médias, desvios-padrões e medianas para as variáveis quantitativas. Utilizamos o teste *t* para amostras pareadas na comparação das médias de crises entre o mês anterior ao tratamento e o mês com melhor resposta e, na comparação da média de crises entre os meses com beta-HB normal ou alterado, o teste *t* para amostras independentes com variâncias diferentes. A análise de variância (one-way ANOVA) foi utilizada na comparação da média diária de crises entre as diferentes medidas de cetonúria (0, 5, 15, 40, 80 ou 160mg/dl). Foram considerados significativos valores de $p \leq 0,05$.

5.8. Resultados

Foram estudados dez (10) pacientes portadores de epilepsia refratária a tratamento medicamentoso e/ou a tratamento cirúrgico da epilepsia, individualmente usuários de esquemas medicamentosos com mais de uma DAE, sendo cinco (50%) do sexo masculino e cinco (50%) do sexo feminino, com intervalo de idade de oito (8) a dezessete (17) anos, com média de 13,8 e desvio padrão = 3,0, e com mediana de 14,5. Dos 10 pacientes, 1 já havia sido submetido a cirurgia da epilepsia, não obtendo controle das suas crises; os demais eram candidatos ao tratamento cirúrgico visto a sua refratariedade às DAE.

Do total de dez pacientes, considerando-se que o tempo de seguimento na aplicação da DC no presente estudo era de seis meses, somente um (10%) cumpriu o prazo total e, em respeito ao estabelecido no termo de consentimento livre e esclarecido, embora sempre ressaltando aos familiares e pacientes a sua posição como participante de uma forma de terapêutica para longo prazo, acatou-se a decisão de abandono do tratamento. Foi o seguinte o número de pacientes de acordo com o tempo de aplicação da dieta: até 1 mês, três pacientes; de 1 a 2 meses, dois pacientes; de 2 a 3 meses, três pacientes; de 4 a 5 meses, um paciente; e, de 5 a 6 meses, um paciente, tendo a se considerar que vários pacientes, antes da desistência, permaneceram em DC mas não compareceram ao retorno mensal para a colheita de material ou exames, não se obtendo, portanto, as anotações ao final daquele tratamento específico.

De acordo com a idade, tivemos o seguinte número de pacientes: um paciente com 8 anos; dois pacientes com 11 anos; um paciente com 13 anos; um paciente com 14 anos; um paciente com 15 anos; dois pacientes com 16 anos; e, dois pacientes com 17 anos.

Das razões para a desistência do tratamento: cinco pacientes (55,5%) por restrições ou limites impostos pela dieta, incluindo as dificuldades no controle alimentar diário pelos

responsáveis e/ou pacientes, e a rejeição à dieta; quatro pacientes (44,5%) por preocupação dos responsáveis com intercorrências ocorridas, especialmente processos infecciosos adquiridos e perda de peso.

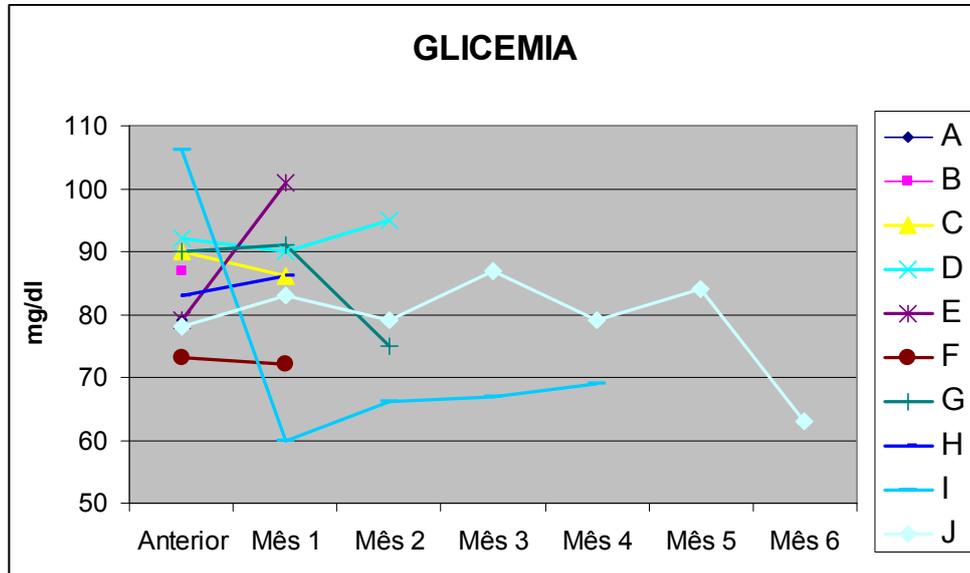
Quanto às crises epiléticas, tivemos 1 paciente com crises de ausência, 1 com ausência e crise tônico-clônica generalizada, 1 com crises mioclônicas e tônico-clônicas, 1 com drop-attacks, 2 com parciais complexas e generalização secundária e, 4 com parciais simples e generalização secundária.

Para as análises a serem feitas a seguir, tem-se a considerar a seguinte tabela geral com todos os valores das dosagens sanguíneas de glicemia, colesterol total, cálcio, betahidroxibutirato, do peso do paciente, e do número de crises, antes da aplicação da dieta e nos meses em que foram seguidos (tabela 1).

As análises a seguir, isoladamente para cada item, serão consideradas entre os pacientes que permitiram pelo menos uma medida além da obtida no mês anterior ao início da aplicação da dieta, assim como tomando como base os valores anormais, quer seja no seu acréscimo ou decréscimo em relação aos valores laboratoriais de referência, ou em relação ao seu valor inicial, como no item peso, por exemplo.

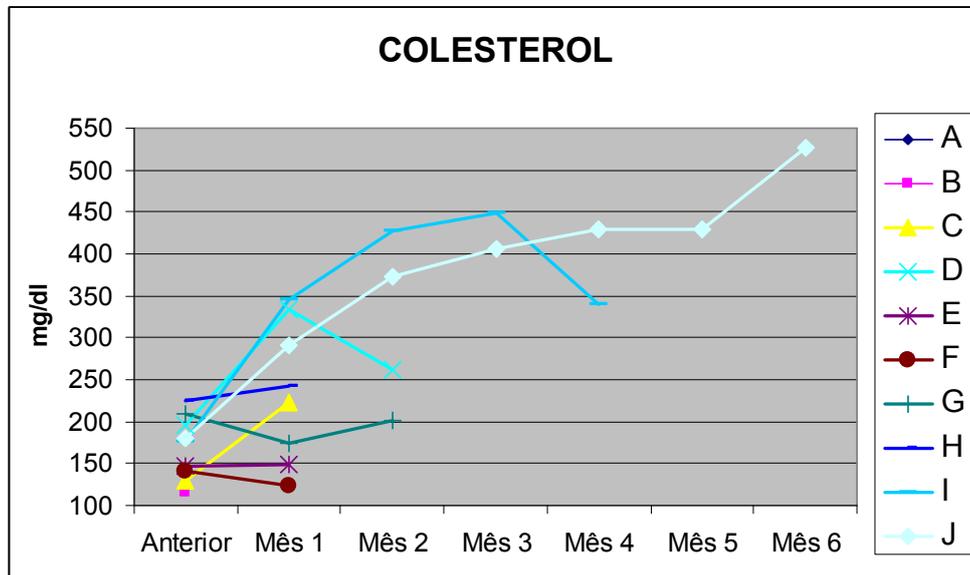
Quanto à glicemia, cujo valor de referência laboratorial considerado é de 75 a 115 mg/dl, tivemos a seguinte evolução quando menores que o valor de referência mínimo: o paciente F iniciou dieta com o valor menor que o mínimo de referência, e manteve-se menor no mês 1, não sendo considerada hipoglicemia secundária à dieta; o paciente I apresentou valores menores que o mínimo de referência nos meses 1, 2, 3 e 4, quando suspendeu a dieta; o paciente J mostrou valor menor que o mínimo no mês 6. Desta forma, verificamos que 3 dos 8 pacientes analisados (37,5%) desenvolveram hipoglicemia após dieta, com variação média de -12,8% do valor mínimo de referência. A figura 1 mostra a evolução da glicemia nos pacientes estudados.

Figura 1. Evolução da glicemia por paciente.



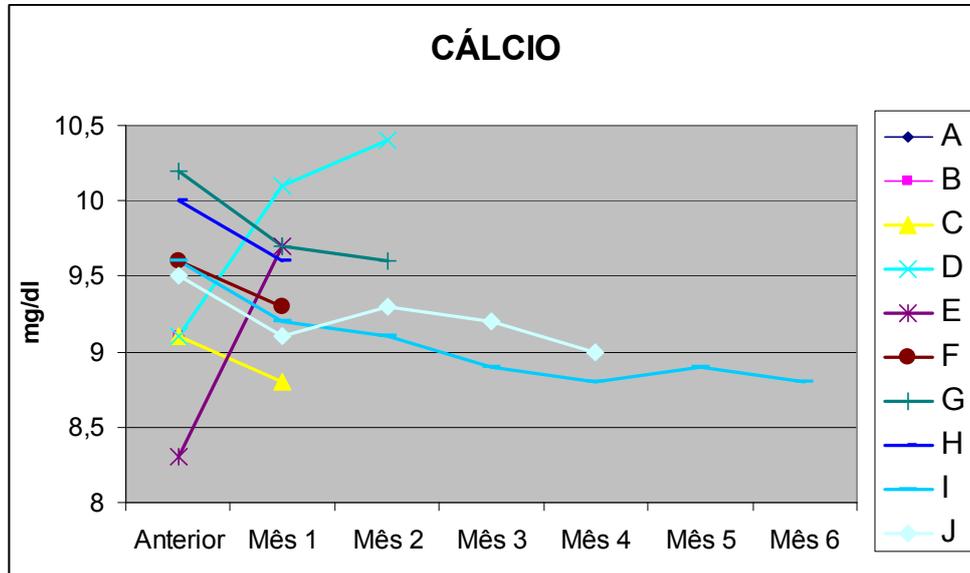
Quanto à dosagem sanguínea do colesterol total, cujo valor de referência laboratorial é desejável quando menor que 200 mg/dl, e aumentado quando maior que 240 mg/dl: o paciente C teve valor acima do desejável no mês 1, sua última medida; o paciente D teve valores aumentados nos meses 1 e 2, quando deixou a dieta; o paciente G teve valor acima do desejável no mês 2, sua última medida; o paciente H, já no mês anterior à dieta tinha valor acima do desejável, e mostrou-se aumentado no mês 1, sua última medida; o paciente I manteve aumento de valores nos meses 1, 2, 3 e 4, última medida; e, o paciente J manteve aumentos progressivos dos meses 1 a 6. Observamos, então, que metade dos pacientes analisados evoluíram com valores anormais após a dieta. Na figura 2, podemos observar a evolução da dosagem de colesterol total nos pacientes. Se considerarmos o valor máximo normal de 240 mg/dl, 3 pacientes tiveram aumento que variou de + 93mg/dl à +208 mg/dl. Estes valores representam aumento de 39% à 87% acima do valor máximo estabelecido para a colesterolemia.

Figura 2. Evolução do colesterol por paciente.



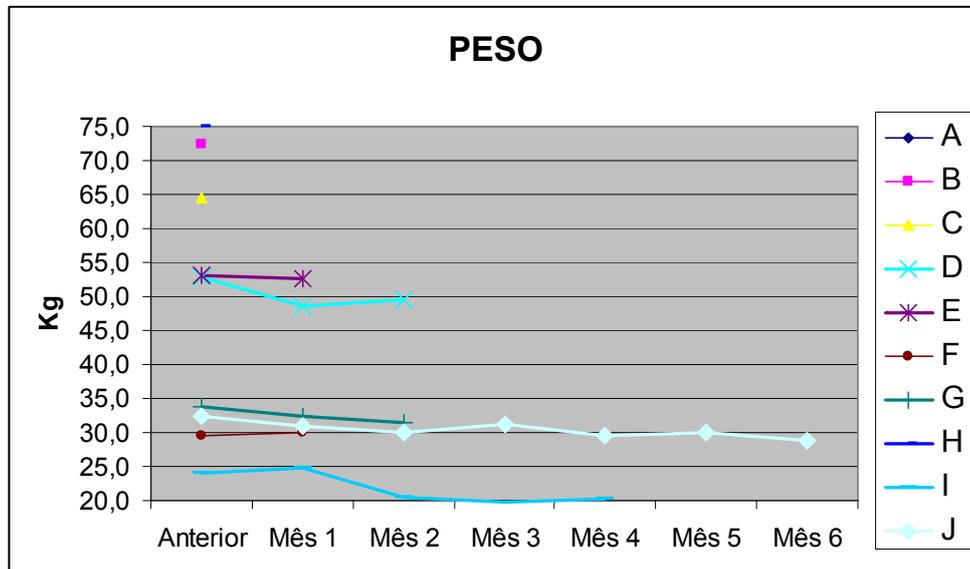
Relativo à dosagem sanguínea do cálcio, cujo valor de referência laboratorial é de 8,6 a 10,0 mg/dl: o paciente D teve aumento em relação à referência nos meses 1 e 2; os demais pacientes mantiveram-se com os valores entre o intervalo normal de referência enquanto permaneceram sob dieta. Observamos na figura 3 o gráfico geral desta evolução.

Figura 3. Evolução do cálcio por paciente.



Quanto ao item avaliação evolutiva do peso, considerando-se o desenvolvimento progressivo a partir do peso inicial, obtido no mês anterior ao início da dieta, observamos: o paciente D apresentou queda de valores nos meses 1 e 2, embora com ganho entre o último e o primeiro; o paciente E perdeu peso no mês 1, última medida; o paciente F ganhou peso no mês 1, última medida; o paciente G perdeu progressivamente peso nos meses 1 e 2, última medida; o paciente I ganhou peso no mês 1, mas fez redução nos meses 2, 3 e 4 (última medida) em relação ao ganho inicial; e, o paciente J manteve diminuição, com valores variantes, nos meses de 1 a 6. Observamos que, dos 6 pacientes analisados, 5 (83,3%) tiveram perda de peso (figura 4), sendo esta entre 0,9 e 11,4% do peso inicial, sendo que, na média, a perda foi de 6,2% do peso inicial.

Figura 4. Evolução do peso por paciente.



Em relação à dosagem sanguínea do beta-HB, com exceção daqueles que descontinuavam a dieta com maior frequência e não tiveram aumento de valores, ou que ele tenha sido insignificante, os pacientes tiveram aumento do valor deste corpo cetônico em relação ao valor máximo de referência: 0,3 mmol/l, como mostra a figura 5.

Quanto à evolução do número de crises, individualmente, existiram variações de múltiplas maneiras, que podem ser analisadas na figura 6.

Figura 5. Evolução do betahidroxibutirato por paciente.

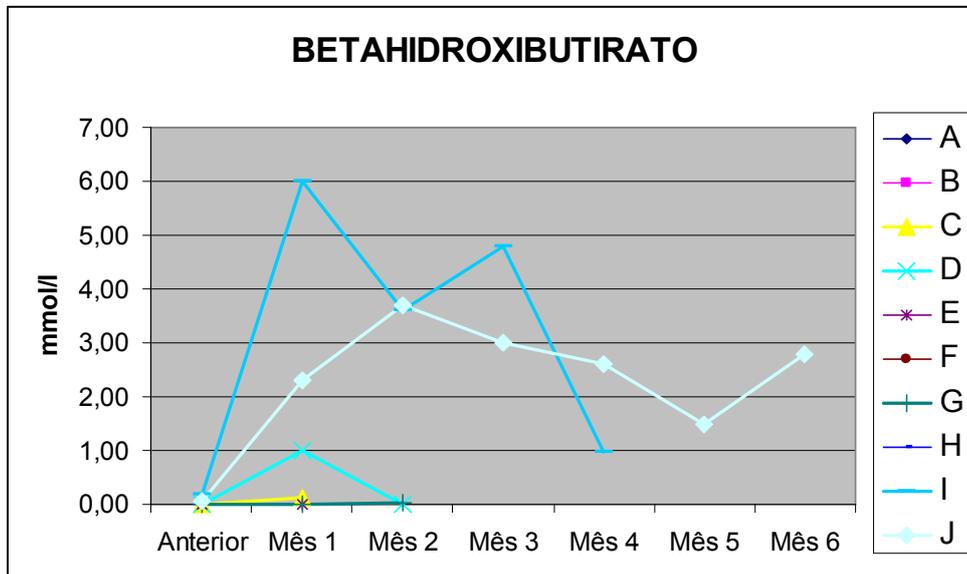
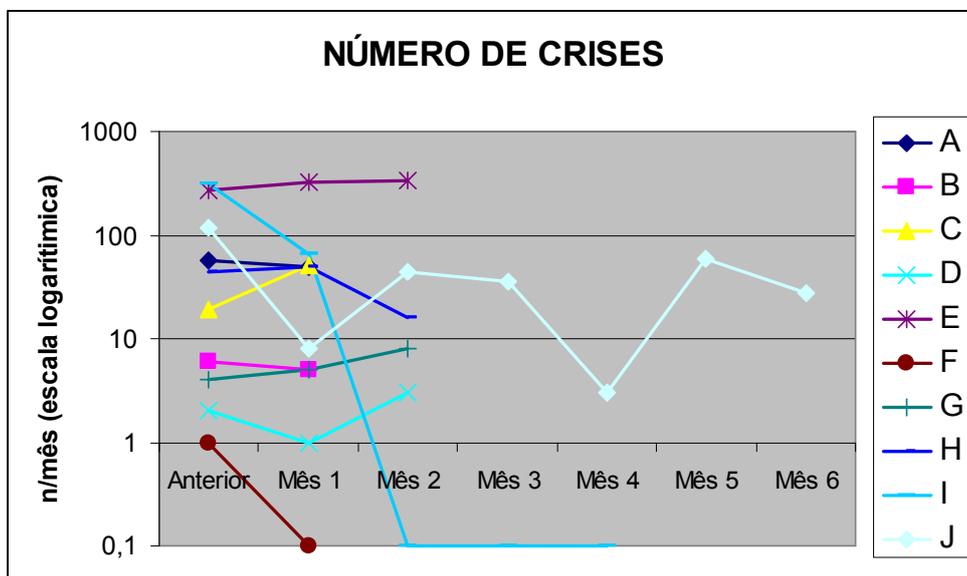


Figura 6. Evolução do número de crises por paciente.



Obs: o valor colocado como 0,1 corresponde a zero crises por mês.

Analisando os dados do percentual de alteração do número de crises por paciente, entre o mês anterior ao tratamento e o mês de melhor resposta, houve diminuição

percentual do número de crises em um total de sete pacientes (70%), e aumento em três deles (30%) (tabela 2). Não se observou uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,289$), utilizando o teste t para amostras pareadas, na média de crises entre o mês anterior ao tratamento e o de melhor resposta. Mas avaliando-se isoladamente os que tiveram diminuição das crises (7 pacientes), observa-se uma redução de frequência significativa (p menor que 0,05).

Tabela 2. Percentual de alteração, por paciente, do número de crises entre o mês anterior ao tratamento e o mês com melhor resposta.

Paciente	Modificação do número de crises (%)
A	-12,3
B	-16,7
C	168,4
D	-50,0
E	20,1
F	-100,0
G	25,0
H	-63,6
I	-100,0
J	-97,5

A tabela 3 mostra a relação entre a dosagem do beta-HB e a modificação percentual do número de crises no mês correspondente, em comparação ao mês anterior ao início da dieta. A proporção de crises nos meses correspondentes a dosagens de beta-HB inferiores a 1 mmol/l, em relação ao número de crises no mês anterior ao tratamento foi maior em todos os casos, em média, 172,7% ($dp=62,2\%$). Nos meses com dosagens de beta-HB de 1 mmol/l ou superior, essa proporção foi sempre menor, em média, o número de crises correspondeu a 20,0% ($dp=19,7\%$) do mês inicial, havendo uma diferença de média estatisticamente significante, pelo teste t para amostras independentes com variâncias diferentes ($p=0,004$), entre os dois grupos (número de crises nos meses com beta-HB<1 e

nos meses com beta-HB \geq 1 mmol/l). É de fácil observação de que quando o beta-HB estava presente em concentração igual ou superior a 1 mmol/l, o número de crises foi significativamente menor (pacientes D, I e J).

Tabela 3. Valores mensais do betahidroxibutirato e da proporção do número de crises (em comparação ao mês anterior ao tratamento).

<i>PC</i> <i>T</i>	Mês 1		Mês 2		Mês 3		Mês 4		Mês 5		Mês 6	
	β	Cr										
<i>C</i>	0,1	168,4										
<i>D</i>	1,0	-50,0	0,0	50,0								
<i>E</i>	0,0	20,1										
<i>G</i>	0,0	25,0	0,0	100								
<i>I</i>	6,0	-79,3	3,6	-100	4,8	-100	1,0	-100				
<i>J</i>	2,3	-93,3	3,7	-62,2	3,0	-70,6	2,6	-97,5	1,5	-50,4	2,8	-76,5

Obs: PCT = Paciente; β = betahidroxibutirato em mmol/l; Cr = proporção do número mensal de crises em relação ao mês anterior ao tratamento (%).

A avaliação da cetonúria dos pacientes que obtiveram redução de suas crises no primeiro mês (D, I, J), comparada com a daqueles em que houve aumento das crises (C,E, G), evidenciou que valores iguais ou superiores a 40 mg/dl de acetoacetato na urina foram relacionados a redução das crises, com exceção de um paciente (paciente C), onde apesar de valores elevados de acetoacetato (80 mg/dl), o número de crises foi superior ao mês anterior.

Tabela 4. Valores da cetonúria e do beta-HB, avaliados no mesmo dia (avaliação do primeiro mês), em relação à proporção do número de crises (em comparação ao mês anterior ao tratamento).

<i>PCT</i>	Mês 1		
	Cet	β	Cr
<i>C</i>	80,0	0,1	168,4
<i>D</i>	40,0	1,0	-50,0

E	5,0	0,0	20,1
G	0,0	0,0	25,0
I	40,0	6,0	-79,3
J	80,0	2,3	-93,3

Obs: PCT = Paciente; Cet= cetonúria em mg/dl; β = betahidroxibutirato em mmol/l; Cr = proporção do número mensal de crises em relação ao mês anterior ao tratamento (%).

Entretanto, se considerarmos a evolução da concentração do acetoacetado urinário num mesmo paciente, esta poderia indicar o grau de resposta naqueles responsáveis a DC e permitiria, também, avaliar a adesão ao tratamento. Assim, para relacionar a frequência de crises com a dosagem urinária de corpos cetônicos (cetonúria), foi analisada a média diária de crises do paciente J, com a medida da cetonúria do dia correspondente; este paciente foi selecionado por ter completado o tempo total de dieta inicialmente proposto na pesquisa (tabela 5). O número médio diário de crises foi progressivamente menor conforme maior o valor da medida da cetonúria, obtendo uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$), pelo teste ANOVA, entre o número médio diário de crises nos diferentes valores de cetonúria.

Tabela 5. Média diária de crises da paciente J de acordo com a medida da cetonúria do dia correspondente.

CETONÚRIA (mg/dl)	NÚMERO MÉDIO DE CRISES (m \pm dp)
0	2,3 \pm 4,1
15	2,1 \pm 2,1
40	1,1 \pm 1,9
80	0,6 \pm 1,2
160	0,0 \pm 0,0
$p = 0,002$ (ANOVA)	

Ao fazermos uma análise sócio-cultural familiar de cada paciente, temos as seguintes observações, relacionadas à renda familiar, ao grau de escolaridade, e à religiosidade:

Quanto à renda familiar mensal, as famílias de seis pesquisados, portanto 60% delas, percebiam valores entre 1 a 3 salários mínimos, enquanto as famílias de quatro deles (40%) percebiam valores entre 4 a 7 salários mínimos, considerando-se que o salário mínimo vigente na época da pesquisa era de trezentos reais.

Quanto ao grau de escolaridade, considerando-se o pai e a mãe de cada um dos pesquisados, sete deles (35%) tinham tempo de escolaridade entre 1 a 4 anos (primeiro grau incompleto), sete deles (35%) tinham de 5 a 8 anos de escolaridade, e seis deles (30%) tinham de 9 a 12 anos de escolaridade.

Quanto à crença religiosa, 80% das famílias declararam-se seguidoras do catolicismo apostólico romano, enquanto 20% delas eram seguidoras do espiritismo kardecista.

6. Discussão

Ao iniciarmos a discussão dos resultados, salienta-se um dado importante dentro da análise dos elementos do estudo, que o torna diferenciado em relação à maioria dos trabalhos da literatura sobre a DC: o caráter prospectivo do mesmo. A maioria dos dados até então avaliados compilam população de pacientes atendidos por vários anos (retrospectivos), diferentemente de um estudo com duração de seis meses, aplicando uma terapêutica em nível ambulatorial, com introdução sob jejum fracionado, e observando uma evolução clínica e laboratorial.

Na nossa amostra, considerando o mês de melhor resposta na frequência de crises, comparando com a do mês anterior ao tratamento, observamos a constatação de que 7 dos 10 pacientes utilitários da DC apresentaram redução das suas crises; 3 pacientes (30%) tiveram redução de mais de 90% das crises, sendo que 2 pacientes (20%) ficaram sem crises; 2 pacientes (20%) tiveram redução entre 50% a 90%; 2 pacientes (20%) apresentaram redução de menos de 50%; e, 3 pacientes (30%) tiveram aumento da frequência de crises. Estes dados não diferem significativamente dos apresentados na literatura mundial,^{31,35,37,38,45} onde na média dos seus resultados aponta 35% com mais de 90% de redução, 27% ficando totalmente controlado das crises, 27% tendo redução entre 50% e 90%, 36% com redução menor que 50% e 29% sem mudança na frequência; mesmo que alguns tenham sido obtidos entre adolescentes,⁴⁰ onde observa-se 29% com mais de 90% de redução e 21% entre 50% e 90%; outros quando a dieta iniciou em um grupo com

jejum (34,9% sem crises, 18,1% com redução maior que 90% e 22,9% entre 50% e 90% de redução) e outro sem jejum (34,1% sem crises, 19,5% com redução maior que 90% e 22% entre 50% e 90%),⁴³ e algumas vezes com resultados melhores do que em outros centros, onde mostra 11,5% com controle total de crises.³⁶ Portanto, o estudo atingiu o desejável visto que 50% dos pacientes avaliados, mesmo sem cumprir o tempo total em dieta proposto, tiveram 50% ou mais de redução no número de crises em um mês de melhor resposta, em relação ao mês de controle antes da introdução da DC.

Entretanto, do ponto de vista estatístico ou epidemiológico o teste *t* para amostras pareadas, com $p=0,289$, não é significativo, fato possivelmente relacionado ao alto grau de não adesão dos pacientes e familiares durante o tratamento, ou a um *n* relativamente pequeno (dado basicamente relacionado à qualidade dos fatores de inclusão e exclusão utilizados, visando qualificação dos resultados obtidos), ou mesmo à variação para mais crises muito acentuada em alguns pacientes, mas com forte peso diante das análises estatísticas; também tem-se a considerar a possibilidade de somatória de dois ou mais destes fatores. Entretanto, se considerarmos isoladamente a observação dos 7 pacientes que apresentaram redução nas suas crises, portanto 70% deles, obtivemos nível com significância estatística.

Avaliando a tolerabilidade e adesão apresentada, consideramos que neste estudo 55,5% dos que interromperam o tratamento antes dos seis meses o fizeram pelas restrições e limites impostos pela dieta, incluindo as dificuldades no controle da manutenção da rigidez dietética, tanto pelos pacientes, como pelos familiares ou responsáveis, ou pela rejeição à dieta e, 44,5% o fizeram pela preocupação geralmente dos familiares com intercorrências apresentadas, especificamente a ocorrência de processos infecciosos e perda de peso. Entretanto, não foram observados índices em que a ineficácia da dieta é apontada como sendo responsável por 64% das causas de abandono do tratamento,⁴⁵ assim

como os 20% de outro estudo,⁵⁴ visto que esta causa de abandono da DC não foi observada em nosso estudo.

Em relação ao grupo que interrompeu precocemente o tratamento por dificuldades com a dieta (55,5%), há uma discreta diferença para mais, em relação ao encontrado em outros centros, como os 35% que deixaram a dieta pela excessiva restrição que ela proporciona,³⁵ ou aos 40% de rejeição à dieta, como em outro estudo.⁵⁴ Presume-se que esta diferença esteja relacionada ao tipo de estudo; os estudos citados foram retrospectivos, e nestes casos a amostra pode estar distorcida por considerar somente os pacientes que permaneceram por mais tempo em seguimento nos estudos. Quanto aos pacientes que abandonaram a DC por intercorrências, as percentagens também diferem com significância das dos que abandonaram o tratamento em outros estudos, como os 7% da pesquisa de Freeman e colaboradores,³⁵ ou os 20% observados no estudo de Mackay e colaboradores.⁴⁵ Também pode-se considerar aqui a mesma razão ligada aos estudos retrospectivos, citada anteriormente.

Há também uma diferença no fator perda de peso, alegado pelos familiares e responsáveis, muito pouco considerado em outros estudos, e bem mais observado por nós na decisão de suspensão de tratamento, do que a interferência de processos infecciosos, por exemplo. Saliento uma observação do nosso estudo, nos retornos periódicos de reavaliação, de que mesmo tendo sido feitas orientações sobre o funcionamento da DC, havia um conceito cultural da necessidade de carboidratos e proteínas na dieta, para considerá-la energética.

Analisando outros aspectos da tolerabilidade e adesão ao tratamento, dado que trabalhamos em nosso estudo com uma população com maior número de adolescentes, auxiliada pela idade escolar, a manutenção da dieta sofreu interferência da dificuldade em manter condições de convívio social adequado, especialmente aqueles que freqüentavam

escola, onde a convivência com outros da mesma idade é maior e mais constante, tal como observado na referência de Freeman e colaboradores,²⁷ assim como no fato de que a decisão de abandono da dieta na maior parte dos casos partiu dos pais ou responsáveis pelos pacientes, culturalmente preocupados com as restrições da dieta e suas possíveis implicações, independentemente das informações contrárias constantemente prestadas, e até mesmo da boa resposta na redução ou no controle de crises.

Uma possível explicação acerca desta reação dos familiares e mesmo dos pacientes, ao passar a conviver com uma forma de dieta extremamente diferenciada das demais, invoca conceitos dentro da psiquiatria, apoiados inicialmente na idéia de que as mudanças na atitude e no comportamento alimentar implicam em superação, entendimento e aceitação das formas de convívio com o alimento. As reações passam a ser semelhantes às observadas nas alterações psíquicas denominadas transtornos alimentares, que são multideterminados e resultam da interação entre fatores biológicos, culturais e experiências pessoais, ocorrendo um distúrbio da imagem corporal, que envolve o componente do grau de ansiedade associada à aparência, e modificações do sistema de crenças, situações observadas com frequência em nossa amostra.

O sistema de crenças de um indivíduo exerce papel de importância no desenvolvimento de seus sentimentos e comportamentos. Quando há transtorno alimentar, apresentam crenças distorcidas e disfuncionais acerca de peso, formato corporal, alimentação e valor pessoal, que por sua vez são significativas para a manutenção dos mesmos transtornos alimentares. Uma das crenças distorcidas para os transtornos alimentares é a que relaciona valor pessoal ao peso e formato corporal, ignorando ou não valorizando outros parâmetros, como os bons resultados no controle de crises relacionados à DC, por exemplo. O sistema de crenças é mantido por tendências disfuncionais de raciocínio, e uma das mais encontradas é a de atentar seletivamente para as informações

que confirmam suas crenças, ignorando ou distorcendo os dados que poderiam questioná-las.

Outra hipótese na qual eu creio estaria influenciando na não aderência ao tratamento pode estar relacionada à religiosidade dos responsáveis pelos pacientes, através de seus conceitos e preconceitos, alguns repassados nas orientações educacionais entre gerações familiares. Trabalhamos com uma população infanto-juvenil em que, 80% dos responsáveis se declaravam católicos; preceitos bíblicos, quer no Velho ou no Novo Testamento, trazem conceitos sobre o jejum com os mais diferentes significados: penitência (“Quanto a mim, porém, estando eles enfermos, eu me vestia com pano de saco, me humilhava com jejum, e por dentro repetia a minha oração” – Salmos 35:13), resignação (“Vejam ! O jejum que eu aprecio, o dia em que uma pessoa procura se humilhar, não deve ser desta maneira: curvar a cabeça como se fosse uma vara, deitar de luto na cinza... É isso que vocês chamam de jejum, um dia para agradar Javé?” – Isaías 58:5), ou mesmo para cura de possessões demoníacas (“...mas esta casta de demônios não se expele senão por meio de oração e jejum.”- Mateus 17:21); acredito na possibilidade da influência destas crenças na adesão ao tratamento que tem no jejum e nas restrições alimentares o seu ponto de sucesso, mesmo que não tenha havido a expressão dos sentimentos por parte das pessoas.

Outros fatores também poderiam ter influenciado na adesão ao tratamento. O grau de escolaridade dos responsáveis pelos pacientes, onde 35% tinham primeiro grau incompleto, 35% tinham primeiro grau completo e 30%, segundo grau completo, reflete não só em condições culturais mais propícias, mas também em melhores condições profissionais e financeiras (em nosso estudo, 60% das famílias percebiam de 1 a 3 salários mínimos mensais, e 40% de 4 a 7). Mesmo com adaptações nutricionais das características da DC às de cada usuário, algumas condições diferenciadas, como alimentos de custos

mais elevados, eram necessárias para a boa resposta à forma de terapêutica. Portanto, não existem paralelos de comparação com padrões americanos ou europeus, onde além do poder aquisitivo maior, existe uma indústria alimentícia com produtos específicos, inclusive mais palatáveis, facilitando a adesão ao tratamento através da DC.

Tem-se ainda a considerar outra razão que poderia influenciar os familiares dos usuários em manter ou não o tratamento pela DC, mesmo que orientados quanto à evolução: a maior presença dos corpos cetônicos, com conseqüente cetose, aumenta a acidose sistêmica, que pode resultar em letargia, sonolência, além de ter propriedades anorexígenas e causar recusa alimentar. Dependendo do grau de comprometimento nestes aspectos, associado às condições de saúde do paciente, pode-se com isto reduzir até mesmo o grau de contactuação do indivíduo com seus interlocutores e, em alguns casos, a única maneira de contato do paciente com seus familiares.

Outro fato de importância, assim como o visto em referência da literatura,⁴⁰ também observamos que pacientes com rebaixamento cognitivo dependentes dos pais, têm maior possibilidade em permanecer em dieta, resultando em sua maior eficácia quando comparado aos pacientes independentes. Possivelmente os pacientes independentes têm maior acesso a outros alimentos, possibilitando a “quebra” da DC proposta.

Ao analisar a relação de resposta terapêutica (frequência de crises) com a dosagem sanguínea de beta-hidroxibutirato, cujos dados referem-se aos valores mensais do beta-HB e à proporção do número de crises (em comparação ao mês anterior ao início da dieta), observa-se que quando o beta-HB é inferior a 1 mmol/l, a proporção de crises é significativamente maior. O valor de 1 mmol/l como indicador de melhor controle de crises, difere dos valores considerados na literatura, onde os melhores controles de crises foram obtidos com níveis de beta-HB igual ou superior a 4 mmol/l.⁵⁶ Outros autores referem que o controle de crises epilêpticas é mais efetivo com valores de 5 a 8 mmol/l,

com melhor controle aos 6 mmol/l.⁵⁷ Nosso achado está de acordo com estudo mais recente⁵⁹ que evidencia uma redução de 90% na frequência de crises quando o nível médio de beta-HB foi de 1,07 mmol/l. Portanto, nossos resultados evidenciam que quando o beta-HB estava presente em concentração igual ou superior a 1 mmol/l, o número de crises foi significativamente menor. O fato de não evidenciarmos controle das crises com níveis menores ou não detectáveis de beta-HB pelo método de dosagem utilizado, pode ser decorrente de pelo menos três possibilidades: (1) não adesão do paciente ao tratamento, (2) falha na condução da DC ou, (3) estes pacientes ainda não tinham atingido a cetose necessária. Em outras palavras, verificamos que quando houve cetose, avaliada pelos níveis de beta-HB, encontramos redução no número de crises.

A presença de acetoacetato na urina (cetonúria) em concentrações iguais ou superiores a 40 mg/dl foi relacionada à redução das crises, com exceção de um paciente. Embora se sabendo que a cetonúria de 4 cruces ou 160 mg/dl é necessária para estabelecimento de que o paciente está em cetose, verificamos a redução das crises num paciente que completou o tempo de dieta proposto para a pesquisa, com concentrações menores de acetoacetato, embora o controle absoluto das crises tenha sido atingido com 160 mg/dl. Esta forma de verificação da cetose induzida pela DC pode ser um bom parâmetro para avaliação da adesão ao tratamento e, naqueles que respondem à DC, o grau de controle das crises, parece estar relacionado ao nível da cetonúria. A verificação da cetonúria é confiável, desde que os familiares sejam bem orientados, e é um indicativo não só da adesão ao tratamento, quanto do grau de cetose.

Entretanto há concordância na literatura de que a avaliação sanguínea periódica do beta-HB, acreditado como o principal corpo cetônico envolvido na diminuição da excitabilidade neuronal, é o principal indicador laboratorial para avaliação evolutiva da resposta à DC como forma de tratamento das epilepsias refratárias.

Quanto à avaliação da ocorrência de possíveis efeitos colaterais da dieta, nossa observação foi realizada em relação às dosagens sanguíneas da glicose em jejum, do colesterol total, do cálcio, assim como a avaliação evolutiva do estado nutricional do pesquisado, com a observação mensal do peso.

Em relação à glicemia de jejum, nos oito pacientes que realizaram medições sequenciais que permitissem a observação evolutiva, encontramos o desenvolvimento de hipoglicemia em 37,5% deles; na literatura a hipoglicemia sintomática é citada como a maior complicação em início de dieta (24%).⁴⁵ No nosso estudo, a constatação laboratorial de hipoglicemia não se acompanhou de sinais clínicos, sendo bem tolerada pelos pacientes. Salienta-se, ainda, que os valores de glicemia encontrados foram, na sua maioria, pouco abaixo do limite inferior, nunca ultrapassando 20% de diferença. Visto que em nossa população avaliada foi utilizada a dieta em nível ambulatorial, com períodos de jejum fracionado, sendo introduzida na razão imediata de proporção 4:1, talvez justifique a discrepância com a literatura referida,^{30,60,61} onde a introdução da DC em nível hospitalar foi realizada sob jejum prolongado, o que expõe a possibilidade de hipoglicemia sintomática.

Outro fator de complicação avaliado em nosso estudo diz respeito à dosagem sanguínea do colesterol total. Como o encontrado em estudos pregressos, onde o achado esperado é a hipercolesterolemia,^{27,30,60,61} nos oito pacientes da nossa pesquisa que realizaram medições sequenciais, 50% desenvolveram taxas anormais de colesterol sanguíneo após a dieta (sendo que um deles já tinha ocorrência prévia), índice semelhante aos 29% a 59% encontrado por Ballaban-Gil e colaboradores.⁶⁰ Embora a hipercolesterolemia possa ser reduzida em 80% dos pacientes, ou mesmo normalizada em 40%, ou pelo uso de redutores do colesterol, ou pela redução da ingestão de colesterol, esta não foi realizada em nossos pacientes. Como a acetil-coenzima A é a substância precursora

atuante no anabolismo do colesterol, e sabendo que ela está presente em maior concentração quando as condições de jejum fazem com que o organismo, através da beta-oxidação, degrade gorduras para conseguir energia, faz supor que a situação de ingesta aumentada de lipídeos com o conseqüente aumento de acetil-CoA, faça a elevação da produção e dos níveis do colesterol sanguíneo, como o que normalmente acontece no emprego da DC, explicando do ponto de vista bioquímico o por quê dos seus níveis aumentados.

Quanto ao desenvolvimento de hipocalcemia como complicação na utilização da DC, geralmente tanto pela carência de ingestão, quanto pelo possível aumento da eliminação através da urina (fato ocorrido com freqüência na DC), esta não foi confirmada em nossa amostra. Provavelmente, a calcemia foi mantida ou mesmo elevada em um paciente, pelo cuidado na suplementação com cálcio realizado durante o estudo. Assim como a literatura^{27,60} cita a possibilidade de ocorrência de hipocalcemia em aproximadamente 2% dos pacientes em DC, acreditamos que esta possa ser prevenida com a suplementação regular de cálcio. A litíase renal que pode ocorrer durante a dieta cetogênica,^{27,30} provavelmente decorrente da hipercalcúria causada pela diminuição da reabsorção tubular do cálcio determinada pela acidose, não foi identificada em nosso estudo em nenhum paciente, mesmo tendo apresentado hipercalcemia e todos tenham recebido suplementação de cálcio.

Quanto à observação evolutiva do peso do paciente, em comparação com o peso inicial, em nossa pesquisa dos seis pacientes que conseguimos analisar, encontramos 83,3% que tiveram perda de peso, sendo esta entre 0,9% a 11,4% do peso inicial. Embora a variação do percentual de perda de peso não seja consideravelmente elevada, é significativamente considerável o percentual de pacientes que tiveram esta perda. De acordo com explicações fisiológicas e bioquímicas, a resposta pela perda efetiva de peso

pode estar na quantidade aumentada de corpos cetônicos, que é ocorrência normal no emprego da DC, visto que eles são ácidos orgânicos relativamente fortes, que reduzem o pH sanguíneo, possivelmente causando acidose; quando o pH está baixo, a hemoglobina satura-se menos com oxigênio, e os rins irão eliminar as cetonas na urina para ajustar o pH do corpo; neste momento perde-se peso de forma muito eficiente, porque ocorre “literalmente” a eliminação das calorias em excesso para fora.⁴⁸

Ainda relativo à perda de peso do paciente, outros possíveis fatores que se podem supor para explicá-la são decorrentes do fato que o acetoacetato e o beta-HB produzidos são ácidos que superam a capacidade de tamponamento do sangue, sendo esta cetoacidose compensada pela maior excreção urinária de eletrólitos e água, que associada à menor ingestão hídrica, pode resultar em uma desidratação grave (que além de tudo, pode reduzir o transporte de corpos cetônicos para o interior do cérebro, diminuindo o suprimento deste tipo de energia), com redução do principal componente da constituição orgânica, e conseqüentemente do peso do paciente; além disso, embora sofra queda na velocidade no jejum prolongado, e ela ser maior no jejum de poucos dias, há degradação muscular, com conseqüente redução do peso. Entretanto ainda há controvérsias na literatura mundial quanto à conclusão objetiva de que a dieta cetogênica produza ou não perda de peso,^{27,51,52} visto que supõe-se que ela possa variar de acordo com o tipo de dieta cetogênica utilizada, ou com o tipo de patologia associada apresentada pelo paciente, por exemplo, os paralíticos cerebrais não crescem tanto ou quanto as crianças com desenvolvimento normal.

Finalizando, considero o emprego da dieta cetogênica na maneira proposta neste estudo, de forma laboratorial e com jejum fracionado, de eficácia e segurança, além de outras vantagens apresentadas.

O seu emprego de forma ambulatorial reduz drasticamente as despesas de tratamento, primeiro por não necessitar de internação hospitalar por período mínimo de 5 a 7 dias, geralmente com acompanhantes, nem sempre com a cobertura financeira do Sistema Único de Saúde (visto isto estar na dependência de ser o serviço credenciado para atendimento em níveis de maior complexidade), acrescido do fato de que alguns programas específicos trabalham com a utilização de internação prévia para a realização de uma pré-dieta. O jejum inicial necessário sob hospitalização, com duração de até 48 horas, acompanhado de extrema restrição hídrica, expõe o paciente a riscos, em algumas situações de grande seriedade: hipoglicemia severa, que implica na necessidade de controles glicêmicos pelo menos de 6 em 6 horas; cetoacidose intensa, com ou sem desidratação, levando à repercussão até estado comatoso, e mesmo a necessidade de cuidados intensivos, ambas com conseqüente repercussão nos custos. Tais situações não foram observadas no nosso estudo.

O jejum fracionado aproveitando as alterações fisiológicas de um jejum de doze horas, semelhantes ao de um dia de duração, além da introdução imediata da dieta cetogênica na proporção 4:1, no período entre os jejuns, mostrou que houve minimização de efeitos adversos, melhor aceitação da dieta pelos pacientes e seus responsáveis, menores custos, visto já ter sido calculada e adaptada às características alimentares de cada indivíduo, sem que isto repercutisse na qualidade de resposta relacionada ao controle das crises.

A dieta cetogênica como opção de tratamento das epilepsias refratárias acredito estar necessitando de maior atenção dentro da área neurológica, com maior empenho da Liga Brasileira de Epilepsia, da Associação Brasileira de Epilepsia, dos neurologistas e neuropediatras, na sua divulgação e utilização, e até mesmo a criação de uma Fundação

específica, conforme os moldes do ocorrido nos Estados Unidos da América em 1992, que deu apoio ao desenvolvimento de um dos maiores centros mundiais de pesquisa neste tipo de tratamento.

7. CONCLUSÕES

- O tratamento de crianças/adolescentes portadores de epilepsia refratária, utilizando a dieta cetogênica em nível ambulatorial, aplicando jejum fracionado e sendo introduzida na proporção 4:1, mostrou-se, de forma geral, com eficiência e eficácia semelhantes às demais formas de utilização da DC citadas na literatura.
- Os principais motivos de não-adesão ao tratamento foram relacionados a falta de aceitação às restrições alimentares impostas pela DC, à preocupação dos pais com perda de peso e às intercorrências infecciosas.
- A medição dos níveis sanguíneos do corpo cetônico beta-hidroxibutirato foi o melhor padrão laboratorial indicador de controle de crises
- A utilização de fitas reagentes para medição de índices de cetonúria no domicílio é eficaz para avaliação diária do grau de cetose e, portanto, da adesão à DC.
- A baixa da glicose sanguínea, observada em 37,5% dos pacientes, foi inferior a 20% do valor mínimo esperado para a glicemia, e sem expressão clínica detectável.
- A hipercolesterolemia foi observada em 50% dos pacientes embora valores elevados (igual ou superior à 40%) tenham sido constatados em apenas 3 pacientes.
- Não foi observada hipocalcemia provavelmente pela prevenção realizada com a suplementação vitamínica e de sais minerais.
- A ocorrência de perda de peso com o emprego da DC é variável e em geral inferior à

6% do peso inicial.

- A utilização da DC ambulatorial, com jejum fracionado por se tratar de um procedimento seguro, eficaz e de baixo custo, deve ser preferido à DC introduzida sob hospitalização e jejum prolongado.

8. PERSPECTIVAS

Este estudo aplicou a dieta cetogênica de uma forma diferenciada, que pode ser melhor adaptada para reduzir os riscos de hipoglicemia sintomática, evitar a internação hospitalar e reduzir os custos, mantendo o mesmo nível de eficácia no tratamento das epilepsias refratárias.

Apesar das dificuldades encontradas pela diferenciação da pesquisa, os resultados apontaram que a dieta cetogênica deve continuar sendo pensada como uma das principais e mais eficientes formas de tratamento para as epilepsias refratárias.

Para continuar nesta linha de pesquisa, pensamos continuar este estudo no futuro, investigando:

- O emprego desta modalidade de dieta cetogênica, estendendo a um maior número de portadores de epilepsias refratárias.
- Empregar a dieta cetogênica especificamente em portadores de síndromes epiléticas ou em pacientes com Paralisia cerebral ou com danos focais do encéfalo.
- Aprofundar o conhecimento desta modalidade de emprego da dieta cetogênica, especialmente em relação aos seus mecanismos de ação, utilizando modelos animais.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yacubian EMT. Epilepsia – Da antiguidade ao segundo milênio – Saindo das sombras. 1ª edição. São Paulo: Lemos Editorial; 2000.
2. Gastaut H, Broughton M. Ataques epilépticos – clínica, eletroencefalografia, diagnóstico e tratamento. 1ª edição. Spain: Ediciones Toray S.A.; 1974.
3. Fischer RS, Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel Jr J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4):470-2.
4. Guerreiro CAM. Aspectos gerais. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM (editores). *Epilepsia*. 2ª edição. São Paulo: Lemos Editorial; 1996. p. 1-11.
5. Fernandes JG, Sander JWAS. Epidemiologia e história natural das epilepsias. In: Da Costa JC, Palmini A, Yacubian E, Cavalheiro E. *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias – Aspectos clínicos e cirúrgicos*. Vol. 1. 1ª edição. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. p. 1-20.
6. Júnior HPV, Barbosa NR. Farmacogenética. Implicação no tratamento com drogas antiepilépticas e interações medicamentosas. In: Yacubian EMT (editora). *Tratamento medicamentoso das epilepsias*. 2ª edição. São Paulo: Lemos Editorial, 2004. p. 47-61.
7. Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cardoso TAMO. Tratamento medicamentoso: quando e como iniciar ? In: Da Costa JC, Palmini A, Yacubian E, Cavalheiro E. *Fundamentos*

neurobiológicos das epilepsias – Aspectos clínicos e cirúrgicos. Vol. 2. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. p. 707-19.

8. Yacubian EMT. Epilepsias refratárias em adultos. In: Da Costa JC, Palmmini A, Yacubian E, Cavalheiro E. Fundamentos neurobiológicos das epilepsias – Aspectos clínicos e cirúrgicos. Vol. 2. 1ª edição. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. p. 807-16.

9. Elkis LC. Farmacologia das drogas antiepilépticas. In: Da Costa JC, Palmmini A, Yacubian E, Cavalheiro E. Fundamentos neurobiológicos das epilepsias – Aspectos clínicos e cirúrgicos. Vol. 2. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. p. 721-45.

10. Cockerell OC, Sander JWAS. O custo econômico da epilepsia. In: Da Costa JC, Palmmini A, Yacubian E, Cavalheiro E. Fundamentos neurobiológicos das epilepsias – Aspectos clínicos e cirúrgicos. Vol 1. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. p. 21-30.

11. Mandel A, Ballew M, Pina-Garja JE, Stalmasek V, Clemen LH. Medical costs are reduced when children with intractable epilepsy are successfully treated with the ketogenic diet. *Journal of the American Dietetic Association* 2002; 102(3): 396-98.

12. Guerreiro CAM, Guerreiro M. Epilepsia. São Paulo: EPM – Editora de Projetos Médicos Ltda, 2004.

13. Marino Jr R, Tratamento cirúrgico. In: Guerreiro CAM, Guerreiro M (editores). Epilepsia. 2ª edição. São Paulo: Lemos Editorial; 1996. p. 429-37.

14. Duchowny MS, Valente KDR, Valente M, Gadia C. Cirurgia de epilepsia na infância. In: Da Costa JC, Palmmini A, Yacubian E, Cavalheiro E. Fundamentos neurobiológicos das epilepsias – Aspectos clínicos e cirúrgicos. Vol 2. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. p. 1059-103.

15. Rizzutti S, Campos CJR. Outras alternativas terapêuticas. In: Yacubian EMT. Tratamento medicamentoso das epilepsias. 2ª edição. São Paulo: Lemos Editorial, 2004. p. 209-22.

16. Mello AN. Tratamentos alternativos ou experimentais em epilepsia: terapia hormonal, estimulação vagal, terapia comportamental e outros. In: Da Costa JC, Palmini A, Yacubian E, Cavalheiro E. Fundamentos neurobiológicos das epilepsias – Aspectos clínicos e cirúrgicos. Vol 2. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. p. 769-79.
17. Marques-Dias MJ. Dieta cetogênica. In: Da Costa JC, Palmini A, Yacubian E, Cavalheiro E. Fundamentos neurobiológicos das epilepsias – Aspectos clínicos e cirúrgicos. Vol. 2. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. p. 763-68.
18. Da Costa JC. Cirurgia de epilepsia na infância. In: Guerreiro CAM, Guerreiro M (editores). Epilepsia. 2ª edição. São Paulo: Lemos Editorial, 1996. p. 439-62.
19. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diet in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1989; 31:145-51.
20. Campos CJR. Aspectos gerais do tratamento –Aderência ao tratamento. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM (editores). Epilepsia. 2ª edição. São Paulo: Lemos Editorial, 1996. p. 295-309.
21. Campos CJR, Alonso NB. Adesão ao tratamento e fracassos na terapêutica medicamentosa das epilepsias. In: Da Costa JC, Palmini A, Yacubian E, Cavalheiro E. Fundamentos neurobiológicos das epilepsias – Aspectos clínicos e cirúrgicos. Vol. 2. São Paulo: Lemos Editorial, 1998. p. 789-805.
22. Caboclo LOSF. Epilepsias refratárias. In: Yacubian EMT (editores). Tratamento medicamentoso das epilepsias. 2ª edição. São Paulo: Lemos Editorial, 2004. p. 267-74.
23. Da Costa JC, Palmini A. Epilepsias refratárias em crianças. In: Da Costa JC, Palmini A, Yacubian E, Cavalheiro E. Fundamentos neurobiológicos das epilepsias – Aspectos clínicos e cirúrgicos. Vol. 2. São Paulo : Lemos Editorial, 1998. p. 817-29.

24. Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, Baumgartner C, Chiron C, Dulac O, French JA, Serratos JM. Is refractory epilepsy preventable ? *Epilepsia* 2000; 43(4): 437-44.
25. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342(5): 314-19.
26. Wheless JW. The ketogenic diet: Fa(c)t or Fiction. *Journal of Child Neurology* 1995 Nov;10(6): 419-23.
27. Freeman JM, Freeman JB, Kelly MT. *The Ketogenic Diet. A treatment for epilepsy. Third Edition.* New York, USA: Demos Medical Publishing, Inc; 2000.
28. Kinsman SL, Vining EPG, Quaskey SA, Mellits D, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. *Epilepsia* 1992; 33(6): 1132-36.
29. Likhoudii SS, Serbanescu J, Cortez MA, Murphy P, Snead OC, Burnham WM. Anticonvulsivant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Annals of Neurology* 2003 Aug; 54(2): 219-26.
30. Ramos AMF, Rizzutti S. *Dieta Cetogênica: uma alternativa para epilepsia refratária. 1ª edição.* São Paulo: Lemos Editorial. 2004.
31. Bailey EE, Pfeiffer HH, Thieli ED. The use of diet in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005; 6: 4-8.
32. Helmholtz HF. The treatment of epilepsy in childhood. Five years' experience with the ketogenic diet. *Journal of American Medical Academy* 1927 Jun; 25: 2028-32.
33. Lennox WG. The ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *New England Journal of Medicine* 1929 Jul; 12: 74-5.

34. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971 Nov; 21: 1097-103.
35. Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly MT. The efficacy of the ketogenic diet – 1998: A prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998 Dec; 102(6): 1358-63.
36. Hassan AM, Keene DL, Whiting SE, Jacob PJ, Champagne JR, Humphreys P. Ketogenic diet in the treatment of refractory epilepsy in childhood. *Pediatric Neurology* 1999; 21(2): 548-52.
37. Katyal NG, Koehler AN, McGhee B, Foley CM, Crumrine PK. The ketogenic diet in refractory epilepsy: The experience of Children's Hospital of Pittsburgh. *Clinical Pediatrics* 2000; 39: 153-9.
38. Nordli Jr DR, Kuroda MM, Cassoll J, Koerugsberger DY, Bruner HJ, Siedel WT, DeVivo DC. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 2001 Jul; 108(1): 129-33.
39. DiMario Jr FJ, Holland J. The ketogenic diet: a review of the experience at Connecticut Children's Medical Center. *Pediatric Neurology* 2002; 26: 288-92.
40. Mady MA, Kossof EH, Mc Gregor AL, Wheless JW, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: adolescents can do it, too. *Epilepsia* 2003; 44(6): 847-51.
41. Vaisleib II, Buchhalter JR, Zupanc ML. Ketogenic diet: outpatient initiation without fluid or caloric restrictions. *Pediatric Neurology* 2004; 31: 198-202.
42. Vasconcelos MM, Azevedo PMC, Esteves L, Brito AR, de Olivares MCD, Herdy GV. Dieta cetogênica para epilepsia intratável em crianças e adolescentes: relato de seis casos. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2004; 50(4): 380-5.

43. Kim DW, Kang HC, Penk JC, Kim HD. Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics* 2004; 114(6): 1627-30.
44. Rubenstein JE, Kossof EH, Pyzik PL, Vining EPG, McGrogan JR, Freeman JM. Experience in the use of the ketogenic diet as early therapy. *Journal of Child Neurology* 2005; 20: 31-4.
45. Mackay MT, Bicknell-Royle J, Nation J, Humphrey M, Honney AS. The ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Journal of Paediatric Child Health* 2005; 41: 353-7.
46. Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, Cresto A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005; 46(9): 1539-44.
47. Lyczkowski DA, Pfeifer HH, Ghosh S, Thiele EA. Safety and tolerability of the ketogenic diet in pediatric epilepsy: effects of valproate combination therapy. *Epilepsia* 2005; 46(9): 1533-38.
48. Campbell MK. *Bioquímica*. 3a. edição. Porto Alegre: Artmed Editora, 2000. p 546-58.
49. Voet D, Voet JG, Pratt CW. *Fundamentos de Bioquímica*. 1a. reimpressão. Porto Alegre: Artmed Editora, 2002. p. 563-92 e 658-91.
50. Maydell BV, Wyllis E, Akhtar N, Kotagal P, Rowaski K, Cook K, Weinstoch A, Rothner AD. Efficacy of the ketogenic diet in focal versus generalized seizures. *Pediatric Neurology* 2001; 25: 208-12.
51. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, Hladky H, Anand A, Kriegler S, Freeman JM. Growth of children on ketogenic diet. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2002; 44: 796-802.
52. Liu YC, Williams S, Basualdo-Hammond C, Stephens D, Curtis R. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with ketogenic diet. *Journal of the American Dietetic Association* 2003; 103: 707-12.

53. Nonino-Borges CB, Bustamente VCT, Rabito EI, Inuzuka LM, Sakamoto AC, Marchini JS. Dieta cetogênica no tratamento de epilepsias farmacorresistentes. *Revista de Nutrição, Campinas* 2004; 17(4): 515-21.
54. Wirrell EC, Darwish Z, Williams-Dyjur C, Blackman M, Lange V. Is a fast necessary when initiating the ketogenic diet ? *Journal of Child Neurology* 2002; 17: 179-82.
55. Porter WH, Yao HH, Karounos DG. Laboratory and a clinical evaluation of assays for beta-hydroxybutyrate. *American Journal of Clinical Pathology* 1997; 107: 353-8.
56. Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: seizures control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. *Journal of Child Neurology* 2000; 15: 787-90.
57. Rodrigues M, Antoniuk S, Bruck I, Halisek SM, Bruym LR. Dieta Cetogênica. *O Dendrito* 2000; 6(3): 52-9.
58. Lebel D, Morin C, Laberge M, Achim N, Carmant L. The carbohydrate and caloric content of concomitant medications for children with epilepsy on the ketogenic diet. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2001; 28: 322-40.
59. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005; 65: 1810-2.
60. Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshé S, Shinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia* 1998; 39(7): 744-8.
61. Nordii D. The ketogenic diet. Uses and abuses. *Neurology* 2002; 58(suppl 7): S21-4.

10. ANEXOS

**Dieta Cetogênica utilizando jejum fracionado:
Emprego ambulatorial em epilepsia refratária**

**Barros CR¹, Ziegler DR², Ribeiro LC³, Koch MDW⁴, Perrenoud MF⁵, Da
Costa JC⁶**

- (1) Médico, Aluno do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e
Clínica Médica, área de concentração Neurociências, da Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS;**
- (2) Nutricionista, Doutora em Bioquímica/UFRGS, Professora do curso de
Nutrição da UNISINOS - RS;**
- (3) Nutricionista, Mestra em Bioquímica e Doutoranda em Neurociências pela
UFRGS - RS;**
- (4) Nutricionista, Chefe da Nutrição Assistencial do Hospital São Lucas da
PUCRS - RS;**
- (5) Farmacêutica e Bioquímica, Laboratório de Patologia Clínica do Hospital São
Lucas da PUCRS – RS;**
- (6) Professor Titular, Departamento de Medicina Interna, Disciplina Neurologia,
da FAMED-PUCRS - RS.**

Endereço para correspondência:

Carlos Roberto Barros.

Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS.

Av.Ipiranga, 6690.

Porto Alegre – RS – Brasil.

CEP: 90610-000.

Telefone: 0-xx-51- 33203000.

E-mail: carlos_roberto17@hotmail.com

Unitermos: dieta cetogênica, ambulatorial, jejum fracionado, epilepsia refratária.

RESUMO

Introdução

Estudos experimentais clássicos têm sido feitos desde o início do século passado utilizando métodos alternativos para o tratamento das epilepsias. Um destes métodos utiliza uma dieta, denominada dieta cetogênica, que mimetiza os efeitos de um jejum prolongado, produzindo corpos cetônicos, que bloqueiam a hiperexcitabilidade neuronal. De acordo com estes conceitos bioquímicos e metabólicos empregou-se um tratamento para epilepsias refratárias usando a dieta cetogênica, aplicada de forma ambulatorial e utilizando jejum fracionado em dois períodos de doze horas.

Objetivos

Avaliar a eficácia de dieta cetogênica em crises epiléticas em pacientes jovens (crianças e adolescentes) com epilepsia refratária a tratamento medicamentoso e relacionar os resultados terapêuticos com a dosagem dos corpos cetônicos urinários e o beta-hidroxibutirato plasmático; avaliar a ocorrência de alguns efeitos adversos à dieta, assim como a tolerabilidade e adesão dos usuários a esta forma de tratamento dietético.

Métodos

Foi realizado um estudo prospectivo, aplicado por um grupo composto por neurologistas, nutricionistas, bioquímicos e pessoal de enfermagem, no Ambulatório de Epilepsia do Hospital São Lucas (HSL), da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Participaram deste estudo 10 pacientes, diagnosticados como portadores de epilepsia refratária, utilizando politerapia medicamentosa, que após seleção, consentimento com o tratamento, e introdução da dieta, foram seguidos mensalmente, durante um período

inicialmente proposto para seis meses de dieta. Neste seguimento periódico foram realizadas reavaliações clínicas e nutricionais, feitos reajustes na dieta, tratamentos paralelos se necessário, e a coleta de material sanguíneo para dosagens bioquímicas de glicose, colesterol, cálcio e beta-hidroxibutirato, junto ao Laboratório de Patologia Clínica do HSL/PUCRS.

Resultados

Houve resultados significativos em relação à diminuição de frequência das crises, com 50% dos pacientes obtendo de 50% a 100% de redução; entretanto, a avaliação percentual de frequência de crises por paciente, relacionando o mês anterior ao tratamento e o de melhor resposta não foi estatisticamente significativa ($p=0,289$), explicado pela ausência de adesão, e por pacientes com número de crises mantidas extremamente alto.

A relação entre a média diária de crises e a cetonúria medida nos mesmos dias foi estatisticamente satisfatória ($p=0,002$), assim como a avaliação da proporção de crises nos dias em que a dosagem plasmática de beta-hidroxibutirato foi igual ou superior a 1 mmol/l, em relação a dos dias com valores menores que estes ($p=0,004$).

Em relação aos efeitos adversos avaliados: 37,5% dos pacientes desenvolveram hipoglicemia assintomática, 50% tiveram aumento dos níveis de colesterol, 90% mantiveram o cálcio em dosagens dentro das variáveis de normalidade, e 83,3% tiveram perda de peso, variada entre 0,9% a 11,4% do peso inicial. Avaliando a tolerabilidade e a aderência a tratamento, as razões para descontinuidade da dieta foram: 55,5% ocorreram pelas limitações impostas pela dieta, incluindo as dificuldades de controle alimentar e a rejeição à dieta, e 44,5% por decisão familiar, preocupada com ocorrências paralelas: infecções e perda de peso.

Conclusão

A utilização da dieta cetogênica como tratamento para epilepsias refratárias em caráter ambulatorial e com jejum fracionado mostrou-se eficiente em relação à diminuição do número de crises, assim como a utilização da medida da cetonúria diária e do beta-hidroxiacetato plasmático mensal para avaliar níveis de cetose e conseqüentemente condições básicas para sucesso do tratamento. A utilização do conhecimento dos efeitos adversos, além de permitir atuação sobre estes fatos, também colabora na manutenção da tolerabilidade e adesão ao tratamento dietético cetogênico.

INTRODUÇÃO

Desde eras anteriores a Cristo, tinha-se a idéia de que determinada dieta praticada pelo indivíduo poderia ter efeito sobre as diversas formas de epilepsia, e desde então a idéia da ação do jejum para tratamento de pacientes epiléticos vem sendo utilizada como alternativa para as epilepsias, em especial as refratárias.^{1,2,3}

A partir da segunda década do século XX passou a ser estudada a ação de uma dieta que simulasse o efeito do jejum, dando ao sistema nervoso outra forma de substrato energético diferente da glicose, e que atuasse de forma inibitória em relação às epilepsias, tendo se instituído o uso da chamada dieta cetogênica, composição rica em lipídeos e pobre em carboidratos e proteínas. Na medicina moderna, o estudo inicial tem seu registro na França em 1911, através de Guelpa e Marie; posteriormente outros pesquisadores fizeram estudos com a utilização da dieta, que se tornou impopular entre os anos 70 e 90 após a introdução da carbamazepina e do ácido valpróico. A dieta cetogênica voltou a ser aplicada como terapêutica das epilepsias refratárias após 1996, a partir de estudos de Freeman, que faz extensa descrição do método clássico da dieta cetogênica.^{1,2,3}

A idéia básica do funcionamento da dieta cetogênica, que é um esquema alimentar rico em gorduras, e baixo em carboidratos e proteínas, faz com que a geração de uma condição de cetose implique que o cérebro, ao não ter a glicose como fonte de energia, passe a utilizar-se dos corpos cetônicos como sua fonte energética, ocasionando redução percentual de crises epiléticas refratárias à terapêutica medicamentosa. Entretanto o mecanismo de ação preciso, que leva à redução de crises pela ação da cetose, não está

completamente esclarecido.

A maioria dos centros que atua com a dieta cetogênica preconiza a sua iniciação sob hospitalização, onde após jejum prolongado de, em média, 36 a 48 horas, é feita a introdução da dieta, com progressiva elevação da proporção de gorduras em relação a carboidratos e proteínas, além de restrição líquida,^{1,3,4} havendo maior exposição, em curto prazo a efeitos indesejáveis, além de elevação de custos de tratamento por internação média de, no mínimo, cinco dias.

Neste estudo prospectivo propõe-se a utilização da dieta cetogênica em nível ambulatorial, introduzida diretamente na proporção de quatro partes de lipídeos para uma parte de carboidratos e proteínas, após um jejum fracionado em doze horas noturnas iniciais, que se repete por mais doze horas na noite seguinte, utilizando desde o início as características dietéticas especiais na alimentação, com a proporção de quatro partes de gorduras para uma de carboidratos e proteínas. Tem-se a intenção com este procedimento que o fracionamento em dois jejuns noturnos, intercalados já com o uso de uma dieta com características cetogênicas, produza do ponto de vista bioquímico as mesmas condições metabólicas das de outras formas de uso da dieta, e com menor probabilidade de efeitos colaterais a curto prazo, além de redução de custos.^{5,6,7}

Desta maneira o presente trabalho acaba se justificando pelo seu relativo ineditismo e futuras aplicabilidades clínicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

A presente pesquisa trata-se de um ensaio clínico experimental, longitudinal, com propósito de avaliação de um grupo antes e depois da aplicação do tratamento. Foram selecionados de forma aleatória, indivíduos do sexo masculino e feminino, com idade entre dois anos e dezoito anos, entre todos os indivíduos portadores de epilepsia refratária a tratamento medicamentoso, candidatos à cirurgia de epilepsia ou seguidos no pós-cirúrgico, pertencentes ao Programa de Cirurgia da Epilepsia ou do Ambulatório de Epilepsia do HSL da PUCRS, de Porto Alegre. Foram incluídos os indivíduos que se

enquadravam no exposto anteriormente, e que acordaram com a proposta de tratamento, e assinado termo de consentimento e responsabilidade (ou seu responsável). Foram excluídos todos os não incluídos nos critérios de inclusão, os portadores de doenças metabólicas, tais como diabetes melito, erros inatos do metabolismo, hiperinsulinemia, hepatopatias, e os pacientes em uso de acetazolamida, topiramato ou outra droga que altera o metabolismo do cálcio ou aumente o risco de acidose metabólica.

Fixando-se poder de estudo em noventa por cento, e esperando uma magnitude de efeito de moderada a grande, atingindo pelo menos cinquenta por cento (50%) na ocorrência de crises diárias (média = 25, DP = 10), foi estimado um tamanho de amostra de dez (10) pacientes, em um delineamento do tipo antes e depois (within subjects design).

O presente estudo foi prospectivo, tendo sido desenvolvido no Ambulatório de Epilepsia do HSL da PUCRS, e passou a ser aplicado baseado no projeto inicial, tendo tido a duração de dez meses, divididos em consultas com espaço de tempo médio de três a quatro semanas entre elas, sendo que todo paciente que completou o período de seguimento do estudo, foi acompanhado por um total de oito consultas/avaliações, sempre contando com a presença do médico pesquisador e das nutricionistas colaboradoras, e que aqui são representadas por uma seqüência de seguimentos nomeados como consulta, com numeração de 1 até 8, nos termos do seu acontecimento. Dado a necessidade do cumprimento dos critérios de inclusão, do aceite dos pacientes e/ou seus responsáveis e outros fatores menos relevantes, as datas de início da participação no estudo nem sempre foram as mesmas entre seus participantes, embora cumprindo a mesma seqüência de ações.

Da seleção total, foram escolhidos dez indivíduos, sendo cinco do sexo feminino (50%) e cinco do sexo masculino (50%), com uma média de idade de treze anos e oito meses, desvio padrão (DP) de três, em um intervalo de oito a dezessete anos. O tempo total de dieta por paciente foi de: até um mês, três pacientes; de um a dois meses, dois pacientes; de dois a três meses, três pacientes; de três a quatro meses, nenhum paciente; de quatro a cinco meses, um paciente; e de

cinco a seis meses, um paciente.

Na consulta 1, foi realizada uma reunião dirigida pelo médico pesquisador e pelas nutricionistas auxiliaadoras na aplicação da pesquisa onde, ora individualmente, ora em conjunto, foi feita aos responsáveis pelos selecionados uma ampla explanação (inclusive com utilização de recursos áudio-visuais) sobre a proposta da equipe médica e nutricional, sobre a dieta cetogênica, seu funcionamento, seu uso e riscos como forma de tratamento da epilepsia refratária, enfim o que foi necessário para a compreensão da terapêutica proposta. Além desta ação, era feita a leitura e obtida a assinatura do responsável legal por cada paciente, no termo de consentimento livre e esclarecido, assim como o fornecimento de uma caderneta individual para cada participante do estudo, onde eram instruídos a registrar em diários o número de crises epilêpticas apresentadas, para comparação posterior entre o ocorrido antes e após a aplicação do tratamento. Em se considerando que a dieta cetogênica é considerada eficaz para qualquer tipo de crise epilêptica,^{4,8,9,10} não foi estabelecida seleção em relação a este aspecto. Era aberto um prontuário individual por pesquisado, onde eram feitas as anotações manuscritas, tanto pelo pesquisador, quanto pelas nutricionistas, de todos os dados evolutivos de interesse para a pesquisa.

Também se realizou a consulta nutricional inicial, de acordo com o Protocolo de Avaliação e Acompanhamento Nutricional em Neurologia Pediátrica do HSL da PUCRS e outras referências em Nutrição,¹¹ visando a confecção posterior dos cardápios, que é individualizada, seguindo proporções de nutrientes e recomendações energéticas específicas para cada usuário da dieta. A partir disto, a cada consulta era marcado o retorno seguinte, sendo que neste espaço de tempo entre as reavaliações, o pesquisador e as nutricionistas se mantinham à disposição para contato telefônico ou digital, para possíveis esclarecimentos em geral, visando manter condições satisfatórias ao desenvolvimento do tratamento dietético.

A realização da consulta 2 marcava o início efetivo da dieta cetogênica para os pacientes que se mantinham no aceite do seguimento da pesquisa, visto que a todo momento da sua

realização foi respeitado o preconizado no termo de consentimento livre e esclarecido quanto à liberdade de retirar a concordância e a participação do estudo. Neste momento, conforme orientação anterior, os pacientes já se encontravam sob ação de um jejum de doze horas noturnas pregressas à manhã da consulta, e eram encaminhados, imediatamente à chegada, para a colheita de material para os exames laboratoriais propostos no projeto de pesquisa: o corpo cetônico beta-hidroxiacetato (beta-HB), que tinha como valor de referência variando de 0,03 a 0,3 mmol/l, mas cujos níveis esperados durante a dieta eram de 3 a 8 mM, com níveis efetivos de 5 a 8 mM, e nível de melhor controle de crises: 6 mM;¹² dosagens sanguíneas da glicose, com índice normal considerado: de 75 a 115 mg/dl, do colesterol total com valor desejável: < 200 mg/dl, e aumentado: > 240 mg/dl, e do cálcio, com índice normal de 8,6 a 10,0 mg/dl. A partir da colheita do material, conforme orientação também realizada na consulta 1, a alimentação do paciente já seguia padrões básicos da dieta cetogênica. Fez-se a lembrança de que era preconizado novo período de jejum de doze horas na noite deste dia, portanto iniciando vinte e quatro horas após o primeiro e fora de ambiente de internação hospitalar, visando auxiliar a atingir os níveis de cetose necessários para bom funcionamento da terapêutica dietética. A colheita de material era repetida em todas as consultas posteriores. Tais exames foram processados no Laboratório de Patologia Clínica, setor de Bioquímica, do HSL da PUCRS: as dosagens sanguíneas da glicose, colesterol total e cálcio foram feitas pelo processo enzimático colorimétrico, da rotina do laboratório; a dosagem sanguínea do beta-HB foi realizada utilizando método cinético – UV, com o calibrador Ranbut RB 1007, com soro controle nível 3 Randox (Randox Laboratories Ltd., Antrim, United Kingdom).

No desenrolar da consulta 2, o principal procedimento, visto que a anamnese nutricional, os fundamentos básicos para cálculo da dieta (averiguação de peso, altura, para estabelecimento do índice de massa corporal) já haviam sido levantados, o que proporcionou o cálculo antecipado das dietas específicas para cada indivíduo, também de forma individual foi realizada pelas nutricionistas a orientação da dieta cetogênica, inclusive com fornecimento de material impresso

para cada usuário, dando ênfase aos possíveis cardápios de uso, aos alimentos utilizados na dieta, à consciência dos familiares e convivas comuns quanto ao papel terapêutico da dieta, à disponibilidade da equipe a qualquer momento para esclarecimentos de dúvidas durante a dieta. A dieta cetogênica era utilizada na proporção de 4:1, sendo quatro partes constituídas de gordura e uma parte de carboidratos e proteínas, sendo aplicada neste teor desde o início, tendo sido calculada seguindo preceitos técnicos nutricionais.^{1,3,11} Não era proposta desta pesquisa, nesta fase inicial, efetuar mudanças na terapêutica farmacológica dos indivíduos pesquisados, sendo que no cálculo da dieta era considerado o conteúdo em carboidratos e calorias encontrado nos medicamentos de uso regular dos pacientes, especialmente os antiepiléticos.¹³

Ainda na consulta 2, era realizada a análise da caderneta de anotações diárias da frequência de crises epiléticas no período compreendido entre as consultas 1 e 2, salientando-se que esta era a base de avaliação da evolução dos resultados terapêuticos da dieta; também era orientada a manutenção do registro diário de crises. Era utilizada nas consultas seguintes, a escala em quatro graus para observação evolutiva em relação ao número de crises: (1): redução maior que 90%; (2): redução entre 50% a 90%; (3): redução menor que 50%; (4): aumento na frequência de crises, sendo que abaixo de 50% é considerada ineficácia da dieta cetogênica.⁸

Era feita também a orientação aos responsáveis pelo pesquisado, a partir deste início de dieta, dos procedimentos para realizar medidas diárias da cetonúria, cujos resultados também passam a serem anotados na caderneta individual. Material impresso, com orientações detalhadas para a realização das medidas e sua interpretação foi entregue aos familiares de cada paciente. Era mantida mensalmente a distribuição de tiras reagentes para análise de urina da marca UriDiag (Bayer Diagnostics Mtg. Ltd., Bridgent, United Kingdom), assim como foi fornecida uma escala de cores possíveis como resultado desta averiguação, proporcionando um resultado entre 0, 5, 15, 40, 80 e 160 mg/dl (concentração urinária do corpo cetônico ácido acetoacético), sendo que este último valor deixava a fita de cor púrpura escura; esperava-se durante a realização da dieta a

manutenção de medição de cetonúria entre 80 e 160 mg/dl, tido como valores necessários, mas não suficientes, para um bom controle de crises.¹⁴

Foi mantida a relação dos telefones dos membros da equipe (médicos e nutricionistas), para que pudesse haver contato dos familiares dos pacientes caso houvesse necessidade de orientações sobre o funcionamento na prática da terapêutica com a dieta cetogênica, especialmente quanto à monitoração de efeitos adversos, dado fundamental para sucesso do tratamento.

De acordo com o conceito de que a dieta cetogênica só é completa do ponto de vista nutricional quando é feita suplementação de vitaminas e sais minerais, e em se considerando que esta preparação deve ser livre de açúcares^{1,3,11,15} desde a introdução da dieta passou a ser fornecida mensalmente pelo pesquisador uma emulsão manipulada com edulcorante, seguindo os preceitos de dosagens preconizadas na literatura especializada.³

Na realização seqüencial das consultas 3, 4, 5, 6 e 7 eram realizados os procedimentos planejados, rotineiros em todas as avaliações. Era feita a obtenção de amostras sanguíneas de cada paciente para as avaliações clínicas laboratoriais, relativas às dosagens de beta-HB, glicose, colesterol total e cálcio, cujos valores passaram a ser registrados nos prontuários individuais. O seguimento através das dosagens do beta-HB, realizadas mensalmente,¹² era feita para o estabelecimento posterior da correlação entre o controle de crises e a concentração sanguínea do beta-HB.^{14,16} As dosagens mensais da glicose eram realizadas para acompanhamento em relação à possibilidade do desenvolvimento de hipoglicemia, enquanto que as de colesterol total serviram para averiguação do efeito adverso possivelmente mais comum na dieta com extremo predomínio da proporção gordurosa em relação às demais substâncias.^{1,3} As dosagens do cálcio eram realizadas para verificação dos níveis mensais, visando prevenir hipocalcemia, dado possível aumento na eliminação dessa substância durante a dieta. Medidas eram tomadas, conforme verificação de alterações passíveis e com necessidade de correção: a hipoglicemia aguda corrigida com ingestão única de carboidratos; a hipocalcemia, possivelmente corrigida naturalmente pela ingestão do

polivitamínico; a hipercolesterolemia, com a redução do teor de gordura para proporção 3:1, por exemplo, ou pela utilização de redutores de colesterol.¹⁵

Também eram executados: registro das condições clínicas do paciente, especialmente observando mudanças comportamentais, e da aplicação da dieta cetogênica, inclusive com monitoração de efeitos adversos, havendo orientações de procedimentos para melhoria, e quanto às alterações relacionadas à dieta propriamente dita, orientações das nutricionistas dentro das possibilidades, sempre associando às necessidades energéticas de cada paciente. Era realizada a verificação de peso e altura, avaliações que poderiam intervir até mesmo na parada de utilização da dieta cetogênica. Era também procedido o registro das dosagens de cetonúria colhidas em domicílio, através das anotações na caderneta específica, podendo ter havido a necessidade de corrigir procedimentos de colheita ou erros na interpretação, além do registro da evolução da frequência de crises.

Na consulta 8, além das condutas de rotina dentro do acompanhamento, que já foram explicitadas, visto que se completava os seis meses de seguimento na aplicação da dieta propostos no projeto de pesquisa, foram feitas orientações aos responsáveis para a continuidade do tratamento, que passou a ser realizada pelo Ambulatório de Epilepsia, com o apoio do Setor de Nutrição do HSL da PUCRS, que criou serviço para seguimento de pacientes neurológicos.

O projeto da presente pesquisa foi encaminhado e aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do HSL-PUCRS. Todos os indivíduos que fizeram parte deste trabalho foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa. Para descrição foram utilizadas medidas de frequências para as variáveis categóricas e médias, desvios-padrões e medianas para as variáveis quantitativas. Utilizamos o teste *t* para amostras pareadas na comparação das médias de crises entre o mês anterior ao tratamento e o mês com melhor resposta e, na comparação da média de crises entre os meses com beta-HB normal ou alterado, o teste *t* para amostras independentes com variâncias diferentes. A análise de variância (one-way

ANOVA) foi utilizada na comparação da média diária de crises entre as diferentes medidas de cetonúria (0, 5, 15, 40, 80 ou 160mg/dl). Foram considerados significativos valores de $p \leq 0,050$.

RESULTADOS

Foram estudados dez pacientes portadores de epilepsia refratária a tratamento medicamentoso e/ou a tratamento cirúrgico da epilepsia, individualmente usuários de esquemas medicamentosos com mais de uma droga antiepiléptica (DAE), sendo cinco (50%) do sexo masculino e cinco (50%) do sexo feminino, com intervalo de idade de oito a dezessete anos, com média de 13,8 e desvio padrão = 3,0, e com mediana de 14,5.

Do total de dez pacientes, considerando-se que o tempo de seguimento na aplicação da dieta cetogênica (DC) no presente estudo era de seis meses, somente um (10%) cumpriu o prazo total e, em respeito ao estabelecido no termo de consentimento livre e esclarecido, embora sempre ressaltando aos familiares e pacientes a sua posição como participante de uma forma de terapêutica para longo prazo, acatou-se a decisão de abandono do tratamento. Foi o seguinte o número de pacientes de acordo com o tempo de aplicação da dieta: até 1 mês, três pacientes; de 1 a 2 meses, dois pacientes; de 2 a 3 meses, três pacientes; de 4 a 5 meses, um paciente; e, de 5 a 6 meses, um paciente, tendo a se considerar que vários pacientes, antes da desistência, permaneceram em DC mas não compareceram ao retorno mensal para a colheita de material ou exames, não se obtendo, portanto, as anotações ao final daquele tratamento específico.

De acordo com a idade, tivemos o seguinte número de pacientes: um paciente com 8 anos; dois pacientes com 11 anos; um paciente com 13 anos; um paciente com 14 anos; um paciente com 15 anos; dois pacientes com 16 anos; e, dois pacientes com 17 anos.

Das razões para a desistência do tratamento: cinco pacientes (55,5%) por restrições ou limites impostos pela dieta, incluindo as dificuldades no controle alimentar diário pelos responsáveis e/ou pacientes, e a rejeição à dieta; quatro pacientes (44,5%) por preocupação dos responsáveis com intercorrências ocorridas, especialmente processos infecciosos adquiridos e perda de peso.

Para as análises a serem feitas a seguir, tem-se a considerar todos os valores das dosagens sanguíneas de glicemia, colesterol total, cálcio, beta-hidroxiacetato, do peso do paciente, e do número de crises, antes da aplicação da dieta e nos meses em que foram seguidos. Isoladamente para cada item, serão consideradas análises dos pacientes que permitiram pelo menos uma medida além da obtida no mês anterior ao início da aplicação da dieta, assim como tomando como base os valores anormais, quer seja no seu acréscimo ou decréscimo em relação aos valores laboratoriais de referência, ou em relação ao seu valor inicial, como no item peso, por exemplo. Os 10 pacientes serão identificados por letras maiúsculas, de A até J.

Quanto à glicemia, cujo valor de referência laboratorial considerado é de 75 a 115 mg/dl, tivemos a seguinte evolução quando menores que o valor de referência mínimo: o paciente F iniciou dieta com o valor menor que o mínimo de referência, e manteve-se menor no mês 1, não sendo considerada hipoglicemia secundária à dieta; o paciente I apresentou valores menores que o mínimo de referência nos meses 1, 2, 3 e 4, quando suspendeu a dieta; o paciente J mostrou valor menor que o mínimo no mês 6. Desta forma, verificamos que 3 dos 8 pacientes analisados (37,5%) desenvolveram hipoglicemia após dieta.

Quanto à dosagem sanguínea do colesterol total, cujo valor de referência laboratorial é desejável quando menor que 200 mg/dl, e aumentado quando maior que 240 mg/dl: o paciente C teve valor acima do desejável no mês 1, sua última medida; o paciente

D teve valores aumentados nos meses 1 e 2, quando deixou a dieta; o paciente G teve valor acima do desejável no mês 2, sua última medida; o paciente H, já no mês anterior à dieta tinha valor acima do desejável, e mostrou-se aumentado no mês 1, sua última medida; o paciente I manteve aumento de valores nos meses 1, 2, 3 e 4, última medida; e, o paciente J manteve aumentos progressivos dos meses 1 a 6. Observamos, então, que metade dos pacientes analisados evoluíram com valores anormais após a dieta.

Relativo à dosagem sanguínea do cálcio, cujo valor de referência laboratorial é de 8,6 a 10,0 mg/dl: o paciente D teve aumento em relação à referência nos meses 1 e 2; os demais pacientes mantiveram-se com os valores entre o intervalo normal de referência enquanto permaneceram sob dieta.

Quanto ao item avaliação evolutiva do peso, considerando-se o desenvolvimento progressivo a partir do peso inicial, obtido no mês anterior ao início da dieta, observamos: o paciente D apresentou queda de valores nos meses 1 e 2, embora com ganho entre o último e o primeiro; o paciente E perdeu peso no mês 1, última medida; o paciente F ganhou peso no mês 1, última medida; o paciente G perdeu progressivamente peso nos meses 1 e 2, última medida; o paciente I ganhou peso no mês 1, mas fez redução nos meses 2, 3 e 4 (última medida) em relação ao ganho inicial; e, o paciente J manteve diminuição, com valores variantes, nos meses de 1 a 6. Observamos que, dos 6 pacientes analisados, 5 (83,3%) tiveram perda de peso, sendo esta entre 0,9 e 11,4% do peso inicial.

Em relação à dosagem sanguínea do beta-HB, com exceção daqueles que descontinuavam a dieta com maior frequência e não tiveram aumento de valores, ou que ele tenha sido insignificante, os pacientes tiveram aumento do valor deste corpo cetônico em relação ao valor máximo de referência: 0,3 mmol/l.

Quanto à evolução do número de crises, individualmente, existiram variações de múltiplas maneiras, que em termos gerais mostrou o seguinte resultado: três pacientes

(30%) tiveram redução de mais de 90% das crises, sendo que dois pacientes (20%) tiveram 100% de redução; dois pacientes (20%) tiveram redução entre 50% a 90%, dois pacientes (20%) tiveram redução menor que 50% e três pacientes (30%) tiveram aumento do número de crises em relação ao antes do início da dieta.

Analisando os dados do percentual de alteração do número de crises por paciente, entre o mês anterior ao tratamento e o mês de melhor resposta, houve diminuição percentual do número de crises em um total de sete pacientes (70%), e aumento em três deles (30%) (tabela 1). Não se observou uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,289$), utilizando o teste t para amostras pareadas, na média de crises entre o mês anterior ao tratamento e o de melhor resposta.

Tabela 1. Percentual de alteração, por paciente, do número de crises entre o mês anterior ao tratamento e o mês com melhor resposta.

Paciente	Modificação do número de crises (%)
A	-12,3
B	-16,7
C	168,4
D	-50,0
E	20,1
F	-100,0
G	25,0
H	-63,6
I	-100,0
J	-97,5

A tabela 2 mostra a relação entre a dosagem do beta-HB e a modificação percentual do número de crises no mês correspondente, em comparação ao mês anterior ao início da dieta. A proporção de crises nos meses correspondentes a dosagens de beta-HB inferiores a 1 mmol/l, em relação ao número de crises no mês anterior ao tratamento foi maior em todos os casos, em média, 172,7% (dp=62,2%). Nos meses com dosagens de beta-HB de 1 mmol/l ou superior, essa proporção foi sempre menor, em média, o número de crises

correspondeu a 20,0% (dp=19,7%) do mês inicial, havendo uma diferença de média estatisticamente significante, pelo teste *t* para amostras independentes com variâncias diferentes ($p=0,004$), entre os dois grupos (número de crises nos meses com $\beta\text{-HB}<1$ e nos meses com $\beta\text{-HB}\geq 1$ mmol/l).

Tabela 2. Valores mensais do betahidroxibutirato e da proporção do número de crises (em comparação ao mês anterior ao tratamento).

<i>PC</i>	Mês 1		Mês 2		Mês 3		Mês 4		Mês 5		Mês 6	
	β	Cr										
<i>T</i>												
<i>C</i>	0,1	168,4										
<i>D</i>	1,0	-50,0	0,0	50,0								
<i>E</i>	0,0	20,1										
<i>G</i>	0,0	25,0	0,0	100								
<i>I</i>	6,0	-79,3	3,6	-100	4,8	-100	1,0	-100				
<i>J</i>	2,3	-93,3	3,7	-62,2	3,0	-70,6	2,6	-97,5	1,5	-50,4	2,8	-76,5

Obs: PCT = Paciente; β = betahidroxibutirato; Cr = proporção do número mensal de crises em relação ao mês anterior ao tratamento (%).

Para relacionar a frequência de crises com a dosagem urinária de corpos cetônicos (cetonúria), foi analisada a média diária de crises do paciente J (por ser aquele mais significativo, visto ter completado o tempo total de dieta inicialmente proposto na pesquisa, e porque houve variações na frequência de crises por falta de colaboração de familiar no seguimento da dieta), com a medida da cetonúria do dia correspondente (tabela 3). O número médio diário de crises foi progressivamente menor conforme maior o valor da medida da cetonúria, obtendo uma diferença estatisticamente significante ($p=0,002$), pelo teste ANOVA, entre o número médio diário de crises nos diferentes valores de cetonúria.

Tabela 3. Média diária de crises da paciente J de acordo com a medida da cetonúria do dia correspondente.

CETONÚRIA (mg/dl)	NÚMERO MÉDIO DE CRISES (m ± dp)
0	2,3 ± 4,1
15	2,1 ± 2,1
40	1,1 ± 1,9
80	0,6 ± 1,2
160	0,0 ± 0,0

p = 0,002 (ANOVA)

DISCUSSÃO

Ao iniciarmos a discussão dos resultados, salienta-se um dado importante dentro da análise dos elementos do estudo, que o torna diferenciado em relação à maioria dos trabalhos da literatura sobre a DC: o caráter prospectivo do mesmo. A maioria dos dados até então avaliados compilam população de pacientes atendidos por vários anos (retrospectivos), diferentemente de um estudo com duração de seis meses, aplicando uma terapêutica em nível ambulatorial, com introdução sob jejum fracionado, e observando uma evolução clínica e laboratorial.

Analisando as informações da Tabela 1, considerando o mês de melhor resposta na frequência de crises, comparando com a do mês anterior ao tratamento, observamos a constatação de que: dos 10 pacientes utilitários da DC, 3 pacientes (30%) tiveram redução de mais de 90% das crises, sendo que 2 pacientes (20%) ficaram sem crises; 2 pacientes (20%) tiveram redução entre 50% a 90%; 2 pacientes (20%) apresentaram redução de menos de 50%; e, 3 pacientes (30%) tiveram aumento da frequência de crises. Estes dados não diferem significativamente dos apresentados na literatura mundial,^{2,4,9,15,17} mesmo que

alguns obtidos entre adolescentes,¹⁸ outros quando a dieta iniciou em um grupo com e outro sem jejum,¹⁹ e algumas vezes com resultados melhores do que em outros centros.^{17,20} Portanto, o estudo atingiu o desejável visto que 50% dos pacientes avaliados, mesmo sem cumprir o tempo total em dieta proposto, tiveram 50% ou mais de redução no número de crises em um mês de melhor resposta, em relação ao mês de controle antes da introdução da DC.

Entretanto, do ponto de vista estatístico ou epidemiológico o teste *t* para amostras pareadas, com $p=0,289$, não é significativo, fato possivelmente relacionado à pouca adesão dos pacientes, ou a um *n* relativamente pequeno, ou mesmo à variação para mais crises muito acentuada em alguns pacientes, ou a mais de uma delas em conjunto. Poderíamos dizer que neste aspecto de frequência de crises a terapêutica pela dieta cetogênica, utilizada para epilepsia refratária, mostra eficiência, mas não mostra eficácia.

Avaliando a tolerabilidade e adesão apresentada, consideramos que neste estudo 55,5% dos que interromperam o tratamento antes dos seis meses o fizeram pelas restrições e limites impostos pela dieta, incluindo as dificuldades no controle da manutenção da rigidez dietética, tanto pelos pacientes, como pelos familiares ou responsáveis, ou pela rejeição à dieta e, 44,5% o fizeram pela preocupação geralmente dos familiares com intercorrências apresentadas, especificamente a ocorrência de processos infecciosos e perda de peso. Não foram observados índices como os apresentados nas referências mundiais^{1,3,4,18} em que a ineficácia da dieta chega a ser responsável por 63% das razões de abandono do tratamento, visto que esta causa não foi apontada em nosso estudo.

Em relação ao grupo que interrompeu precocemente o tratamento por dificuldades com a dieta (55,5%), há uma discreta diferença para mais, em relação ao encontrado em outros centros, como os 35% que deixaram a dieta pela excessiva restrição que ela proporciona,³⁵ ou aos 40% de rejeição à dieta, como em outro estudo.⁵⁴ Presume-se que

esta diferença esteja relacionada ao tipo de estudo; os estudos citados foram retrospectivos, e nestes casos a amostra pode estar distorcida por considerar somente os pacientes que permaneceram por mais tempo em seguimento nos estudos. Quanto aos pacientes que abandonaram a DC por intercorrências, as percentagens também diferem com significância das dos que abandonaram o tratamento em outros estudos, como os 7% da pesquisa de Freeman e colaboradores,³⁵ ou os 20% observados no estudo de Mackay e colaboradores.⁴⁵ Também pode-se considerar aqui a mesma razão ligada aos estudos retrospectivos, citada anteriormente.

Analisando outros aspectos da tolerabilidade e adesão ao tratamento: dado que trabalhamos em nosso estudo com uma população com maior número de adolescentes, auxiliada pela idade escolar, a manutenção da dieta sofreu interferência da dificuldade em manter condições de convívio social adequado, tal como observado na referência de Freeman e colaboradores,¹ assim como no fato de que a decisão de abandono da dieta na maior parte dos casos partiu dos pais ou responsáveis pelos pacientes, culturalmente preocupados com as restrições da dieta e suas possíveis implicações, independentemente das informações contrárias constantemente prestadas, e até mesmo da boa resposta na redução ou no controle de crises.

Outro fato de importância, assim como o visto em referência médica,¹⁸ também observamos que pacientes prejudicados dependentes dos pais, têm maior possibilidade em permanecer em dieta, com a diferença de que com maior eficácia em relação aos independentes, possivelmente auxiliada pela dependência de ações.

Quanto a estabelecer uma relação de resposta terapêutica (frequência de crises) com dosagens urinárias de corpos cetônicos, analisamos a resposta relacionada ao paciente J pelo fato de ter sido o único a completar o tempo de dieta proposto para a pesquisa, e de ter sido feita regularmente a dosagem da cetonúria, apesar das dificuldades de colheita visto

ser usuário de fraldas. Embora se tenha o conceito de que a cetonúria de 4 cruzeiros ou 160 mg/dl é necessária para estabelecimento de que o paciente está em cetose, e que esta medida não é suficiente para indicar uma boa cetose,¹ analisando a tabela 3, que mostra a média diária de crises de acordo com a medida da cetonúria do dia correspondente, os menores índices médios de crises foram diretamente proporcionais às maiores dosagens de cetonúria (80 a 160 mg/dl), e com uma resposta estatisticamente significativa, $p=0,002$ (ANOVA), demonstra boa confiabilidade da medida de cetonúria como indicativo não só da cetose, como também em orientar boas condições para controle de crises, através do efeito dos corpos cetônicos sobre a atividade neuronal.

Utilizando os resultados expressos na tabela 2 para analisar a relação de resposta terapêutica (frequência de crises) com a dosagem sanguínea de beta-hidroxibutirato, cujos dados referem-se aos valores mensais do beta-HB e à proporção do número de crises (em comparação ao mês anterior ao início da dieta), houve uma diferença significativa do ponto de vista estatístico: $p=0,004$ (teste t para amostras independentes com variâncias diferentes). O fato estabelece que quando a dosagem do beta-HB é inferior a 1 mmol/l, a proporção de crises é significativamente maior que quando a dosagem é igual ou superior a este valor, diferindo de marcas consideradas atualmente, como: os melhores controles obtidos quando for igual ou superior a 4 mmol/l¹⁴ ou que é mais efetiva com valores de 5 a 8 mmol/l, com melhor controle aos 6 mmol/l,¹² porém concordante com outra de descrição mais recente²¹ que aponta pacientes que obtiveram mais que 90% de redução de crises quando o nível médio de beta-HB era de 1,07 mmol/l. Entretanto há concordância de que a avaliação sanguínea periódica do beta-HB, acreditado como o principal corpo cetônico envolvido na diminuição da excitabilidade neuronal, é o principal padrão laboratorial para avaliação evolutiva da resposta à DC como forma de tratamento das epilepsias refratárias.

Quanto à avaliação da ocorrência de possíveis efeitos colaterais da dieta, nossa

observação foi realizada em relação às dosagens sanguíneas da glicose em jejum, do colesterol total, do cálcio, assim como a avaliação evolutiva do estado nutricional do pesquisado, com a observação mensal do peso.

Em relação à glicemia de jejum, nos oito pacientes que realizaram medições seqüenciais que permitissem a observação evolutiva, encontramos o desenvolvimento de hipoglicemia em 37,5% deles. Visto que em nossa população avaliada foi utilizada a dieta em nível ambulatorial, com períodos de jejum fracionado, sendo introduzida na razão imediata de proporção 4:1, houve diferenciação de dados com os achados já descritos^{3,22,23} onde a maioria faz introdução da DC em nível hospitalar e sob jejum prolongado, o que expõe a possibilidade de complicações à curto prazo, entre elas a hipoglicemia sintomática. No nosso estudo, a progressiva constatação laboratorial de hipoglicemia não se acompanhou de sinais clínicos de sua evidência, sendo mais bem tolerada pelos pacientes.

Outro fator de complicação avaliado em nosso estudo diz respeito à dosagem sanguínea do colesterol total. Como o encontrado em estudos progressos, onde o achado esperado é a hipercolesterolemia,^{1,3,22,23} nos oito pacientes da nossa pesquisa que realizaram medições seqüenciais, 50% desenvolveram taxas anormais de colesterol sanguíneo após a dieta (sendo que um deles já tinha ocorrência prévia), índice semelhante aos 29% a 59% encontrado por Ballaban-Gil e colaboradores.²²

Quanto ao desenvolvimento de hipocalcemia como complicação na utilização da DC, geralmente tanto pela carência de ingestão, quanto pelo possível aumento da eliminação através da urina (fato ocorrido com freqüência na DC), em nosso estudo somente um paciente teve elevação em relação aos níveis de referência, e os demais permaneceram com variações entre os valores referenciais normais. Assim como na literatura^{1,22} que cita a possibilidade de ocorrência em baixas marcas de em torno de 2%, acreditamos que esses valores obtidos devem-se à concordância do uso regular de

suplementos vitamínicos e de sais minerais durante a utilização da DC, que também foi seguido em nossa pesquisa, e que pela resposta obtida foi suficiente para repor a perda sofrida durante DC.

Quanto à observação evolutiva do peso do paciente, em comparação com o peso inicial, em nossa pesquisa dos seis pacientes que conseguimos analisar, encontramos 83,3% que tiveram perda de peso, sendo esta entre 0,9% a 11,4% do peso inicial, sendo que esta possivelmente se deve à ingestão de aporte calórico aumentado, e não especificamente pelo percentual aumentado de gorduras da dieta. Embora a variação do percentual de perda de peso não seja consideravelmente elevada, é significativamente considerável o percentual de pacientes que tiveram esta perda. Entretanto ainda há controvérsias na literatura mundial quanto à conclusão objetiva de que a dieta cetogênica produza ou não perda de peso.^{1,24,25}

Quanto à observação evolutiva do peso do paciente, em comparação com o peso inicial, em nossa pesquisa dos seis pacientes que conseguimos analisar, encontramos 83,3% que tiveram perda de peso, sendo esta entre 0,9% a 11,4% do peso inicial, sendo que esta possivelmente se deve à ingestão de aporte calórico aumentado, e não especificamente pelo percentual aumentado de gorduras da dieta. Embora a variação do percentual de perda de peso não seja consideravelmente elevada, é significativamente considerável o percentual de pacientes que tiveram esta perda. Entretanto ainda há controvérsias na literatura mundial quanto à conclusão objetiva de que a dieta cetogênica produza ou não perda de peso.^{1,24,25}

Conclusões

- A proposta para tratamento de epilepsias refratárias, utilizando a dieta cetogênica em nível ambulatorial, aplicando jejum fracionado e sendo introduzida na proporção 4:1, mostrou-se, de forma geral, com eficiência e eficácia semelhantes às demais formas de utilização da DC.
- A tolerabilidade e adesão ao tratamento nesta forma de utilização da DC, que teve crianças e adolescentes como usuários, mostrou índices semelhantes aos de outras modalidades de emprego, entre os motivos favoráveis e desfavoráveis à sua aceitação, com exceção maior relacionada à ineficácia, não encontrada na nossa amostra.
- A utilização de fitas reagentes para medição de índices de cetonúria em nível domiciliar é eficaz para avaliação diária de condições de cetose e, portanto, da qualidade de resposta à DC; a medição dos níveis sanguíneos do corpo cetônico beta-hidroxibutirato é o melhor padrão laboratorial para esta observação.
- A hipoglicemia assintomática observada em aproximadamente um quarto dos pesquisados é mais suportável que a hipoglicemia sintomática mais presente na DC introduzida sob internação hospitalar e com jejum prolongado.
- A hipercolesterolemia comumente encontrada na utilização da DC deve ter medidas coercíveis durante o emprego de tratamento, e ser melhor avaliada quanto às repercussões a longo prazo.
- A redução de níveis sanguíneos do cálcio pode ser prevenida pela suplementação vitamínica e de sais minerais.
- A ocorrência de perda de peso com o emprego da DC é evidente, porém não em níveis elevados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freeman JM, Freeman JB, Kelly MT. The Ketogenic Diet. A treatment for epilepsy. Third Edition. New York, USA: Demos Medical Publishing, Inc; 2000.
2. Bailey EE, Pfeiffer HH, Thieli ED. The use of diet in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005; 6: 4-8.
3. Ramos AMF, Rizzutti S. Dieta Cetogênica: uma alternativa para epilepsia refratária. 1ª edição. São Paulo: Lemos Editorial. 2004.
4. Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly MT. The efficacy of the ketogenic diet – 1998: A prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998 Dec; 102(6): 1358-63.
5. Campbell MK. Bioquímica. 3a. edição. Porto Alegre: Artmed Editora, 2000. p 546-58.
6. Voet D, Voet JG, Pratt CW. Fundamentos de Bioquímica. 1a. reimpressão. Porto Alegre: Artmed Editora, 2002. p. 563-92 e 658-91.
7. Wirrell EC, Darwish Z, Williams-Dyjur C, Blackman M, Lange V. Is a fast necessary when initiating the ketogenic diet ? *Journal of Child Neurology* 2002; 17: 179-82.
8. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diet in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1989; 31:145-51.
9. Mackay MT, Bicknell-Royle J, Nation J, Humphrey M, Honney AS. The ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Journal of Paediatric Child Health* 2005; 41: 353-7

10. Maydell BV, Wyllis E, Akhtar N, Kotagal P, Rowaski K, Cook K, Weinstoch A, Rothner AD. Efficacy of the ketogenic diet in focal versus generalized seizures. *Pediatric Neurology* 2001; 25: 208-12.
11. Nonino-Borges CB, Bustamente VCT, Rabito EI, Inuzuka LM, Sakamoto AC, Marchini JS. Dieta cetogênica no tratamento de epilepsias farmacorresistentes. *Revista de Nutrição, Campinas* 2004; 17(4): 515-21.
12. Rodrigues M, Antoniuk S, Bruck I, Halisck SM, Bruym LR. Dieta Cetogênica. *O Dendrito* 2000; 6(3): 52-9.
13. Lebel D, Morin C, Laberge M, Achim N, Carmant L. The carbohydrate and caloric content of concomitant medications for children with epilepsy on the ketogenic diet. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2001; 28: 322-40.
14. Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: seizures control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. *Journal of Child Neurology* 2000; 15: 787-90.
15. Katyal NG, Koehler AN, McGhee B, Foley CM, Crumrine PK. The ketogenic diet in refractory epilepsy: The experience of Children's Hospital of Pittsburgh. *Clinical Pediatrics* 2000; 39: 153-9.
16. Porter WH, Yao HH, Karounos DG. Laboratory and a clinical evaluation of assays for beta-hydroxybutyrate. *American Journal of Clinical Pathology* 1997; 107: 353-8.
17. Nordli Jr DR, Kuroda MM, Cassoll J, Koerugsberger DY, Bruner HJ, Siedel WT, DeVivo DC. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 2001 Jul; 108(1): 129-33.
18. Mady MA, Kossow EH, Mc Gregor AL, Wheless JW, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: adolescents can do it, too. *Epilepsia* 2003; 44(6): 847-51.

19. Kim DW, Kang HC, Penk JC, Kim HD. Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics* 2004; 114(6): 1627-30.
20. Hassan AM, Keene DL, Whiting SE, Jacob PJ, Champagne JR, Humphreys P. Ketogenic diet in the treatment of refractory epilepsy in childhood. *Pediatric Neurology* 1999; 21(2): 548-52.
21. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005; 65: 1810-2.
22. Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshé S, Shinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia* 1998; 39(7): 744-8.
23. Nordii D. The ketogenic diet. Uses and abuses. *Neurology* 2002; 58(suppl 7): S21-4.
24. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, Hladky H, Anand A, Kriegler S, Freeman JM. Growth of children on ketogenic diet. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2002; 44: 796-802.
25. Liu YC, Williams S, Basualdo-Hammond C, Stephens D, Curtis R. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with ketogenic diet. *Journal of the American Dietetic Association* 2003; 103: 707-12.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Dieta cetogênica utilizando jejum fracionado: emprego ambulatorial em epilepsia refratária

O menor identificado abaixo, através de seu responsável legal que se identifica e assina este termo, sob responsabilidade do médico que também assina este documento, declara ter recebido explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a que se submete de livre e espontânea vontade, reconhecendo que:

1 – Foi explicado que o objetivo da pesquisa é ajudar a medicina a entender melhor a maneira pela qual a dieta cetogênica controla as crises epiléticas resistentes à tratamento medicamentoso, em pacientes candidatos à cirurgia da epilepsia.

2 – Foi explicado que ao participar da pesquisa será plenamente orientado em relação à dieta cetogênica, por médico e nutricionista, e irá se submeter à uma dieta com finalidade terapêutica.

3 – Foi explicado que o tratamento com a dieta cetogênica será iniciado com um jejum por um período de doze horas, realizado durante a noite anterior a consulta (como se fosse preparatório para a colheita de qualquer exame laboratorial), onde não será permitida a ingestão de qualquer tipo de alimento, considerando a importância disto para a boa resposta ao tratamento; outro período de jejum, nas mesmas características do primeiro, será realizado na noite seguinte a da iniciação da dieta.

4 – Foi explicada a utilização de fitas para medidas da cetonúria (presença de corpos cetônicos na urina) em domicílio, considerando para que servem, como proceder a avaliação e reconhecimento da coloração resultante na fita, o seu significado, o registro do resultado.

5 – Foi explicada a possibilidade da ocorrência de hipoglicemia (diminuição da glicose no sangue) durante a utilização da dieta, assim como os procedimentos a serem realizados para a resolução da situação; também foi explicada a possibilidade de alterações no crescimento do paciente durante a utilização da dieta, assim como as condutas a serem tomadas nestas circunstâncias.

6 – Foi explicado que durante cada consulta mensal, num período de seis meses, serão feitas coletas de amostras de sangue para dosagens de várias substâncias, e que parte desta amostra será encaminhada para análise no exterior, aonde será medida uma destas substâncias.

7 – Foi dada a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou qualquer dúvida acerca dos riscos e benefícios da pesquisa e do meu tratamento. Em caso de novas dúvidas poderá contatar o mestrando Carlos Roberto de M. R. Barros pelo telefone (0xx48) 5221886 ou 5241380, ou se desejar poderá entrar em contato com o orientador desse estudo, Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa, no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – telefone (0xx51) 33203000.

8 – Foi dada a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade do meu tratamento como candidato à cirurgia da epilepsia.

9 – Foi dada a garantia de não ser identificado e de ser mantido o caráter confidencial da informação em relação à minha privacidade.

10 – Foi dada a garantia de que não terei gastos em participar da pesquisa, em relação à: consultas clínicas ligadas à pesquisa (médica e nutricional), exames laboratoriais ligados à pesquisa, material para registro evolutivo e exames domiciliares.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Porto Alegre, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do responsável pelo paciente _____

Nome do responsável: _____

Mestrando responsável: _____

Carlos Roberto de Moraes Rego Barros

Este formulário foi lido para _____

(responsável pelo paciente)

em ____/____/20____, pelo mestrando Carlos Roberto de M. R. Barros, enquanto eu estava presente.

Assinatura da Testemunha

Prontuário de Acompanhamento

Nome do paciente: _____

Data de nascimento: ____/____/____. Idade atual: _____

Endereço completo: _____

Telefones: _____

.....

Peso: _____. **Altura:** _____. **Índice de massa corporal:** _____

Exemplo para cálculo de dieta cetogênica: Projeto de pesquisa PUC

Nome:

Idade:

Sexo:

PA:

Altura:

PI:

Proporção da dieta: 4:1

- Recomendações da oferta energética diária para pacientes em uso de dieta cetogênica

Idade (anos)	Calorias/kg/dia
< 1	90-100
1 – 1,5	75-80
1,5 – 3	70-75
4 – 6	55-68
7 – 10	65-55
11-14	30-40
15-18	30-40
Adultos	20-30

- (recomenda-se 75% do valor calórico total)

Unidade de energia segundo a proporção desejada da dieta cetogênica.

Proporção	Gorduras (g)	Calorias (kcal)	Proteínas + Carboidratos (g)	Calorias (kcal)	Unidades de Energia (kcal)
2,0: 1	2,0	18,0	1	4	18,0 + 4 = 22,0
3,0: 1	3,0	27,0	1	4	27,0 + 4 = 31,0
3,2: 1	3,2	28,8	1	4	28,8 + 4 = 32,8
3,5: 1	3,5	31,5	1	4	31,5 + 4 = 35,5
3,8: 1	3,8	34,2	1	4	34,2 + 4 = 38,2
4,0: 1	4,0	36,0	1	4	36,0 + 4 = 40,0
5,0: 1	5,0	45,0	1	4	45,0 + 4 = 49,0

Roteiro para cálculo da dieta cetogênica:

Calorias:	Peso ideal/estatura x Calorias/idade
Unidades de Energia permitidas:	$\frac{\text{Calorias totais}}{\text{Unidade de Energia segundo a proporção da dieta}}$ (Tabela 2)
Gordura:	Unidades de Energia permitidas x proporção da dieta = quantidade de gordura (g)
Proteína:	1g/kg/dia
Carboidrato:	Unidade de Energia permitida x 1 – quantidade de proteínas (g) = quantidade de carboidratos (g).
Líquidos:	70mL/kg/dia

Os seguintes alimentos são rotineiramente usados no planejamento dos cardápios; são encontrados no Brasil e geralmente compõem a dieta, devido ao alto teor de gordura e/ou baixo teor de carboidrato: óleos, maionese, margarina, molho para saladas a base de maionese, patês a base de maionese, creme de leite, cremes a base de queijo, coração de galinha, frango com pele, carne de boi gorda, fígado, carne suína, peixes gordurosos, atum, sardinha, lingüiça, salsicha, bacon, ovo, queijos, gelatina dietética, *chantilly spray*, sorvete *light*, adoçantes líquidos à base de ciclamato e/ou sacarina, módulo de proteína, suco dietético, leite de coco.

Exemplo para o cálculo da dieta cetogênica:

4 refeições /dia:

Café da manhã	almoço	lanche	jantar
30%	30%	10%	30%

I. F.S., masculino, 7 anos e 5 meses, 28,7kg e 1,25m.

Peso ideal: 23,8kg.

Proporção da dieta: 4:1

Calorias:	$60 \times 23,8 = 1428\text{kcal}$
Unidades de Energia permitidas:	$1428/40^* = 35,7$
Gordura:	$35,7 \times 4 = 150\text{g}$
Proteína:	$1\text{g/kg/dia} = 23,8\text{g}$
Carboidrato:	$35,7 \times 1 - 23,8 = 11,7\text{g}$ (-0,75g de medicamentos) = 10,95g
Líquidos:	$70 \times 23,8 = 1666\text{mL/dia}$
Distribuição por refeição:	476kcal
Proteína:	9,93g
Gordura:	50,0g
Carboidrato:	3,65g

(**) 40 = Unidades de Energia, segundo a proporção da dieta.

Protocolo de Pesquisa - Dieta Cetogênica

Dados de Identificação

Nome: _____
Sexo: ()M ()F _____
Data de nascimento: _____
Idade: _____
Nome Responsável: _____
Telefone para contato: _____

Situação Sócio-Econômica

Local de Origem: _____
Nº de irmãos: _____
Com quem mora: _____
Renda familiar: ()1 a 3 sm ()4 a 7 sm ()8 a 10 sm ()acima de 10 sm _____

História Clínica

Doenças prévias: _____
Doenças atuais: _____

Histórico da doença atual

nº de crises por dia: _____
horário das crises: _____
medicação: _____

Anamnese Alimentar

Intolerâncias alimentares: _____

Alergias alimentares: _____

Preferências: () doce () salgado
() frito () cozido/assado

Proporção da dieta: _____

Kcal/dia: _____

Unidades de energia (U.E): _____

U.E permitidas: _____

Gorduras: _____

Proteínas: _____

Carboidratos: _____

Líquidos: _____