



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CRISTIANE PAIS MACEDO

Dieta Cetogénica: Experiência de um Centro de Referência

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR^a CRISTINA DUARTE PEREIRA

PROF. DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES DE OLIVEIRA

MARÇO/2017

DIETA CETOGÉNICA: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA

Área Científica - Pediatria

Artigo Científico

Cristiane Macedo¹, Cristina Pereira^{1,2}, Guiomar Oliveira^{1,2}

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra¹

Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico de Coimbra –

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)²

E-mail: cristianepaismacedo@gmail.com

Março / 2017

Índice

Resumo	3
Palavras-chave.....	4
Abstract.....	5
Key-words	6
Introdução.....	7
Métodos	9
Seleção da amostra.....	9
Implementação da dieta.....	10
Monitorização durante o tratamento	11
Eficácia e efeitos secundários.....	12
Análise dos resultados.....	13
Resultados.....	14
Discussão	22
Conclusão	26
Agradecimentos.....	27
Referências	28
Anexos	31
Anexo 1. Monitorização da Dieta Cetogénica durante o internamento	31
Anexo 2. Monitorização da Dieta Cetogénica no domicílio pelos pais/cuidadores	32

Resumo

Introdução: A dieta cetogénica consiste numa terapêutica não farmacológica que mimetiza o jejum prolongado. Tem sido utilizada no tratamento de algumas doenças hereditárias do metabolismo como o défice de transportador cerebral de glicose e défice de piruvato desidrogenase e também na epilepsia refratária. O objetivo deste estudo consistiu em avaliar a eficácia da dieta cetogénica nas crianças que a iniciaram, no Hospital Pediátrico de Coimbra, no período de 2006 a 2015.

Métodos: Procedeu-se à análise retrospectiva de crianças acompanhadas nas consultas de Epilepsia e Doenças Hereditárias do Metabolismo no Hospital Pediátrico de Coimbra. Caracterizou-se a amostra sujeita a dieta cetogénica, quanto a dados demográficos, diagnóstico síndromico e etiológico e idade de instituição da dieta. Avaliou-se a eficácia quanto à diminuição do número e intensidade das crises, melhoria do estado de alerta e do comportamento. Registou-se também a redução no número de fármacos antiepiléticos e perfil de efeitos secundários.

Resultados: Em 78,3% das crianças verificou-se uma melhoria significativa no controlo das crises com redução superior a 50%, sendo que destas, 7 crianças conseguiram uma redução superior a 90%. Em 75% das crianças detetou-se melhoria significativa no estado de alerta e em 68,8% no comportamento. Oitenta e quatro por cento das crianças apresentaram efeitos secundários, na sua maioria reversíveis, sendo os mais comuns: a hipercolesterolemia, a hipertrigliceridemia e a hiperuricemia. A dieta foi interrompida em 14 casos, sendo os motivos principais a desistência por opção familiar e a ineficácia. Apenas três crianças interromperam a dieta devido a efeitos secundários como recusa alimentar e um caso de febre persistente.

Discussão: Confirmou-se o benefício da dieta cetogénica no tratamento das doenças hereditárias do metabolismo com indicação para a dieta, nomeadamente, o défice de transportador cerebral da glicose e défice de piruvato desidrogenase. Nas epilepsias refratárias, os grupos diagnósticos de epilepsia mioclónico-atónica e síndrome de West foram os que obtiveram melhores resultados. Os efeitos secundários registados foram, na sua maioria, ligeiros e reversíveis (59,3%).

Conclusão: A dieta cetogénica é uma terapêutica eficaz no tratamento de doenças hereditárias do metabolismo como no défice de transportador cerebral da glicose e no défice de piruvato desidrogenase. Também é eficaz no tratamento de epilepsias refratárias, com controlo das crises epiléticas, sendo igualmente importante na melhoria do comportamento e do estado de alerta. A sua implementação deve ser considerada mais precocemente no tratamento e não como último recurso.

Palavras-chave:

DIETA CETOGÉNICA; EPILEPSIA REFRATÁRIA; CRIANÇA, EFICÁCIA, TERAPÊUTICA DIETÉTICA.

Abstract

Introduction: The ketogenic diet (KD) is a non-pharmacologic treatment that mimics the body's response to prolonged starvation. It has been used in the treatment of some metabolic diseases such as glucose transporter (GLUT-1) deficiency and pyruvate dehydrogenase (PDH) deficiency, as well as in refractory epilepsy. The aim of this work is to evaluate the efficacy of KD at the Paediatric Hospital of Coimbra from 2006 to 2015.

Methods: Data from children who were treated with KD and had a regular follow-up in Neuropediatric or Metabolic diseases were analyzed retrospectively. Characterization of our sample included diagnosis, gender, age of institution of the diet, duration of treatment, reduction of epileptic seizures and anti-epileptic drugs, improvement in alertness and behavior and adverse effects.

Results: Seventy-eight percent of children had more than 50% of seizure reduction, seven of them became almost seizure free with a reduction superior to 90%. Seventy-five percent of the sample had great improvement in alertness and 68,8% in behavior. Eighty-four percent of children had adverse effects but only 3 required discontinuation of the diet due to fever and anorexia. High levels of cholesterol, triglycerides and uric acid were the most common effects. Fourteen children discontinued the diet, mainly due to familiar option or inefficacy.

Discussion: Ketogenic diet is a good option for treating metabolic diseases as GLUT-1 deficiency and PDH deficiency. Myoclonic-atonic epilepsy and West syndrome revealed the best results from all the refractory epilepsies. The adverse effects were minor and most of them were reversible.

Conclusion: Ketogenic diet has shown efficacy in the treatment of some metabolic diseases and in refractory epilepsy. It has also a significant impact in alertness and behavior improvement. This treatment should be considered earlier instead of being used as last resource.

Key-words:

KETOGENIC DIET; REFRACTORY EPILEPSY; CHILDHOOD; EFFICACY; DIET THERAPY.

Introdução

A dieta cetogénica (DC) é uma terapêutica não farmacológica utilizada em crianças com epilepsia intratável. Foi desenvolvida em 1921, após se verificar que a cetonémia resultante do jejum parecia reduzir o número de crises epiléticas.¹⁻³ O aparecimento dos fármacos antiepiléticos (FAEs) fez com que a DC caísse em desuso até finais do século XX.^{1,2} No entanto, a implementação da dieta tem revelado eficácia em diversos estudos, o que fez ressurgir o interesse desta intervenção.¹⁻⁴

Embora nem todos os potenciais mecanismos de ação da DC sejam conhecidos, o principal modo de atuação consiste na utilização dos corpos cetónicos como fonte de energia.^{2,3} O metabolismo dos lípidos promove a formação de acetoacetato, β -hidroxibutirato e acetona, que têm propriedades antiepiléticas.^{5,6} Ocorrem modificações a nível da regulação dos neurotransmissores, como a inibição da enzima glutamato descarboxilase, cujos níveis reduzidos estimulam a síntese de ácido γ -aminobutírico (GABA), desencadeando níveis mais elevados deste neurotransmissor inibitório.^{7,8} A via de reciclagem do glutamato através da glutamina torna-se mais eficiente na presença de corpos cetónicos, o que também aumenta a formação do GABA.^{4,8,9} Este aumento parece estimular os recetores dos canais de cloro, aumentando o influxo de iões negativos, gerando uma hiperpolarização. Este mecanismo é responsável pelo bloqueio de canais membranares de sódio e cálcio, o que possibilita a diminuição da excitabilidade neuronal.⁸ Alguns estudos descrevem ainda propriedades anti-inflamatórias, através da modulação da interleucina 1β ¹⁰ e anti-oxidantes da DC.^{10,11}

Existem cinco tipos de DC: a clássica, que consiste num elevado teor de ácidos gordos de cadeia longa, a DC com 60% de triglicéridos de cadeia média (TCM), a combinada, com 30% de TCM e, por último, a modificada de Atkins e a de baixo índice glicémico que são menos restritivas.^{1,12}

Esta dieta está formalmente indicada para algumas doenças hereditárias do metabolismo como no défice do transportador cerebral de glicose (GLUT-1) e no défice de piruvato desidrogenase (PDH).^{2,12-14} É também uma opção terapêutica nas epilepsias refratárias, como na epilepsia mioclónico-atónica, síndrome de Dravet, síndrome de West, espasmos infantis, síndrome de Lennox-Gastaut, e nas epilepsias associadas a esclerose tuberosa e síndrome de Rett.¹²⁻¹⁴

A DC permite não só a diminuição do número de crises, como também a melhoria do estado de alerta e do comportamento, podendo ainda conduzir a uma redução do número de FAEs utilizados.^{3,6,7,15}

Apesar de ser uma modalidade terapêutica segura, é necessária uma avaliação inicial e monitorização do doente. Podem surgir efeitos secundários, classificáveis como imediatos ou tardios. Nos primeiros, incluem-se a letargia, a acidose metabólica e alterações gastrointestinais como náuseas e/ou vómitos.^{3,6,14} Os efeitos secundários a longo prazo incluem o atraso de crescimento, a hiperlipidémia (que também pode ocorrer no início da dieta), a alteração da função cardíaca, a litíase renal, a osteopenia, a anemia, a neutropenia e infeções recorrentes, a hepatite, a obstipação, a deficiência de micronutrientes (vitaminas D e B, magnésio, zinco e cálcio), o défice de carnitina, a irritabilidade, a hiperuricémia e a hipocaliémia.^{1,2,14} São contra-indicações absolutas para a DC os defeitos da oxidação dos ácidos gordos e da cetogénese, as acidúrias orgânicas, a hiperlipidemia familiar e a porfiria.^{1,14}

Nos doentes com epilepsia em que o tratamento é eficaz, a DC é suspensa após dois anos de tratamento, podendo, no entanto, prolongar-se por mais tempo.^{2,14}

Este tratamento tem sido implementado por uma equipa multidisciplinar do Hospital Pediátrico (HP) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE (HP-CHUC).

O objetivo deste trabalho consistiu em avaliar a eficácia da DC no período de 2006 a 2015. Esta avaliação teve como alvo três parâmetros: redução do número e intensidade das crises epiléticas, melhoria do estado de alerta e do comportamento, bem como o perfil de efeitos secundários associados.

Métodos

Seleção da amostra

Foi realizado um estudo retrospectivo com análise descritiva das crianças seguidas em Consulta de Neurologia Pediátrica, Epilepsia e/ou de Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM) do HP, que iniciaram dieta cetogénica no período de 2006 a 2015 (9 anos). A data final de colheita de dados foi considerada o dia 31 de dezembro de 2015. Os casos foram identificados com recurso ao registo clínico eletrónico em uso corrente no hospital - *Sclinic*® e ao registo informático da consulta de DHM do mesmo hospital, através da pesquisa com os termos “Dieta Cetogénica”.

Caracterizou-se a amostra quanto à patologia subjacente com base no Relatório da Comissão da *International League Against Epilepsy* (ILAE) de Classificação e Terminologia,¹⁶ distribuição etária e por sexo, idade de início e duração da dieta. Avaliaram-se os seguintes parâmetros: redução do número de crises e/ou da sua intensidade, melhoria no comportamento e no estado de alerta, redução do número de FAEs, efeitos secundários e a sua reversibilidade e motivo de desistência do tratamento.

Os critérios de inclusão utilizados neste estudo foram: idade pediátrica, diagnósticos de défice de GLUT-1, défice de piruvato desidrogenase e de epilepsia refratária, submetidos a DC. Definiu-se epilepsia refratária como aquela em que o controlo das crises não é alcançado após dois FAEs apropriados em doses terapêuticas, segundo a definição da ILAE,¹⁷

independentemente da idade do doente. Os critérios de exclusão foram constituídos pelas contra-indicações absolutas à DC como os distúrbios da oxidação de ácidos gordos e da cetogénese, as acidúrias orgânicas, a hipoglicémia sob investigação, a hiperlipidemia familiar e a porfiria; e pelas contra-indicações relativas à dieta, como diabetes mellitus, incumprimento dos pais/cuidadores e a incapacidade da criança manter um crescimento adequado.

Implementação da dieta

A implementação da dieta nas crianças com indicação para DC, foi feita através do Protocolo de Dieta Cetogénica do Centro de Desenvolvimento da Criança (CDC) do CHUC. Uma equipa multidisciplinar, constituída por neuropediatras, pediatras, psicólogos, enfermeiros e nutricionistas, procedeu à avaliação prévia de parâmetros neurológicos, metabólicos, nutricionais, laboratoriais e familiares.

A avaliação neurológica incluiu o diagnóstico do tipo de crises/síndrome epilético e a sua etiologia, calendário de crises do mês prévio ao início da DC, registo dos antiepiléticos e outros tratamentos utilizados até à data e obtenção de um vídeo-eletroencefalograma (vídeo-EEG) de vigília e sono. O perfil de neurodesenvolvimento foi avaliado através da Escala de Desenvolvimento de Ruth Griffiths, em idade pré-escolar, ou pelo Quociente intelectual através da Escala de Inteligência de Wechsler (WISC III), em idade escolar.

A avaliação nutricional englobou o registo dos parâmetros antropométricos, da composição corporal, inquérito alimentar e a existência de alergias alimentares.

A avaliação laboratorial incluiu: gasimetria venosa, glicose sérica, albumina e pré-albumina séricas, cálcio, magnésio, zinco, selénio, fósforo e cloro, amónia, transaminases, ureia, creatinina, ácido úrico, colesterol HDL e LDL, triglicérideos, 25-OH-vitamina D, vitamina A e E, análise sumária da urina, cálcio/creatinina na urina, concentrações plasmáticas de

antiepiléticos e análise de bioimpedância elétrica.^{14,18} Além dos exames complementares de diagnóstico supracitados, poderiam ser solicitados outros exames de acordo com a situação clínica da criança.

A avaliação de comorbidades teve como objetivo excluir a existência de patologias que pudessem condicionar o êxito da dieta, nomeadamente disfagia, doença do refluxo gastroesofágico, cardiomiopatias, acidose metabólica, litíase renal, dislipidemias e doença hepática.^{14,15}

A avaliação familiar incluiu a orientação dos pais/cuidadores para a elaboração da dieta, com recurso ao Ketocalculator[®]. Também foram discutidas as expectativas da família quanto à diminuição do número de crises epiléticas, redução da medicação e melhoria cognitiva e comportamental.¹⁴

A dieta foi implementada em regime de internamento, embora se possa fazer em ambulatório, em situações específicas.¹⁸ O internamento teve a duração média de três dias, com a hipótese de se poder prolongar consoante a resposta clínica, a adaptação da família, o sucesso na indução do estado de cetose e o aparecimento de efeitos secundários. No internamento as crianças não foram submetidas a jejum inicial, nem restrição calórica ou líquida, apenas foi feita uma introdução gradual das refeições cetogénicas. Monitorizou-se a cetonémia, cetonúria e glicémia.

Monitorização durante o tratamento

A monitorização das crianças é feita aos 15 dias e depois ao primeiro, terceiro, sexto, décimo segundo, décimo oitavo e vigésimo quarto mês de DC. Crianças em situações especiais, com dificuldade em cumprir a dieta, efeitos adversos ou outros, devem ter um intervalo mais curto de monitorização, que é definido individualmente. A tabela-tipo utilizada para monitorizar as

crianças em tratamento, encontra-se em anexo (Anexo 1). A Tabela 1 registra as monitorizações feitas e a sua periodicidade.

Tabela 1. Periodicidade dos parâmetros monitorizados nas crianças tratadas com dieta cetogênica.

	Parâmetros avaliados	Periodicidade
Monitorização nutricional	Adesão ao tratamento. Antropometria: peso, comprimento/estatura e perímetro cefálico. Adequação da dieta e dos suplementos alimentares. Bioimpedância elétrica.	Aos 15 dias, 1º, 3º, 6º, 12º, 18º e 24º mês
Avaliação médica	Eficácia da dieta: número de crises, estado de alerta e comportamento. Efeitos adversos: sintomas GI, letargia, acidose, atraso no crescimento, litíase renal, osteopenia, anemia, neutropenia, infecções, hepatite e deficiências nutricionais. Reavaliação da dose de antiepiléticos. Avaliação da continuação da DC.	Aos 15 dias, 1º, 3º, 6º, 12º, 18º e 24º mês
Exames complementares	Gasimetria venosa. Glicose, cloro, ácido úrico, amônia, lactato Colesterol HDL e LDL, triglicerídeos. Análise sumária e cálcio/creatinina na urina.	Em cada visita, a partir do 1º mês
	Albumina e pré-albumina. Transaminases AST, ALT, ureia, creatinina. Cálcio, fósforo, magnésio, zinco, selênio, 25-OH-vitamina D, vitamina A e E (uma vez / ano).	Aos 6, 12 e 24 meses

Legenda: AST – aspartato aminotransferase, ALT – alanina aminotransferase, DC – Dieta cetogênica, GI – Gastrointestinais, HDL – *high density lipoprotein* e LDL – *low density lipoprotein*.

Eficácia e efeitos secundários

A eficácia foi avaliada em três parâmetros: redução do número e/ou intensidade das crises epiléticas, melhoria do estado de alerta e do comportamento. A diminuição das crises epiléticas em número e/ou intensidade, foi avaliada nas crianças com epilepsia que permaneceram em DC mais de três meses. Classificou-se a eficácia com utilização de uma adaptação dos critérios de Huttenlocher,¹⁹ sendo considerado um intervalo de 91 a 100%

quando existe muito bom controlo das crises em que a redução é superior a 90%, podendo chegar ao controlo completo das mesmas, bom controlo quando a diminuição das crises se situa entre os 50-90%, ineficácia quando a redução do número de crises é inferior a 50% (0-49%). O segundo e terceiro parâmetros foram a melhoria no estado de alerta e a melhoria no comportamento, tendo sido aplicada a seguinte escala constituída por três grupos, consoante se verificava pouco relevante na vida diária (0%), alguma melhoria (50%), ou uma melhoria acentuada (100%). Relativamente a estes dois últimos parâmetros, a escala foi aplicada pelos pediatras e neuropediatras que seguiram estas crianças em consulta, através da sua avaliação clínica e da percepção de melhoria do comportamento e do estado de alerta, por parte dos pais e professores/educadores. Para as crises, diversos estudos têm revelado um período mínimo de três meses para que a dieta surta efeito.^{1,14,20} Deste modo, para os cálculos de eficácia, foram contabilizadas apenas as crianças que atingiram uma duração da dieta superior a três meses.

Quanto aos efeitos secundários e à sua reversibilidade procedeu-se à análise das alterações laboratoriais. A data de avaliação laboratorial considerada para verificar se as alterações encontradas durante o tratamento teriam normalizado foi a última durante o decorrer do mesmo, ou a primeira após o término da dieta.

Análise dos resultados

Os dados foram informatizados e analisados através do programa Microsoft Office Excel 2010 versão para o Windows[®].

Resultados

A amostra foi constituída por 32 crianças, sendo 20 do sexo masculino (62,5%). A idade das crianças no momento da instituição da dieta variou entre um mês e os dezasseis anos, sendo a mediana de seis anos.

O tempo de duração da dieta variou entre um e 91,5 meses, tendo uma duração média de 16,2 meses. À data da última avaliação (31 de dezembro de 2015), oito crianças ainda se encontravam a fazer a dieta.

A amostra é constituída por crianças com diferentes diagnósticos, podendo estes ser agrupados em doenças hereditárias do metabolismo e epilepsias refratárias (Tabela 2).

Das 32 crianças analisadas, 10 (31,3%) finalizaram o tratamento, 8 (25%) mantiveram e 14 (43,8%) interromperam. A suspensão da dieta foi motivada por opção familiar (cinco casos), ineficácia (quatro casos), efeitos secundários (três casos) ou outros motivos (Figura 1). Os casos de ineficácia e interrupção por efeitos secundários encontram-se caracterizados na Tabela 3. Do grupo que interrompeu, 8 crianças (57,1%) obtiveram algum benefício com a dieta, sendo que uma chegou a ter eficácia de 100% em todos os parâmetros avaliados.

Tabela 2. Diagnóstico sindrômico e etiológico das crianças submetidas a DC no período de estudo.

Diagnóstico sindrômico	Diagnóstico etiológico	Número de crianças
Doenças hereditárias do metabolismo		
Síndrome de Leigh (1)	Défice de PDH	3
Défice de GLUT-1	Mutação no gene <i>SLC2A</i>	1
Doença da cadeia respiratória mitocondrial	Mutação no gene <i>SURF-1</i>	1
Epilepsias refratárias		
Síndrome de Lennox-Gastaut	Pós encefalite a vírus herpes (1), pós meningite pneumocócica (2), trissomia 15 (1), MDC (1), indeterminada (3)	8
Síndrome de West	MDC (2), cromossomopatia (2), Lisencefalia pós infecção congênita por CMV (1), indeterminada (1)	6
Epilepsia Mioclónico-atônica	-	3
Síndrome de Ohtahara	MDC (paquigiria extensa) – Lisencefalia (1), indeterminada (2)	3
POCS (1)/Síndrome de Landau-Kleffner (1)	-	2
Epilepsia mioclônica	-	2
Epilepsia generalizada	Mutação <i>SCN1A</i> (1), indeterminada (1)	2
Síndrome de Dravet	Mutação <i>SCN1A</i>	1

Legenda: GLUT-1 – Transportador cerebral da glicose 1, MDC – malformação do desenvolvimento cortical, PDH – piruvato desidrogenase, POCS – ponta onda contínua no sono, *SCN1A* – gene que codifica a subunidade α do canal neuronal de sódio dependente da voltagem, *SLC2A* – gene que codifica proteínas transportadoras de glicose, *SURF-1* – (*surfeit locus protein 1*) gene que codifica a proteína de “montagem” no complexo 4 da cadeia respiratória mitocondrial ou citocromo c oxidase.

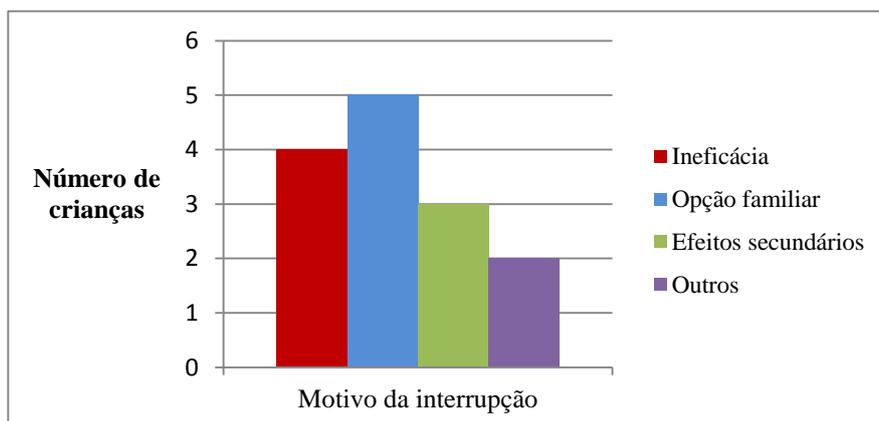


Figura 1. Motivos de suspensão da dieta cetogénica.

Tabela 3. Caracterização da população que interrompeu a dieta por ineficácia ou por efeitos secundários.

Diagnóstico	Idade (anos)	Duração da DC (meses)	Melhoria das crises	Melhoria no estado de alerta	Melhoria no comportamento	Motivo de interrupção
Síndrome de Lennox-Gastaut	9	16,5	0-49%	0%	0%	Ineficácia
Síndrome de Ohtahara	2	3	0-49%	0%	0%	Ineficácia
Síndrome de Landau-Kleffner	6	2	0-49%	50%	0%	Ineficácia
DCRM (mutação SURF-1)	0,04	3,5	NA	0%	0%	Ineficácia
Síndrome de West (pós infeção congénita por CMV)	9	3	50-90%	0%	0%	Recusa alimentar
Síndrome de Ohtahara	5	1	0-49%	0%	0%	Febre persistente
Síndrome de West (MDC)	8	2	50-90%	100%	50%	Recusa alimentar

Legenda: CMV – citomegalovírus, MDC – malformação do desenvolvimento cortical, DCRM – doença da cadeia respiratória mitocondrial; SURF-1 – (*surfeit locus protein 1*) gene que codifica a proteína de “montagem” no complexo 4 da cadeia respiratória mitocondrial ou citocromo c oxidase.

Para a avaliação da eficácia relativamente à diminuição do número e da intensidade das crises, foram consideradas apenas as crianças que realizaram a dieta por um período superior a 3 meses (25 crianças), excluindo as que não tinham diagnóstico de epilepsia (2 casos de doenças hereditárias do metabolismo), resultando na avaliação de 23 crianças. Em 18/23 casos (78,3%) verificou-se eficácia da dieta quanto à diminuição do número das crises, sendo que 11 (47,8%) reduziram o número de crises em 50-90% e sete (30,4%) ficaram sem crises valorizáveis ou totalmente livres de crises. Em quatro crianças (17,4%) não houve melhoria significativa neste parâmetro, situando-se no intervalo de 0-49%, e numa criança, a escala não foi aplicável, por incumprimento da dieta (Figura 2).

Por outro lado, as alterações que se verificaram quanto ao estado de alerta e do comportamento, tiveram início mais precocemente, tendo sido utilizadas para os cálculos de eficácia o total desta amostra (n=32) em que o tempo mínimo de dieta foi um mês.

Relativamente ao estado de alerta, 50% da nossa amostra (16 crianças) obteve melhoria muito significativa (100%) e 25% (oito crianças) alguma melhoria (50%). Em cinco crianças (15,6%) não se verificou melhoria (0%) e em três crianças não foi aplicável a escala por incumprimento da dieta ou desconhecimento de dados (Figura 3).

Quanto ao comportamento, 43,8% (14 crianças em 32) tiveram uma melhoria muito significativa (100%), 25% (oito crianças) obtiveram alguma melhoria (50%), 21,9% (sete crianças) não demonstraram alterações no comportamento e nos restantes três, os dados eram desconhecidos ou não aplicáveis por incumprimento da dieta (Figura 3).

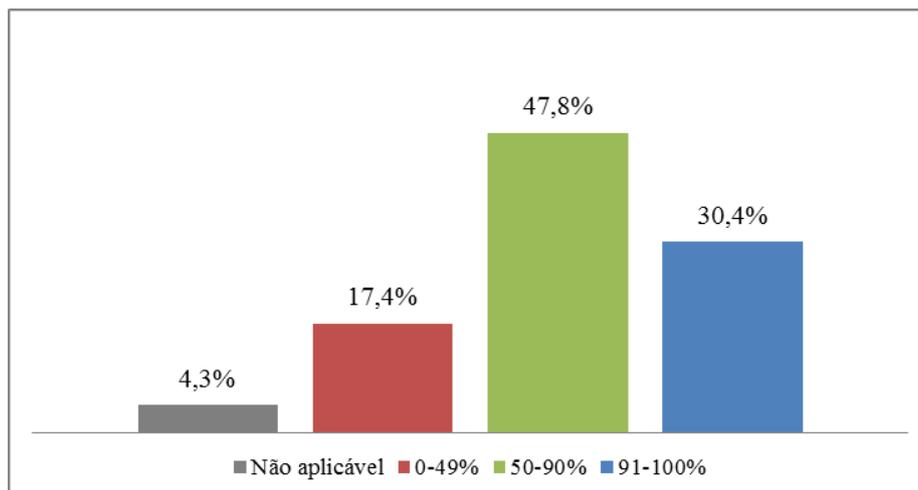


Figura 2. Eficácia da dieta cetogénia no controlo das crises.

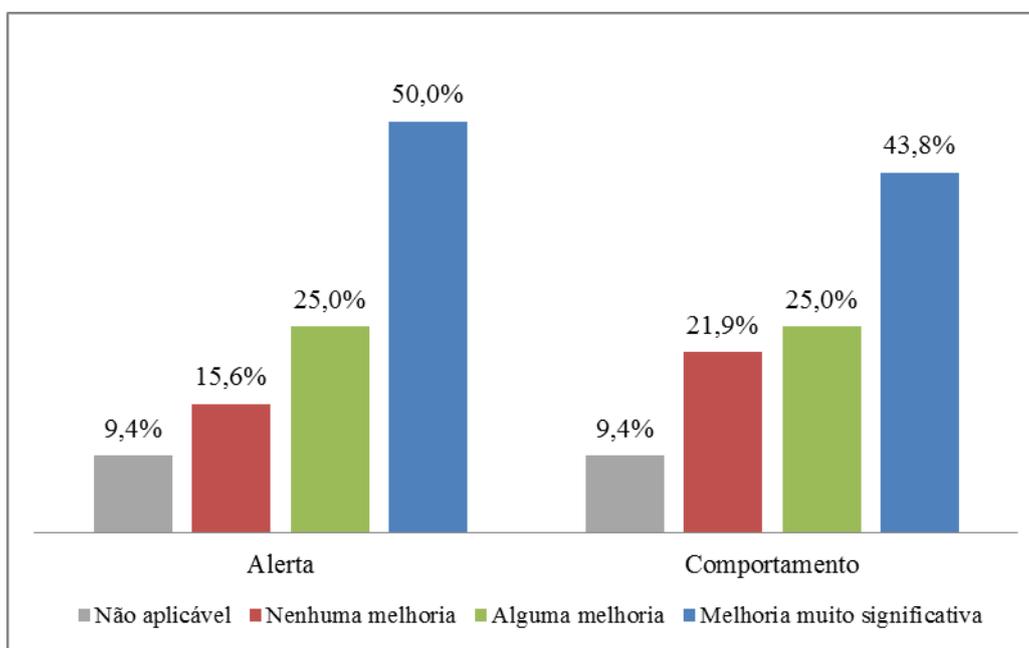


Figura 3. Eficácia da dieta cetogénia no estado de alerta e no comportamento.

Analisou-se a eficácia nos vários parâmetros, assim como a alteração no número de FAEs, por grupo de diagnóstico, primeiro quanto às doenças hereditárias do metabolismo (Tabela 4), e de seguida quanto às epilepsias refratárias (Tabela 5).

Tabela 4. Eficácia da dieta cetogénica nas doenças hereditárias do metabolismo.

Doenças hereditárias do metabolismo	Etiologia	Duração da DC (meses)	Melhoria das crises	Melhoria no estado de alerta	Melhoria no comportamento	Alteração de FAEs
Doença de Leigh	Défice de PDH	44	50-90%	100%	50%	+1
Défice de PDH	Genética	24	0-49%	50%	50%	0
	Não esclarecida	23	NA	50%	50%	0
Défice de GLUT-1	Genética	91,5	91-100%	100%	100%	0
DCRM	Genética	3,5	0-49%	0%	0%	0

Legenda: DC – Dieta cetogénica, DCRM – Doença da cadeia respiratória mitocondrial, FAEs – Fármacos antiepilépticos; GLUT-1 – Transportador cerebral da glicose 1, PDH – Piruvato desidrogenase.

Tabela 5. Eficácia da dieta cetogénica nas epilepsias refratárias.

Epilepsias refratárias	Etiologia	Duração da DC (meses)	Melhoria das crises	Melhoria no estado de alerta	Melhoria no comportamento	Alteração de FAEs
S. Lennox-Gastaut	Encefalopatia pós encefalite	23,5	50-90%	50%	50%	0
	Pós meningite pneumocócica	5,5	50-90%	100%	100%	0
	Pós meningite pneumocócica	36	91-100%	100%	100%	-2
	Estrutural	5,5	50-90%	100%	100%	0
	Genética	4	NA	NA	NA	0
	Não esclarecida	14,5	0-49%	-	-	0
	Não esclarecida	16,5	50-90%	0%	0%	0
S. de West	Não esclarecida	27,5	50-90%	100%	100%	0
	Estrutural	2	50-90%	100%	50%	1
	Estrutural	11	50-90%	100%	100%	0
	Estrutural	3	50-90%	0%	0%	0
	Genética	17	50-90%	50%	0%	0
	Genética	24	91-100%	100%	100%	-1
Epilepsia Mioclónica-atónica	Não esclarecida	7	91-100%	100%	100%	0
	Não esclarecida	18,5	91-100%	100%	100%	-1
	Não esclarecida	29	50-90%	100%	100%	-1
S. de Ohtahara	Não esclarecida	3,5	91-100%	100%	100%	0
	Estrutural	22	50-90%	100%	100%	0
	Não esclarecida	1	0-49%	0%	0%	0
	Não esclarecida	3	0-49%	0%	0%	-1

Tabela 5. Eficácia da dieta cetogénica nas epilepsias refratárias (continuação).

Epilepsias refratárias	Etiologia	Duração da DC (meses)	Melhoria das crises	Melhoria no estado de alerta	Melhoria no comportamento	Alteração de FAEs
S. de Landau-kleffner /POCS	-	2	0-49%	50%	0%	2
	-	17	50-90%	100%	100%	1
Epilepsia mioclónica	Não esclarecida	6	91-100%	-	-	-2
	Não esclarecida	2,5	0-49%	50%	50%	0
Epilepsia Generalizada	-	12	0-49%	50%	50%	1
	Genética	2	0-49%	50%	50%	0
S. de Dravet	Genética	10,5	50-90%	100%	100%	0

Legenda: DC – Dieta cetogénica, FAEs – Fármacos antiepiléticos; NA – Não aplicável; POCS – Ponta de onda contínua no sono; S – Síndrome.

Durante a DC foram verificados efeitos secundários em 27 crianças (84,4%, n=32). As alterações metabólicas encontradas durante a dieta foram as seguintes: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hiperalbuminemia, hipoalbuminemia, aumento das transaminases, hipomagnesemia, hiperfosfatemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipercalcemia, hipercalcúria, hipovitaminose D e anorexia. Outros efeitos secundários como febre persistente, obstipação e diarreia também foram observados, estando a sua frequência demonstrada na Tabela 6.

Tabela 6. Efeitos secundários registados durante a dieta cetogénica.

Efeito secundário	Número de crianças
Hipercolesterolémia	22
Hipertrigliceridémia	16
Hiperuricémia	12
Elevação das transaminases	6
Hipercalcémia	4
Hiper calciúria	4
Hipomagnesémia	3
Hiperfosfatémia	2
Hipovitaminose D	2
Anorexia	2
Hipocalcémia	1
Hipoalbuminémia	1
Hiperamoniémia	1
Hipofosfatémia	1
Febre persistente	1
Urémia	1
Diarreia	1
Obstipação	1

Em quatro crianças (12,5%), não se observou qualquer efeito secundário durante o tratamento. Uma criança não teve análises compatíveis com o cumprimento da dieta, não sendo por isso contabilizada neste grupo. Dezassex das 27 crianças com efeitos secundários (59,3%), acabaram por reverter os efeitos adversos registados durante a DC, espontaneamente ou com o ajuste da dieta. Das 11 crianças (40,7%) que ainda não tinham normalizado os efeitos secundários registados, cinco estavam sob a dieta. Somente seis das 27 crianças (22%), tinham algum efeito secundário ainda não revertido, sendo os mais comuns: hipercolesterolémia, hipertrigliceridémia e hiperuricémia. Os efeitos secundários registados, motivaram a interrupção da dieta em três casos, sendo estes por recusa alimentar (2) e febre persistente (1).

Das 32 crianças, duas não tinham epilepsia, não estando medicadas com nenhum FAE. Das 30 crianças com epilepsia, cinco (16,7%) aumentaram o número de FAEs. Seis (20%) obtiveram redução no número de FAEs utilizados e 19 crianças (63,3%) mantiveram o número prévio de FAEs.

Discussão

Nas crianças com epilepsia que permaneceram em DC por mais de três meses (23/32), verificou-se eficácia no controlo das crises epiléticas em mais de dois terços da amostra (78,3%), alcançando-se uma redução de crises igual ou superior a 50%. Estes resultados são superiores às casuísticas de outros centros, em que se verificou eficácia no controlo das crises em metade^{21,22} a dois terços dos casos.⁷ As melhorias no estado de alerta e no comportamento também foram significativas, correspondendo a 75% e 68,8%, respetivamente. Existem poucos estudos que tenham avaliado as alterações no estado de alerta²³ e no comportamento,^{7,24} provavelmente devido à dificuldade em aplicar escalas.

No défice de PDH e no défice de GLUT-1 tratados com DC verificou-se o benefício desta terapêutica, na diminuição do número de crises, no estado de alerta e no comportamento, conseguindo-se resultados sobreponíveis aos referidos na literatura em que para o défice de GLUT-1 a terapêutica é eficaz em todas as crianças^{21,25} e no caso do défice de PDH em pelo menos metade.¹ Destes, todos mantinham a dieta à data do estudo, à exceção de um dos meninos com défice de PDH, que auto-suspendeu a dieta após dois anos de tratamento. Somente a criança com doença da cadeia respiratória mitocondrial (mutação no gene SURF-1) não revelou melhoria com a dieta.

Quanto às epilepsias refratárias, ao considerarmos as epilepsias mioclónico-atónicas confirma-se o benefício significativo da dieta, que tem sido relatado na literatura como “provável”.¹⁴ Verificou-se eficácia nos vários parâmetros, conseguindo-se redução do número

de FAEs. Nas crianças com Síndrome de Lennox-Gastaut o tratamento com DC tem revelado bons resultados em vários estudos.^{26,27} Na nossa amostra, as crianças com esta síndrome de etiologia estrutural, obtiveram maior eficácia nos vários parâmetros, nomeadamente os casos em que a causa foi uma infeção do sistema nervoso central. Os nossos resultados (62,5%) são semelhantes aos de alguns estudos na literatura,^{1,28,29} sendo que também existem resultados mostrando uma eficácia inferior de 40%.³⁰ As crianças com síndrome de West, de causa estrutural, tiveram benefício em todos os parâmetros, exceto a criança com lisencefalia, que apenas beneficiou na redução do número de crises. As crianças com síndrome de West de causa genética mostraram eficácia, sendo que uma diminuiu o número de crises e melhorou o estado de alerta e outra para além da melhoria acentuada em todos os parâmetros, ainda reduziu o número de FAEs. Neste grupo a eficácia foi superior à relatada na literatura, uma vez que na nossa amostra todas as crianças tiveram bom controlo de crises e na literatura aparece como 75% de resposta positiva²⁹ ou com pouca resposta.⁴ Nas duas epilepsias mioclónicas, uma das crianças conseguiu uma redução acentuada das crises, assim como dos FAEs, ao contrário da outra que apenas obteve melhoria no comportamento e estado de alerta. Das síndromes de Ohtahara, apenas a de causa estrutural obteve benefício com a dieta. Embora não haja muitos estudos publicados com esta síndrome, os nossos resultados foram ligeiramente inferiores aos encontrados na literatura em que a eficácia se verifica em mais de metade das crianças.^{4,31} Na criança com POCS (Ponta de onda contínua no sono) verificou-se algum benefício e na criança com Síndrome Landau-Kleffner após um mês de melhoria, ocorreu um *status* epilético, tendo sido interrompida a dieta e considerada ineficaz. Existindo pouca evidência da eficácia da dieta nesta síndrome, os nossos resultados foram inferiores aos da literatura em que foi demonstrada alguma eficácia nesta síndrome.^{14,21} Existe evidência de que a DC também possa ter algum efeito benéfico no *status* epilético quando este é refratário e não responde à terapêutica antiepilética convencional.^{1,32} Na síndrome de Dravet foi

verificada eficácia em todos os parâmetros, sendo semelhante ao encontrado na literatura em que existe resposta eficaz em mais de metade das crianças.^{21,22,29} Nas restantes síndromes epiléticas que cursam com epilepsias generalizadas apenas se verificou melhoria no estado de alerta e comportamento.

A dieta foi tolerada e demonstrou segurança. Embora se tenha verificado uma percentagem considerável de crianças com efeitos secundários (84,4%), estes foram reversíveis na maioria (59,3%), espontaneamente ou com recurso a ajuste na dieta. A percentagem de efeitos secundários é superior à encontrada na literatura (28-45%).^{6,21} Porém existe um estudo argentino que verificou uma percentagem semelhante de efeitos secundários (80%), e mais graves que no nosso estudo (acidose tubular renal, neuropatia ótica e leucopenia são alguns exemplos que levaram à interrupção da dieta).²⁹ A opção familiar levou a um número muito significativo de interrupções da dieta no nosso estudo. Esta terapêutica exige tempo e dedicação das famílias, na preparação rigorosa de todas as refeições, o que pode constituir um impedimento à adesão e, conseqüentemente, à eficácia da terapêutica. Existe pelo menos um estudo que aplicou questionários aos pais das crianças, para averiguar a sua satisfação em relação ao tratamento com DC e que revelou que a maioria se considerava satisfeito.²⁵

A possibilidade da redução dos FAEs em 20% das crianças pode permitir a diminuição da toxicidade e dos efeitos secundários dos mesmos. Outros estudos demonstraram a possibilidade de reduzir os FAEs nas crianças que respondem à DC.^{22,30} Sendo por isso interessante considerar a DC como um tratamento adjuvante nas epilepsias refratárias e não como opção de última linha. Além dessa vantagem, a utilização da dieta mais precocemente no tratamento da epilepsia refratária, pode permitir diminuir as conseqüências negativas das crises epiléticas na maturação cerebral.^{20,33} No entanto, no nosso estudo verificou-se a necessidade de aumentar o número de FAEs em cinco crianças. Destas cinco, duas cumpriram apenas dois meses de DC, não concluindo o tempo necessário para avaliar a eficácia da DC

relativamente à diminuição do número de crises, outras duas diminuíram o número de crises em pelo menos 50% (50-90%), sendo que a outra criança não teve benefício neste parâmetro, apenas melhorou o estado de alerta e o comportamento.

A aplicação do protocolo da DC e o registo detalhado dos parâmetros avaliados nas crianças que iniciarem esta terapêutica vai permitir que, com uma amostra maior, se consiga definir melhor quais os candidatos que mais beneficiarão da dieta. A ausência de restrição líquida e calórica, assim como a possibilidade de ajustes na dieta, passando por proporções menos restritivas, pode vir a permitir uma maior facilidade no cumprimento da mesma. Existe a necessidade da sensibilização da comunidade para esta terapêutica, para que possa ser mais facilmente continuada pelas famílias, em parceria com as respetivas creches e escolas.

Este estudo retrospectivo teve algumas limitações, como o tamanho da amostra e a ausência de aplicação de escalas validadas para a avaliação do estado de alerta, de comportamento, e da qualidade de vida, como a Escala de Qualidade de Vida na Epilepsia em idade pediátrica (CAVE).³⁴ Alguns estudos avaliaram estes parâmetros de forma subjetiva, não utilizando escalas.^{6,23,31}

São necessários mais estudos nesta área, nomeadamente estudos prospetivos, para avaliar o efeito da dieta, a longo prazo, após ter sido eficaz e se ter completado os dois anos de tratamento.

Conclusão

A DC confirma-se como opção terapêutica para as doenças hereditárias do metabolismo devidas a déficit de PDH e déficit de GLUT-1. É também eficaz no tratamento de mais de metade dos casos de epilepsia refratária. Na nossa amostra, as epilepsias mioclónico-atónicas revelaram de forma mais consistente o benefício da DC, assim como a síndrome de West.

Além da melhoria na redução do número e/ou intensidade das crises, verifica-se benefício no estado de alerta e comportamento na maioria das crianças, e por isso quando a DC é eficaz, tem impacto significativo na vida diária das crianças e das suas famílias. Contudo, revela-se uma terapêutica exigente para os cuidadores. Sendo os efeitos secundários da dieta ligeiros e reversíveis na maioria dos casos, existe benefício em considerar a DC mais precocemente no tratamento e não como terapêutica de última linha.

Agradecimentos

Agradeço à Dr^a Cristina Pereira, por toda a dedicação e disponibilidade para me orientar, pelo rigor, pela partilha de conhecimento e pela contribuição no meu crescimento profissional e pessoal.

Agradeço à Professora Doutora Guiomar Oliveira, por toda a orientação e por me conceder a possibilidade de realizar este trabalho.

Agradeço à Dr^a Conceição Robalo por me permitir assistir aos registos dos EEGs das crianças e a palestras sobre este tema.

Agradeço à Dr^a Inês Luz, pela sua disponibilidade e pelo apoio dado ao longo do trabalho.

Agradeço a toda a equipa de Doenças Hereditárias do Metabolismo, por me disponibilizarem todos os dados necessários para a realização deste trabalho.

Agradeço à minha família, pelo exemplo e incentivo a ser sempre melhor, pelo apoio e carinho.

Referências

1. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci.* 2013;40:158–67.
2. Kossoff EH. More fat and fewer seizures: Dietary therapies for epilepsy. *Lancet Neurol.* 2004;3(7):415–20.
3. Papandreou D, Pavlou E, Kalimeri E, Mavromichalis I. The ketogenic diet in children with epilepsy. *Br J Nutr.* 2006;95(1):5–13.
4. Ramírez-Camacho A, Meavilla S, Catalán N, Gutiérrez A, Campistol J. Experiencia con la dieta cetogénica como tratamiento en la epilepsia refractaria. *Rev Neurol.* 2011;53(9):524–30.
5. Masino S, Kawamura MJ, Ruskin D, Geiger J, Boison D. Purines and Neuronal Excitability: Links to the Ketogenic Diet. *Epilepsy Res.* 2012;100(3):229–38.
6. Marçal M, Deuchande S, Lima S, Vale G, Alves E, Ferreira JC, et al. Dieta cetogénica. A experiência de um Serviço de Pediatria. *Acta Pediátrica Port.* 2009;40(3):116–9.
7. Vicente-Hernandez M, Garcia P, Nagel G, Munoz F, Alamo C. Abordaje terapéutico de la epilepsia desde la perspectiva nutricional: Situación actual del tratamiento dietético. *Neurologia.* 2007;22:517–25.
8. Lima PA de, Sampaio LP de B, Damasceno NRT. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics.* 2014;69(10):699–705.
9. Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett.* 2015;1–7.
10. Dupuis N, Curatolo N, Benoist JF, Auvin S. Ketogenic diet exhibits anti-inflammatory properties. *Epilepsia.* 2015;56(7):e95–8.
11. Milder JB, Patel M. Modulation of oxidative stress and mitochondrial function by the ketogenic diet. *Epilepsy Res.* 2012;100(3):295–303.
12. Kossoff EH, Zupec-Kania B a, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J Child Neurol.* 2009;24(8):979–88.
13. García-Peñas JJ. Trastornos del espectro autista y epilepsia: el papel de la dieta

cetogénica. *Rev Neurol.* 2016;62(Supl 1):73–8.

14. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia.* 2009;50(2):304–17.
15. Zhu D, Wang M, Wang J, Yuan J, Niu G, Zhang G, et al. Ketogenic diet effects on neurobehavioral development of children with intractable epilepsy: A prospective study. *Epilepsy Behav.* 2016;55(May 2012):87–91.
16. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross H, Boas WVE, et al. Terminologia e conceitos revistos para organização de crises e epilepsias . Relatório da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia. *Epilepsia.* 2009.
17. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Vol. 51, *Epilepsia.* 2010. p. 1069–77.
18. Kossoff EH, Al-Macki N, Cervenka MKC, Kim HD, Liao J, Megaw K, et al. What are the minimum requirements for ketogenic diet services in resource-limited regions? Recommendations from the International League Against Epilepsy Task Force for Dietary Therapy. *Epilepsia.* 2015;56(9):1337–42.
19. Huttenlocher PR. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res.* 1976;10:536–40.
20. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Groppe G, Muhlebner A, Samueli S, et al. The ketogenic diet in infants - Advantages of early use. *Epilepsy Res.* 2015;116:53–8.
21. Vehmeijer FOL, Van Der Louw EJTM, Arts WFM, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF. Can we predict efficacy of the ketogenic diet in children with refractory epilepsy? *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(6):701–5.
22. Dressler A, Stöcklin B, Reithofer E, Benninger F, Freilinger M, Hauser E, et al. Long-term outcome and tolerability of the ketogenic diet in drug-resistant childhood epilepsy-the austrian experience. *Seizure.* 2010;19(7):404–8.
23. Thompson L, Fecske E, Salim M, Hall A. Use of the ketogenic diet in the neonatal intensive care unit — Safety and tolerability. 2016;1–4.

24. Dahlin M, Martin DA, Hedlund Z, Jonsson M, Von Döbeln U, Wedell A. The ketogenic diet compensates for AGC1 deficiency and improves myelination. *Epilepsia*. 2015;56(11):e176–81.
25. Fujii T, Ito Y, Takahashi S, Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, et al. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev*. 2016.
26. Freeman JM, Vining EPG, Kossoff EH, Pyzik PL, Ye X, Goodman SN. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2009;50(2):322–5.
27. Freeman JM. The ketogenic diet: additional information from a crossover study. *J Child Neurol*. 2009;24(4):509–12.
28. Lemmon ME, Terao NN, Ng YT, Reisig W, Rubenstein JE, Kossoff EH. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: A retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(5):464–8.
29. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, Rios V, Soraru A, Arroyo H, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: Multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure*. 2011;20(8):640–5.
30. Caraballo RH, Fortini S, Fresler S, Armeno M, Ariela A, Cresta A, et al. Ketogenic diet in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure*. 2014;23(9):751–5.
31. Sivaraju A, Nussbaum I, Cardoza CS, Mattson RH. Substantial and sustained seizure reduction with ketogenic diet in a patient with Ohtahara syndrome. *Epilepsy Behav Case Reports*. 2015;3:43–5.
32. Freeman JM, Kossoff EH. Ketosis and the Ketogenic Diet, 2010: Advances in Treating Epilepsy and Other Disorders. *Adv Pediatr*. 2010;57(1):315–29.
33. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(1):51–8.
34. Casas-Fernandez C. Experience with Health Quality of Life Questionnaire for the epileptic child (CAVE). *Rev Neurol*. 1997;25(139):415–21.

Anexos

Anexo 1. Monitorização da Dieta Cetogénica durante o internamento.

	Dias de implementação da dieta cetogénica									
	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º
Número de convulsões (1)										
Manhã										
Tarde										
Noite										
Total (1)										
Cetonemia (2) (2-5 mmol/L)										
Cetonúria (2) (2+4++)										
Glicémia (2) (> 50 mg/dl)										
Vómito (1)										
Diarreia (1)										
Febre (2)										
Outros										

