



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Mariana Sofia Ferreira Carlos

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Dieta Cetogénica como Terapêutica Não Farmacológica na Epilepsia” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. Eduardo Branco e da Professora Doutora Ana Ledo, e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Mariana Sofia Ferreira Carlos

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Dieta Cetogénica como Terapêutica Não Farmacológica na Epilepsia” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Dr. Eduardo Branco e da Professora Doutora Ana Ledo, e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2021

*Eu, Mariana Sofia Ferreira Carlos estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015236486, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Dieta Cetogénica como Terapêutica Não Farmacológica na Epilepsia” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.*

*Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.*

Coimbra, 9 de setembro de 2021.

A handwritten signature in black ink, reading "Mariana Sofia Ferreira Carlos". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

(Mariana Sofia Ferreira Carlos)

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Ana Margarida Ledo, por toda a disponibilidade e orientação concedida na escrita desta monografia.

A toda a equipa da Farmácia Progresso, ao Dr. Eduardo Branco, à Dra. Marta Sintra, à Adília, à Carla, à Beatriz e ao senhor Daniel, por me terem acolhido na sua equipa e integrado como um membro desta, e por todos os ensinamentos transmitidos ao longo do estágio curricular.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelo acolhimento, oportunidades e conhecimentos transmitidos ao longo destes anos.

Às Mondeguinas – Tuna Feminina da Universidade de Coimbra, por todos os momentos que me proporcionaram, pela música, pela diversão, e pelas amizades que lá fiz. À minha colega de equipa nesta aventura Júlia Santiago, muito obrigado, nunca esquecerei toda a experiência que me proporcionaste ao longo destes anos nesta grande família.

Às minhas verdadeiras colegas de casa, Marcela Alves, Marta Sequeira e Joana Gonçalves, por todos os momentos que partilhámos juntas, pelo apoio no percurso académico e na vida académica, por me terem apresentado a novas aventuras, levo-as para a vida.

Aos meus amigos, Maria João Casimiro, Ana Rita Barata, Beatriz Marques, Rafael Dias, Francisco Freire e o João Nunes pelo apoio neste processo de aprendizagem, pela amizade e pelos momentos que partilhámos, a vossa presença foi fundamental neste percurso académico.

A Coimbra, por me ter recebido menina e por me deixar viver esta cidade e crescer, e por me ver partir como mulher, por tudo o que aprendi e experienciei, pelas memórias e tradições, por todas as histórias que cada rua e ruela contam, sobre esta bela cidade, que vai deixar saudade.

Ao meu namorado, por todo o apoio incondicional que me proporcionou ao longo destes anos, pela motivação, por me ter puxado para cima nos meus momentos mais baixos.

À minha família por todo o apoio, preocupação e carinho partilhados. Aos meus avós, principalmente à minha avó Isabel por todas as refeições que me confeccionou.

Por último, mas não menos importante, aos meus queridos pais e à minha irmã, por todo o apoio incondicional e toda a paciência nas minhas indecisões da vida, por me terem proporcionado esta oportunidade. Vocês são a razão e os grandes responsáveis pela realização desta etapa na minha vida e por me terem tornado na pessoa que sou hoje.

A todos vós, o meu sincero obrigada!

## Índice

<b>Resumo</b> .....	7
Abstract .....	8

### **Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária Farmácia Progresso**

Lista de Abreviaturas .....	10
1. Introdução.....	11
2. Farmácia Progresso.....	12
3. Análise SWOT .....	12
3.1 Pontos Fortes .....	13
3.1.1 Única Estagiária .....	13
3.1.2 Variedade de Serviços Disponibilizados .....	13
3.1.3 Autonomia no atendimento ao público.....	14
3.2 Pontos Fracos .....	15
3.2.1 Conhecimento diminuto dos nomes comerciais dos medicamento.....	15
3.2.2 Áreas com Formação Reduzida.....	16
3.2.3 Espaço Físico.....	16
3.2.4 Falta de confiança por parte dos utentes.....	17
3.3 Oportunidades .....	17
3.3.1 Programa 4Digital Care®.....	17
3.3.2 Participação em formações com delegados de informação médica.....	18
3.3.3 Robô.....	18
3.3.4 Cashguard.....	19
3.3.5 Preparação de Medicamentos Manipulados.....	19
3.4 Ameaças .....	21
3.4.1 Medicamentos Esgotados.....	21
3.4.2 Centro de Saúde em Dificuldade .....	21
4. Casos Clínicos.....	22
5. Conclusão .....	25
Bibliografia .....	26

### **Parte II - Dieta Cetogénica como Terapêutica não Farmacológica na Epilepsia**

Lista de Abreviaturas .....	28
1. Introdução.....	29
2. Epilepsia .....	30
2.1 O que é a Epilepsia? Classificação, etiologia e epidemiologia.....	30
2.2 Tipos de crises.....	31
2.3 Tratamento.....	32
2.3.1 Terapêutica farmacológica .....	32
2.3.2 Epilepsia Refratária .....	36
2.3.3 Cirurgia .....	36
2.3.4 Dieta Cetogénica .....	37
3. Dieta cetogénica.....	38
3.1 O que é e em que consiste a dieta cetogénica .....	38
3.2 Mecanismos moleculares da modulação da epilepsia por uma dieta cetogénica..	42

a) Ciclo glucose-ácidos gordos-corpos cetónico.....	42
b) Receptores de adenosina A <sub>1</sub> e corpos cetónicos.....	44
c) Ácido gama-aminobutírico .....	46
d) Mudanças bioenergéticas e mitocondriais.....	46
e) Efeitos do ciclo do ácido tricarboxílico e anaplerose.....	47
f) Oxidação de ácidos gordos e ácidos gordos polinsaturados.....	47
3.3 Duração da dieta .....	48
4. Efeitos colaterais da dieta.....	49
5. Prós e Contras da dieta .....	51
6. Conclusão .....	53
Bibliografia .....	54

## Resumo

Com o término de um ciclo de estudos, o estágio curricular é o passaporte de entrada para o mundo profissional. Através da realização do estágio curricular em farmácia comunitária, o futuro farmacêutico começa a ter uma percepção do quanto o farmacêutico é um profissional indispensável na comunidade, sendo este muitas das vezes o primeiro a ter contacto com o problema do utente. A realização do relatório de estágio permitiu-me elaborar uma análise crítica da realização do estágio curricular em farmácia comunitária, expondo o meu percurso através de uma análise SWOT.

No presente documento, abordarei o tema da dieta cetogénica como tratamento não farmacológico na epilepsia. Este tratamento, é comumente usado nas últimas décadas, para o tratamento da epilepsia refratária, principalmente na população pediátrica.

A dieta cetogénica é utilizada há mais de 100 anos, é uma dieta rica em gordura, pobre em hidratos de carbono e com proteína suficiente, que surgiu na década de 1920, quando ocorreu a necessidade de uma dieta que simulasse o jejum pois, desde a época de Hipócrates que, períodos prolongados de jejum eram utilizados no tratamento da epilepsia.

A epilepsia é uma doença neurológica complexa, caracterizada por uma hiperexcitabilidade neuronal e por descargas elétricas anormais, que se podem manifestar como convulsões. Com o surgimento dos primeiros antiepilépticos a dieta cetogénica ficou esquecida. Cerca de 30% dos doentes apresenta resistência a antiepilépticos, tendo de recorrer ao tratamento através da cirurgia ou através da dieta cetogénica.

Existem muitas hipóteses que procuram explicar os mecanismos moleculares subjacentes à ação da dieta cetogénica, mas com o avançar dos estudos clínicos torna-se mais evidente, de que a dieta cetogénica provavelmente funcione através de um conjunto de mecanismos de ação. O que não é surpreendente, dada a complexidade do cérebro.

Nesta revisão, abordarei o que é a dieta cetogénica e como ela surgiu, que mecanismos possam demonstrar a sua ação na epilepsia, qual a duração adequada para a prática da dieta e, consequentemente os efeitos colaterais e se a sua utilização favorável se sobrepõe aos contras da prática da dieta cetogénica.

**Palavras-chave:** Acetil-CoA, Antiepilépticos, Corpos Cetónicos, Dieta Cetogénica, Estágio Curricular, Epilepsia, Epilepsia Refratária, Farmácia, Glucose.

## **Abstract**

With the end of a cycle of studies, the curricular internship is the passport to enter to the professional world. Through the curricular internship in community pharmacy, the future pharmacist begins to have a perception of how the pharmacist is an indispensable professional in the community, often being the first to have contact with the patient's problem. The completion of the internship report allowed me to elaborate a critical analysis of the curricular internship in community pharmacy, exposing my path through a SWOT analysis.

In this document, I will address the topic of the ketogenic diet as a non-pharmacological treatment in epilepsy. This treatment is commonly used in recent decades for the treatment of refractory epilepsy, especially in the pediatric population.

The ketogenic diet has been used for over 100 years, it is a diet high in fat, low in carbohydrates and with sufficient protein, which emerged in the 1920s, when there was a need for a diet that simulated fasting because, since time of Hippocrates that, prolonged periods of fasting were used in the treatment of epilepsy.

Epilepsy is a complex neurological disease characterized by neuronal hyperexcitability and abnormal electrical discharges, which can manifest as seizures. With the advent of the first antiepileptics, the ketogenic diet was forgotten, but with the emergence of resistance to antiepileptics, around 30% of patients resorted to treatment through surgery or through the ketogenic diet.

At present, there are many hypotheses that attempt to explain the molecular mechanisms through which a ketogenic diet acts, but with advancing clinical studies it is becoming more evident that the ketogenic diet probably works through a set of mechanisms of action. Not surprising, given the brain's complexity.

In this review, I will discuss what the ketogenic diet is and how it came about, what mechanisms can demonstrate its action in epilepsy, what is the adequate duration for the practice of the diet and, consequently, the side effects and whether its favorable use outweighs the cons of the practice of the ketogenic diet.

**Keywords:** Acetyl-CoA, Antiepileptics, Curricular stage, Ketone Bodies, Ketogenic Diet, Epilepsy, Pharmacy, Refractory Epilepsy, Glucose.

## **Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Farmácia Progresso

## **Lista de Abreviaturas**

CVPDFF – Cruz Vermelha Portuguesa Delegação Figueira da Foz

DCFPC – Delegação Centro da Fundação Portuguesa de Cardiologia

DCI – Denominação Comum Internacional

DIU – Dispositivo Intrauterino

HDL – *Hight density lipoprotein* (Colesterol de elevada densidade)

LDL – *Low density lipoprotein* (Colesterol de baixa densidade)

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica – Exclusivo à Farmácia

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PVN – Plano Nacional de Vacinação

SWOT – Tradução da Língua Inglesa *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TAT – Tripulante de Ambulância e Transporte

## **I. Introdução**

O primeiro passo de um estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) para o mercado de trabalho passa pelo estágio curricular em Farmácia Comunitária. Através da realização do estágio curricular, permitiu-me ter um contacto com a realidade no contexto da farmácia comunitária e consolidar todos os conhecimentos adquiridos ao longo de cinco anos do MICF.

Nos tempos atuais, a farmácia comunitária constitui na maioria das vezes, o primeiro lugar onde o utente se dirige, tanto para esclarecimento de dúvidas como para o aconselhamento personalizado, pois existe uma relação de confiança entre o farmacêutico e o utente, o que deixa os utentes à vontade para revelar os seus problemas ou questões mais pessoais.

Por esse motivo, o farmacêutico comunitário não é apenas um profissional que dispensa medicamentos e que efetua um bom aconselhamento farmacoterapêutico, mas sim um profissional que apresenta uma posição privilegiada, sendo capaz de auxiliar desde o acompanhamento e gestão da terapêutica, como na administração de vacinas, na promoção de estilos de vida saudáveis e na determinação dos parâmetros bioquímicos. Evidentemente, o papel do farmacêutico na comunidade é fundamental, este é um agente de saúde pública e para além de, que é dos poucos que tem o conhecimento aprofundado do medicamento, sendo esta uma grande vantagem em relação a outros profissionais de saúde. Para além disso, o farmacêutico deve ir complementado as suas aptidões através de formações em áreas como o marketing e gestão farmacêutica, a suplementação, a dermocosmética, a veterinária e também na área da ortopedia, de forma a que haja uma continua rentabilidade nas farmácias.

A elaboração do presente relatório baseia-se no âmbito do estágio curricular, em Farmácia Comunitária. A Farmácia Progresso, recebeu-me para a realização do meu estágio, com início a 11 de janeiro de 2021 e término a 4 de junho de 2021, sob orientação do Doutor Eduardo Branco. No decorrer do meu estágio, a equipa mostrou-se sempre disponível para qualquer dúvida que tivesse, assim como na transmissão de novos conhecimentos que irão ser essenciais para a minha atividade profissional no futuro.

O objetivo da elaboração deste relatório passa pela análise crítica da realização do estágio, e assim expor uma revisão de todo o meu percurso através de uma análise SWOT, onde irei considerar os pontos fortes, pontos fracos, as oportunidades e as ameaças que enfrentei no estágio curricular na Farmácia Progresso.

## **2. Farmácia Progresso**

A Farmácia Progresso situa-se desde a década de 50, na Rua Madre Maria do Lado, na Vila do Louriçal, Concelho de Pombal. Nesta Vila existem duas farmácias presentes, mas a Farmácia Progresso é a mais antiga e a primeira que estabeleceu o contacto direto com a população da Vila do Louriçal. Nunca mudou de sítio, estando esta no coração da Vila, ao lado do Convento.

A equipa da Farmácia Progresso é constituída por dois farmacêuticos, um dos quais é o diretor técnico e proprietário, uma técnica de farmácia e três técnicos auxiliares de farmácia. A equipa é dinâmica, proativa, dedicada e profissional o que proporcionou um ambiente acolhedor, tendo facilitado assim a minha integração.

A Farmácia Progresso encontra-se aberta ao público de segunda a sexta desde as 9h às 20h, aos sábados das 9h à 13h e das 14h às 19h, aos domingos da 8:30h às 13h. Efetua também entregas ao domicílio de segunda a sexta, para aqueles utentes que têm mais dificuldade em se deslocar à farmácia.

Os utentes da Farmácia Progresso na sua grande maioria são utentes de idade mais avançada, com comorbidades, alguns analfabetos e a maior parte é polimedicada. Uma percentagem dos utentes da farmácia são de lares de idosos, dois situados na Vila do Louriçal e outro situado na Guia também no Concelho do Louriçal, estes lares tem protocolos estabelecidos com a Farmácia Progresso ao longo dos anos, e são uma percentagem importante no rendimento da farmácia.

## **3. Análise SWOT**

A análise SWOT baseia-se numa avaliação através de fatores internos, que contemplam os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*), e por entre fatores externos onde estão inseridas as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) representados na Tabela I. Os pontos fortes e os pontos fracos são relativos ao meu desempenho, às minhas competências, e conhecimentos que adquiri. Os outros dois pontos, as oportunidades e ameaças são fatores externos e não controláveis por mim, que, durante o meu estágio permitiram (Oportunidades) ou limitaram (Ameaças) o meu desempenho em certas atividades realizadas na farmácia comunitária.

Por último, através do presente relatório, pretendo fazer uma reflexão de todas as atividades que realizei durante o meu estágio curricular em farmácia comunitária, de maneira a poder aperfeiçoar na minha futura vida profissional e de forma a potencializar esta no futuro.

**Tabela I – Análise SWOT do estágio em farmácia comunitária.**

<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Única Estagiária</li><li>• Variedade de Serviços Disponibilizados</li><li>• Autonomia no atendimento ao público</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Conhecimento diminuto dos nomes comerciais dos medicamentos</li><li>• Áreas com Formação Reduzida</li><li>• Espaço Físico</li><li>• Falta de confiança por parte dos utentes</li></ul>
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Programa 4Digital Care®</li><li>• Participação em Formações</li><li>• Robô</li><li>• <i>Cashguard</i></li><li>• Preparação de Medicamentos Manipulados</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medicamentos Esgotados</li><li>• Centro de Saúde em Dificuldade</li></ul>

### **3.1 Pontos Fortes**

#### **3.1.1 Única Estagiária**

Um ponto forte da realização do meu estágio curricular na Farmácia Progresso foi ter sido a única estagiária presente, sendo assim uma grande vantagem. Consegui ter a oportunidade de ter um maior contacto com o resto da equipa, tendo estes sido notável no meu percurso, podendo assim aprender outros pontos de vista e métodos realizados na farmácia comunitária.

Realizei várias tarefas e tive a oportunidade de as repetir, desde a conferência e receção de encomendas, à reposição de produtos, no atendimento ao público e manusear com o 4Digital Care®, tendo realizado de forma autónoma tarefas e de forma cíclica, como por exemplo, a realização de encomendas instantâneas, regularização de notas de crédito e devoluções.

Deste modo, considero que tendo sido a única estagiária na Farmácia Progresso para mim foi um ponto forte, pois foi enriquecedor e íntegro a minha passagem por esta, na medida em que adquiri competências e aptidões em diversas áreas da farmácia que me deixaram mais preparada para o meu futuro profissional.

#### **3.1.2 Variedade de Serviços Disponibilizados**

Atualmente, os utentes não se deslocam à farmácia apenas para a dispensa de medicamentos, mas também à procura de um acompanhamento farmacêutico, e que este

satisfaça as suas necessidades sem se deslocar ao centro de saúde mais próximo, principalmente no momento pandémico em que nos encontramos.

A Farmácia Progresso não é isenta e presta serviços de realização periódica de medições dos parâmetros bioquímicos, como o índice de glicémia, perfil lipídico (colesterol total, triglicerídeos, HDL, LDL) e pressão arterial à população da Vila do Louriçal.

Durante o meu estágio curricular detive a oportunidade de realizar essas mesmas medições, aperfeiçoando estas técnicas obtidas numa ação de formação no âmbito da deteção e controlo dos fatores de risco das Doenças Cardiovasculares que ocorreram na Delegação Centro da Fundação Portuguesa de Cardiologia (DCFPC) em Coimbra no ano de 2017 e ainda na realização de um curso para Tripulante de Ambulância de Transporte (TAT) que realizei através da Cruz Vermelha Portuguesa, Delegação Figueira da Foz (CVPDFF) no ano de 2018.

Para além destes serviços realizados dentro do espaço físico da Farmácia Progresso, esta também dispõe de entregas ao domicílio de segunda a sexta. As entregas podem ser feitas num raio de dez quilómetros, como muitos utentes da Vila do Louriçal não tem meios para se deslocar ao centro da vila assim, conseguimos satisfazer a população indo ao encontro desta.

Por fim, a Farmácia Progresso oferece também a preparação de medicamentos manipulados, preparação de medicação individualizada principalmente para os lares, a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PVN) e consultas de nutrição que decorrem de duas em duas semanas por uma nutricionista.

### **3.1.3 Autonomia no atendimento ao público**

O atendimento ao público é a função mais importante de todas as tarefas da farmácia comunitária e, é através do atendimento que o farmacêutico tem a capacidade de se destacar, mostrar as suas capacidades de aconselhamento e demonstrar que não está ali, só para a dispensa de medicamentos que o médico prescreve. No decorrer do atendimento e do aconselhamento, o farmacêutico e o utente criam uma relação de confiança e a partir daí, o farmacêutico consegue fazer um seguimento e uma otimização da terapêutica.

No início do meu estágio assisti a alguns atendimentos, de forma a saber como comunicar com os utentes, que perguntas devemos fazer, como dispensar a medicação e a forma mais correta de transmitir toda a informação necessária. Quando o meu orientador sentiu que já estava preparada, comecei o atendimento ao público sozinha, mas com supervisão, e em menos de duas semanas já tinha alguma autonomia no atendimento. Sempre

que tinha alguma dúvida de algo que nunca me tinha passado pelas mãos, eu questionava um membro da equipa e estes ajudavam-me, os elementos da equipa da Farmácia Progresso foram sempre prestáveis em todas as minhas questões, desde questões sobre o sistema informático a dúvidas relativamente a receitas manuais devido à ilegibilidade da receita.

Devido à situação pandémica que vivemos, senti que no início dos meus primeiros atendimentos, já não sabia comunicar com o outro da mesma forma que antes da pandemia, e para mim ressalvo que o atendimento ao público foi um ponto forte, pois consegui ultrapassar o maior desafio deste estágio. Ao longo do tempo, consegui tornar-me numa melhor comunicadora e efetuar a função primária da farmácia, que é a prestação de cuidados de saúde primária.

### **3.2 Pontos Fracos**

#### **3.2.1 Conhecimento diminuto dos nomes comerciais dos medicamentos**

No mercado farmacêutico existe uma panóplia de medicamentos e dispositivos médicos e, o grande entrave pelo qual passei durante o meu estágio curricular na Farmácia Progresso foi, aquando do atendimento ao público era confrontada com pedidos de medicamentos através do seu nome comercial, pois, o meu conhecimento acerca dos nomes comerciais era diminuta, para além de que, muitas das vezes o utente não dizia o nome da forma mais correta ou era difícil de perceber devido à utilização de máscaras e ao acrílico presente no balcão de atendimento, o que tornava o atendimento demorado.

O que tornava mais fácil a descoberta de qual o medicamento que o utente pretendia, era a ficha do próprio utente, o que me permitia procurar facilmente o nome, como também a dosagem. Outra pergunta que fazia também ao utente sobre o medicamento era, para que propósito ele o tomava e assim era mais fácil a procura.

Outro momento que era um impasse no meu atendimento era associar a substância activa ao nome de marca aquando da presença da receita eletrónica, tendo sempre que verificar primeiro se o utente levava o medicamento de marca ou genérico e, se fosse o de marca teria que ir ver qual o nome da marca e procurar novamente na ficha do utente.

Apesar disso, com o decorrer do estágio esta lacuna foi sendo preenchida, conseguindo ultrapassar gradualmente esta barreira com a constante familiarização da substância activa com o nome comercial correspondente, com a realização de tarefas como a receção de

encomendas no *BackOffice*, como por exemplo nos momentos de reposição de *stocks* no robô, e também com a ajuda do sistema 4Digital Care®.

### **3.2.2 Áreas com Formação Reduzida**

Durante o nosso percurso em MICF, abordamos áreas necessárias à nossa aprendizagem enquanto futuros farmacêuticos, de maneira a colocar em prática na nossa vida futura. Contudo, existe algumas lacunas no MICF em determinadas áreas como no caso da ortopedia, veterinária e suplementação. Apesar de termos abordado estas áreas em algumas unidades curriculares, nada nos prepara para o aconselhamento devido à dimensão que estes setores têm no mundo da farmácia comunitária. No caso da ortopedia e da suplementação, estas áreas foram abordadas numa unidade curricular de opção, a docente da unidade curricular tentou abordar de forma geral com o que podemos ser confrontados durante o nosso estágio, desde os leites para os lactentes, ortopedia, suplementação e homeopatia, mas quando postos à prova ainda permanece algumas dúvidas. Para mim ter escolhido esta opcional foi uma mais valia e na minha modesta opinião devia ser uma unidade curricular que todos os estudantes do MICF pudessem ter a oportunidade de realizar.

A área da dermocosmética no MICF está a ganhar forma. Apesar de não saber que produtos que constituem as gamas de cada marca de dermocosmética, tinha uma noção para que é que serve cada produto e os passos essenciais para os passos base de limpeza e hidratação da pele. A minha grande dificuldade na área da dermocosmética era durante o aconselhamento. Apesar de os lineares estarem expostos de acordo com a gama e função dos produtos, tinha dificuldade em perceber qual o melhor produto a aconselhar, qual a marca mais apropriada em cada caso, o que tornava o atendimento um pouco constrangedor e demorado, mas, através do conhecimento adquirido na unidade curricular em dermocosmética, com algumas formações e com o passar do tempo, conseguia fazer um aconselhamento apropriado para cada tipo de pele e necessidades do utente.

Não obstante, apesar de estas lacunas existentes no início, estas foram sendo superadas no decorrer do meu estágio com o apoio e ajuda da equipa da Farmácia Progresso, e com o contacto com os produtos diariamente.

### **3.2.3 Espaço Físico**

A Farmácia Progresso localiza-se no mesmo local desde a década de 50 tendo tido sempre uma área limitada, tanto na área de atendimento como no *BackOffice*. O espaço limitado da farmácia em tempos de pandemia limitava o diálogo com o utente, devido ao

acrílico, à utilização de máscaras e à proximidade da disposição dos balcões, não permitindo a confidencialidade necessária entre o utente e o farmacêutico, tornando assim complicado perceber o utente, pois o utente quando se dirigia à farmácia com algum problema mais íntimo, este falava num tom mais baixo tornando difícil compreender o que necessitava e, ir ao encontro do cerne do problema, o que deixava o utente insatisfeito.

Por fim, outro problema devido ao espaço físico limitado era a pouca oferta no ramo da dermocosmética, havendo um entrave aquando da escolha de um cosmético mais adequado a cada tipo de pele ou na escolha de uma marca cosmética específica no momento do atendimento.

### **3.2.4 Falta de confiança por parte dos utentes**

Ao longo do meu estágio, deparei-me com a desconfiança por parte do utente para com o farmacêutico, para com o auxiliar de farmácia ou até mesmo para comigo durante o atendimento quando confrontados com a pergunta “Quer genérico ou de Marca?”.

Devido à população da Vila do Lourical ser na sua grande maioria uma população idosa, muitos utentes quando confrontados com a pergunta, sentiam-se indignados pois achavam que nós, farmácia, não estávamos a seguir as indicações do prescriptor, muitos destes optavam sempre pelos de marca e mostravam sempre o seu desagrado no ato do pagamento. Outros, já com uma mentalidade mais aberta, sentiam-se confiantes no nosso aconselhamento quando confrontados com a mesma pergunta e, mais satisfeitos pela nossa explicação sobre qual a diferença entre um medicamento genérico e um medicamento de marca e o porquê de um ser mais caro que o outro.

No geral, apesar da simpatia demonstrada desde início, no começo os utentes tinham uma certa reticência de ser atendidos por mim, por ser uma colaboradora nova na farmácia e não por ser uma estagiária, mas à medida que o tempo foi passando, fui ganhando confiança por parte dos utentes e assim o atendimento era mais fluído.

## **3.3 Oportunidades**

### **3.3.1 Programa 4Digital Care®**

O programa informático utilizado na Farmácia Progresso é o 4Digital Care® ao contrário do sistema informático que a maioria das farmácias em Portugal utiliza que é o Sifarma 2000®.

Considerarei este programa como uma oportunidade pois, apesar de nunca ter trabalhado com o Sifarma 2000<sup>®</sup>, mas termos abordado e visto o programa no MICEF, em comparação com o que vi, acho que o 4Digital Care<sup>®</sup> é um programa mais intuitivo, muito fácil de trabalhar, rápido e apresenta um “*layout*” mais “limpo”. Ao operar com aquele programa diariamente, ao nível do atendimento percebi que o 4Digital Care<sup>®</sup> está preparado para auxiliar o farmacêutico em qualquer hesitação durante o aconselhamento, sendo este programa uma vantagem na farmácia.

### **3.3.2 Participação em formações com delegados de informação médica**

A profissão farmacêutica é uma profissão em que é necessário uma formação contínua, não só no caso do aparecimento de novos fármacos, mas também para nos mantermos atualizados em todos os produtos de venda livre, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica exclusivos da farmácia (MNSRM-EF), para prestar um melhor aconselhamento aos utentes.

Na Farmácia Progresso tive a oportunidade em participar em diversas formações, e estas eram dirigidas por delegados de informação médica de cada laboratório correspondente. Devido à situação pandémica que atravessamos, no início do estágio foi tudo por via *online* e com o levantar das restrições, houve formações realizadas presencialmente. As formações muitas delas eram no âmbito dos produtos de venda livre, os MNSRM, e variavam desde as áreas da dermocosmética, veterinária, ortopedia e suplementação. No final do estágio, na Farmácia Progresso, as formações de dermocosmética começaram a ser recorrentes, duas vezes por semana, pois a farmácia estava a entrar no processo de transição de espaço, e assim tive a oportunidade de aprender sobre a gama de cada marca de dermocosmética que a Farmácia Progresso irá ter no novo espaço.

Contudo, a participação nestas formações, ajudavam a conhecer melhor o produto em questão e em que situações o podíamos aconselhar ao utente, tendo assim revelado que foram uma oportunidade de aprendizagem para um melhor atendimento e aconselhamento durante a realização do meu estágio curricular.

### **3.3.3 Robô**

Nas instalações da Farmácia Progresso, podemos encontrar um robô, neste caso o BD ROWA Smart. Este equipamento tecnológico é onde se encontra armazenado todos os medicamentos que não são de venda livre como os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), MNSRM-EF e também alguns MNSRM, e é aqui que fazemos o armazenamento do

stock destes. Este elemento é uma vantagem para a farmácia pois existe uma maior rentabilidade do espaço da farmácia e no atendimento, garantindo assim um atendimento mais rápido e eficiente, minimizando os erros pelas trocas de medicamentos.

A colocação manual dos produtos no robô, permitiu-me associar o nome das marcas comerciais dos medicamentos à denominação comum internacional (DCI) correspondente, e tive a oportunidade de familiarizar-me com a cartongem, pois, muitas das vezes o utente aquando da dispensa do medicamento genérico referia as cores na cartongem para referir qual o laboratório que se tratava. Quando colocados os medicamentos no robô, este lê o código matrix e temos que confirmar se a data de validade presente na cartongem corresponde à data de validade que o robô lê, pois, o robô arruma e dispensa o medicamento de acordo com a data de validade do medicamento.

Todavia, o robô nos dias de hoje é uma vantagem para a farmácia, pois proporciona uma maior rentabilidade de espaço na farmácia, ficando assim com mais espaço para MNSRM no *BackOffice*, uma maior organização a nível de datas de validade e à uma diminuição no tempo de atendimento, o que deixa o utente mais satisfeito.

#### **3.3.4 Cashguard**

Na Farmácia Progresso, o pagamento faz-se através de um equipamento tecnológico a *Cashguard* (Caixa de pagamento automático). Este aparelho permite de uma forma mais rápida e segura, de fazer os trocos resultantes das vendas e no final do dia este fica todo contabilizado. Após a finalização de cada venda, era impresso um papel com o código da respetiva venda, de seguida, dirigia-me à *Cashguard* e colocava o dinheiro do utente na máquina, e de seguida a *Cashguard* fazia o troco se necessário, dando assim por terminado a venda. Se o pagamento fosse por multibanco, lia o código novamente na *Cashguard*, mas carregava na opção de multibanco e guardava tanto o impresso com o código da venda como a cópia do impresso do multibanco.

A vantagem deste equipamento é que ele regista todos os movimentos monetários que cada elemento realiza durante o atendimento, constituindo assim uma ferramenta importante na gestão e controlo da caixa.

#### **3.3.5 Preparação de Medicamentos Manipulados**

Os medicamentos manipulados são classificados como, qualquer fórmula magistral ou preparado oficial e dispensado sob a responsabilidade do farmacêutico, este é preparado com

base numa receita médica. O preparado oficial é preparado segundo uma farmacopeia ou um formulário<sup>1</sup>.

Nos dias de hoje, a prescrição de medicamentos manipulados solicitados nas farmácias comunitárias em Portugal é reduzida, e na Farmácia Progresso não é diferente. A reduzida prescrição, advém de a maioria destes medicamentos estarem relacionados com afeções dermatológicas muito específicas.

Tive a oportunidade de proceder à realização de dois medicamentos manipulados, um deles podemos ver na imagem abaixo da preparação do manipulado. A preparação do medicamento manipulado foi de uma pomada, composta por enxofre como substância activa e vaselina como excipiente, a afeção dermatológica do doente era Escabiose, também denominado de Sarna.

Deste modo, apesar da quantidade de preparações de medicamentos manipulados ter sido reduzida, vi nesta experiência como uma oportunidade em que pude recordar e aplicar os conhecimentos adquiridos em unidades curriculares do MICF.



**Imagem I** – Preparação de uma pomada de enxofre para aplicação tópica no corpo para o tratamento de Escabiose.

### **3.4 Ameaças**

#### **3.4.1 Medicamentos Esgotados**

Durante a realização do meu estágio, todos os dias algum utente pedia um medicamento esgotado ou trazia prescrito na receita, muitas das vezes eram as receitas manuais, que continham a prescrição de um medicamento esgotado.

Os medicamentos esgotados são medicamentos que não se encontram temporariamente disponíveis pelos laboratórios. Estes revelavam-se um grande problema durante o atendimento, pois alguns utentes não percebiam o significado de “medicamento esgotado” e que aquele medicamento que pretendiam ou que o médico prescreveu não existia a nível nacional e achavam que o problema era da farmácia por não o ter, e o facto de ser estagiária não ajudava à situação.

Contudo, muitos dos medicamentos que se encontravam esgotados eram principalmente ansiolíticos, hipnóticos e benzodiazepinas, o que dificultava, pois, devido à pandemia instalada pela Covid-19 a toma destes fármacos aumentou e os laboratórios não conseguiam responder aos pedidos das farmácias comunitárias.

#### **3.4.2 Centro de Saúde em Dificuldade**

No momento atual em que vivemos, numa situação pandémica a nível mundial, os centros de saúde em todo o país encontram-se sobrecarregados e com pessoal médico limitado, e o centro de saúde da Vila do Louriçal não é exceção. Por este motivo, a dificuldade dos utentes em contactar com os seus médicos de família era difícil, o que tornava complicado o utente obter as suas receitas a tempo para a dispensa na farmácia e continuar a toma continua da medicação crónica. Em consequência desta situação, que afetou o quotidiano tanto do utente como o da farmácia, muitos utentes que necessitavam da sua medicação diária, recorriam às farmácias para que esta dispensa-se MSRM, mas sem receita do médico. Esta situação era uma situação recorrente e preocupante. Nestas situações, muitos dos utentes, tanto os que necessitavam de medicação crónica, mas não obtinham resposta do médico de família como os utentes que não tinham médico de família, recorriam a uma clínica privada para obter receitas para continuar a administração dos seus medicamentos. Quando a farmácia não podia dispensar certa medicação, como por exemplo, os psicotrópicos sem receita médica, muitos utentes saíam da farmácia exaltados, ficando assim a farmácia com uma má imagem especialmente por utentes idosos.

## 4. Casos Clínicos

### Caso Clínico I

Utente, do sexo masculino, com aproximadamente 80 anos, dirige-se à farmácia com uma dúvida em relação à cicatrização do local onde foi submetido a uma cirurgia. O utente, cortou-se com uma máquina para serralharia na mão direita, perdeu a falange distal do dedo anelar e do dedo médio, e durante a cirurgia conseguiram repor a falange distal. O senhor apareceu na farmácia com um lenço à volta da mão pois estava incomodado com o aspeto da cicatrização, esta encontrava-se de uma cor preta e não parecia estar a sarar corretamente. Mostrou-nos a mão e realmente estava com mau aspecto, de acordo com o utente, foi-lhe recomendado pelo enfermeiro que o acompanhou no HDFF colocar vaselina.

A vaselina é uma substância untuosa, composta por uma mistura de hidrocarbonetos, retirados dos resíduos da retificação do petróleo. A vaselina tem um poder de penetração transcutânea muito reduzida, é uma formulação de superfície (creme de “barreira”). Quando o utente me transmitiu a informação de que tinha sido recomendado a vaselina como um adjuvante na cicatrização, fui tentar perceber se a informação partia só daquele enfermeiro, mas afinal não, pois a vaselina é um produto barato e muitas das vezes é o que existe no meio hospitalar.

Para o estado da má cicatrização dos dedos do utente o que aconselhei foi o L-mesitran soft gel, este gel limpa a ferida e melhora a cicatrização, e pode ser usado em feridas pós-operatório como é o caso. Na Tabela II podemos ver qual a composição do L-mesitran soft gel e quais as propriedades de cada um.

**Tabela II – Propriedades e Composição do L-mesitran soft gel.**

Composição	Propriedades
<b>Mel de grau clínico</b>	Rico em antioxidantes, contém propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas, antimicrobianas e antifúngicas. O mel também tem a capacidade de esterilização de feridas, reduzindo e promovendo o tempo de cicatrização <sup>(2)</sup> .
<b>Medilan</b>	Lanolina de alto grau de pureza. Usado no tratamento de condições de pele comprometida, em produtos e curativos para uso em feridas abertas. Propriedade suavizante e calmante.
<b>Propilenoglicol</b>	Humectante, aumenta o conteúdo de água da camada superior da pele (epiderme), vai substituir o NMF da pele, que foi removido.
<b>PEG 4000</b>	Excipiente
<b>Vitamina C</b>	Antioxidante natural que reduz a formação de melanina.
<b>Vitamina E</b>	Confere hidratação, proteção, é também nutritivo, melhora a estrutura da pele; tem um efeito anti-inflamatório e um efeito vitalizador.

O utente, passado três dias, apareceu na farmácia para adquirir soro fisiológico e a sua medicação habitual, e mostrou como se encontrava a cicatrização dos dedos. A cicatrização melhorou bastante desde a última visita à farmácia, já não apresentava uma cor preta, e o utente já estava mais satisfeito com a apresentação da cicatriz.

## **Caso Clínico II**

Utente do sexo feminino, com 35 anos, dirigiu-se à farmácia a queixar-se de que sentia um ardor e comichão na área genital e relatou que recentemente foi submetida a uma cirurgia, e queria algo para o alívio do ardor.

Pelos sintomas que a utente relatou aconselhei o Gino-Canesten® de 6 dias de tratamento, MNSRM, pois apresenta os sintomas de uma infeção pela *Candida albicans*, a Candidíase<sup>(3)</sup>. Este fungo encontra-se na nossa pele e/ou nos nossos intestinos e a partir daí pode deslocar-se até à zona vaginal, devido à proximidade da zona perianal com a zona vaginal.

A candidíase é mais propensa em ocorrer em mulheres, aproximadamente 75% das mulheres apresenta a infeção pela *Candida albicans* uma vez na vida, principalmente em mulheres grávidas, mulheres com DIU, e que tenham um sistema imunitário em baixo, que era o caso da minha utente.

Para uma ação completa, para além do Gino-Canesten®, que é um produto de venda livre e é um creme antifúngico à base de clotrimazol, aconselhei também que a utente fizesse uma higiene íntima mais adequada, aconselhei o gel íntimo com um pH 5 mais adequada ao pH vaginal. A utente também se mostrou receosa em relação ao marido, e se este não iria também apresentar os mesmos sintomas, e perguntou se também não deveria levar algo para ele. Expliquei à utente que a candidíase não é uma infeção sexualmente transmissível, mas se mantiver relações sexuais ativas com o mesmo parceiro, esta pode ser transmitida pelos dois.

Para o marido da utente aconselhei também fazer uma higiene íntima mais adequada com um gel íntimo de pH 6,4, mais apropriado à região genital do homem, e se o marido tiver sintomas, aí sim recorrer à utilização do Gino-Canesten® no parceiro que vai acalmar a comichão e eliminar a candidíase na zona da glândula e do prepúcio.

## **Caso Clínico III**

Utente do sexo feminino, com 25 anos de idade, dirigiu-se à farmácia a queixar-se de tosse seca, alguma dificuldade a respirar e às vezes lacrimejava quando espirrava. Perante este quadro de sintomas, percebi que a doente tinha um quadro clínico típico de alergias, pois, já estávamos na estação da primavera, e já havia muitos pólenes no ar. Perguntei à utente se

tomava alguma medicação e se tinha alguma doença associada, e esta diz não ter nenhuma doença e o único medicamento que toma é a contraceção oral. Também perguntei se já costuma fazer este tipo de reação alérgica no início da primavera, o que a utente responde, é que sempre na altura da primavera tem estes sintomas.

Para tratar e aliviar os sintomas de tosse seca aconselhei o Bisoltussin<sup>®</sup> Tosse Seca, é um antitússico de ação central que contém 2,0 mg de bromidrato de dextrometorfano e recomendei fazer 15 ml com intervalos de 6-8 horas <sup>(4)</sup>. Para o alívio dos espirros aconselhei um anti-histamínico de segunda geração o Claritine, este é um comprimido por dia e vai aliviar os sintomas associados à rinite alérgica, como os espirros, corrimento nasal e o lacrimejar <sup>(5)</sup>. Na congestão nasal, aconselhei o Vibrocil<sup>®</sup> Actilong que vai aliviar a congestão, alertei para que o Vibrocil<sup>®</sup> não utilize mais do que setes dias seguidos, para não secar a mucosa nasal <sup>(6)</sup>.

## 5. Conclusão

Com o término do meu estágio curricular, passei a dar mais valor à profissão farmacêutica. A capacidade que o farmacêutico tem, em conciliar toda a aprendizagem adquirida ao longo dos anos é extraordinária, para além de que, o farmacêutico tem que saber abordar diferentes temas de acordo com a capacidade de compreensão de cada utente, comunicar de uma forma mais leviana e não tanto cientificamente. O papel do farmacêutico comunitário tem um verdadeiro impacto na comunidade em que se insere, este tem muitas das vezes a capacidade de resolver os problemas dos utentes e as suas necessidades, assim como, saber aconselhar com qualidade e para cada tipo de utente.

O estágio curricular, permitiu-me aplicar, consolidar e aprofundar os conhecimentos adquiridos no MICF, e foi uma oportunidade de aprendizagem e de enfrentar as minhas dificuldades no mundo do trabalho. Através desta experiência enquanto estagiária numa farmácia comunitária, despertou-me o interesse para esta área tão peculiar, uma vez que o contacto e o acompanhamento dos utentes são tão desafiantes e sempre diferentes, o que torna a atividade farmacêutica na minha opinião, uma atividade não rotineira.

Ao longo do estágio, constatei que o farmacêutico comunitário não deveria estar só presente nas farmácias comunitárias, mas sim nos centros de saúde, hospitais (triagem) e lares, diminuindo o risco de erro nas prescrições médicas, facilitar a compreensão do doente à nova medicação estabelecida ou à retirada de medicação, como já se faz em alguns países Europeus ou até mesmo no Canadá, que também estabelecem um Sistema Nacional de Saúde semelhante ao da União Europeia.

Deste modo, com a conclusão do meu estágio curricular, sinto-me apta e preparada para o mercado de trabalho, com capacidade de desenvolver e desempenhar tarefas importantes, com uma maior fluidez e autonomia. Amadureci enquanto aluna e enquanto pessoa, mas sempre com um lembrete, que há sempre espaço para crescer.

## Bibliografia

1. **Decreto-Lei 95/2004, 2004-04-22 - DRE** - [Consult. 3 mai. 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/223251/details/maximized>
2. MARQUES FERNANDES, Inês - Propriedades Medicinais do Mel de Urze Nacional. Lisboa : [s.n.]
3. **Universo Canesten | Canesten®** - [Consult. 3 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.antifungicos.bayer.pt/>
4. **Bisoltussin® Tosse Seca** - [Consult. 7 mai. 2021]. Disponível em: [https://www.bisolvon.pt/tosse-seca/bisoltussin-tosse-seca?gclid=Cj0KCQjwytOEBhD5ARIsANnRjViDujK9zYaV7TFdYjbbXQhj5ZICQTQcRWMXF3wqcpYeXvxaalmO4b4aAk-ZEALw\\_wcB](https://www.bisolvon.pt/tosse-seca/bisoltussin-tosse-seca?gclid=Cj0KCQjwytOEBhD5ARIsANnRjViDujK9zYaV7TFdYjbbXQhj5ZICQTQcRWMXF3wqcpYeXvxaalmO4b4aAk-ZEALw_wcB)
5. **Claritine® 10mg comprimidos - Claritine®** - [Consult. 7 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.claritine.pt/medicamentos-para-as-alergias-claritine/claritine-10mg-comprimidos>
6. **Vibrocil Actilong | Vibrocil®** - [Consult. 7 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.vibrocil.pt/produtos-vibrocil/vibrocil-actilong.html>

**Parte II** - Dieta Cetogénica como Terapêutica não  
Farmacológica na Epilepsia

## **Lista de Abreviaturas**

A<sub>1</sub>R – Recetor de adenosina A<sub>1</sub>

Acetil-CoA – Acetilcoenzima A

ATP – Adenosina Trifosfato

BHE – Barreira Hematoencefálica

CK – Creatina quinase

DC – Dieta Cetogénica

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GLUT1 – Transportador da glucose I

GSH – Glutationa

HC – Hidratos de Carbono

ILAE – *Internacional League Against Epilepsy* (Liga Internacional Contra a Epilepsia)

LCFA – Ácidos gordos de cadeia longa

LDL – *Low density lipoprotein* (Colesterol de baixa densidade)

LGIT – Dieta de baixo índice glicémico

MAD – Dieta de Atkins Modificada

MCT – Dieta de triglicerídeos de cadeia média

OMS – Organização Mundial de Saúde

PUFAs – Ácidos gordos polinsaturados

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SNC – Sistema Nervoso Central

TCA – Ciclo do ácido tricarboxílico (ou Ciclo de Krebs)

## I. Introdução

Períodos prolongados de jejum têm sido usados para o tratamento da epilepsia desde os tempos antigos, remontando à época de Hipócrates<sup>(1,2)</sup>.

Por volta da década de 1920, os investigadores descobriram que, uma dieta rica em lípidos e pobre em hidratos de carbono (HC) poderia simular um estado de jejum e controlar as convulsões sem privação calórica. Assim, surgiu a dieta cetogénica (DC), uma dieta constituída por cerca de 90% de lípidos e 10% de HC e proteínas. A característica principal da DC é a produção de corpos cetónicos, como o acetoacetato, o  $\beta$ -hidroxibutirato e a acetona, pelo fígado<sup>(3)</sup>.

Com o avançar do conhecimento, surgiram os primeiros fármacos antiepilépticos, como por exemplo, o fenobarbital. Assim, a DC foi perdendo apoiantes pois, consideravam que a prática da DC era dispendiosa a nível monetário e de tempo em comparação com o tratamento farmacológico<sup>(1)</sup>. Na década de 1990, a DC tornou-se popular e estabeleceu-se na comunidade médica como uma terapia não farmacológica para o tratamento da epilepsia resistente ao tratamento com antiepilépticos, a epilepsia refratária<sup>(2)</sup>.

A epilepsia é uma doença do foro neurológico que afeta 0,5% a 1% da população mundial, e cerca de 60% dos casos de epilepsia ocorrem durante a infância<sup>(4,5)</sup>. Em 2005, a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) formulou definições conceituais de convulsão e epilepsia<sup>(6)</sup>. Em 2017, a ILAE lançou uma versão atualizada da classificação dos tipos de crise, pois sentiu a necessidade de completar a classificação de 1981 e de abordar novas questões<sup>(7)</sup>.

Presentemente, o tratamento farmacológico disponível tem uma eficácia limitada, pois, só ocorre o controlo de cerca de 60% a 70% dos casos de crises epiléticas<sup>(7)</sup>. Cerca de 30% dos doentes submetidos ao tratamento com um ou mais antiepilépticos, não respondem ao mesmo, e por isso, o uso de terapias alternativas podem ser consideradas nestes casos específicos, como é o caso da terapêutica com a DC<sup>(4,8)</sup>. Outro tratamento, a que se recorre para o tratamento da epilepsia refratária é a cirurgia. A cirurgia para o tratamento da epilepsia, remonta aos tempos do Egipto Antigo, porém, é na Idade Moderna que é realizada a primeira cirurgia para o tratamento de crises epiléticas focais, com sucesso<sup>(9)</sup>.

Nem todos os doentes que sofrem de epilepsia refratária, podem ser submetidos ao tratamento não farmacológico da DC. Os doentes são submetidos a uma triagem realizada por uma equipa médica especializada, que consiste na realização de exames e procedimentos de forma a perceber se o doente é indicado ou não para a prática da DC. A DC é uma dieta

restrita, e esta desencadeia uma mudança no metabolismo da glucose para o metabolismo de ácidos gordos, produzindo corpos cetónicos como fonte principal de energia no organismo<sup>(8)</sup>.

Há mais de 100 anos, que a DC é usada como tratamento não farmacológico na epilepsia, e diversos mecanismos moleculares de ação da DC tem vindo a ser propostos, permitindo compreender como a DC reduz a atividade convulsiva na epilepsia. Admite-se que a DC não atue por um só mecanismo, mas sim por um conjunto de mecanismos que resultam na redução da atividade convulsiva<sup>(10)</sup>.

Nesta monografia, irei abordar o racional da utilização da DC no tratamento não farmacológico na epilepsia refratária, ressaltando alguns mecanismos propostos que permitem compreender como a DC previne ou modula a epilepsia. Irei também esclarecer os seus mecanismos moleculares de ação e ainda os efeitos que a DC pode desencadear no doente.

## **2. Epilepsia**

### **2.1 O que é a Epilepsia? Classificação, etiologia e epidemiologia.**

A epilepsia, é uma doença do foro neurológico caracterizada por uma descarga anormal do sistema nervoso central (SNC)<sup>(11,12)</sup>. O paciente, pode ter uma condição clínica com predisposição continuada de forma a gerar subitamente, recorrentemente e espontaneamente crises epiléticas, onde o nível de excitabilidade do SNC ultrapassa o limite basal e que podem ser acompanhadas de consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais<sup>(11)</sup>.

O que define a crise epilética, é a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas resultantes de uma atividade neuronal excessiva ou síncrona no cérebro, de duração variável. É um evento resultante de uma disfunção temporária da atividade elétrica cerebral, e algumas destas podem ter como causa, mutações em genes que codificam as proteínas dos canais de sódio, ligados à membrana. Esta função aberrante, pode causar uma hiperexcitabilidade<sup>(13)</sup>.

A atividade convulsiva recorrente, uma característica da crise generalizada motora e da crise de início focal, é caracterizada por episódios de movimentos involuntários de curta duração, que podem afetar parte ou todo o corpo, e por vezes pode ser acompanhada de perda de consciência e descontrolo urinário ou intestinal<sup>(8)</sup>. As crises de ausência (“*absence seizure*”) caracterizam-se por interrupções repentinas da atividade e da consciência, têm início e término súbitos, e apresentam menor complexidade que as crises de início focal e as crises generalizadas motoras, onde a consciência fica comprometida<sup>(14)</sup>.

A epilepsia e as crises epiléticas não são a mesma coisa (análogos). Um individuo com história clínica de uma ou mais crises epiléticas num contexto modificável, não tem

obrigatoriamente epilepsia. Esta só é considerada doença cerebral, quando num período superior a 24 horas, ocorrer pelo menos duas convulsões espontâneas, ou quando há uma convulsão não provocada e uma probabilidade de convulsões adicionais semelhantes ao risco de recorrência (de pelo menos 60%) após duas crises não provocadas, ocorrendo nos 10 anos seguintes ou quando há um diagnóstico de uma síndrome epilética<sup>(15)</sup>.

É necessário diferenciar clinicamente a epilepsia de outras condições clínicas que provocam uma convulsão, especialmente em emergência, surgindo assim a necessidade de desenvolver métodos de diagnóstico. Um dos métodos de diagnóstico proposto, foi a medição da quantidade sérica da enzima creatina quinase (CK), porém este revelou não ser um teste específico<sup>(16)</sup>. Em alternativa foi proposta a avaliação dos níveis séricos de lactato e da enzima CK<sup>(17)</sup>. Num estudo, verificaram os níveis de lactato sérico na admissão, e os níveis de CK 10 a 48 horas após a convulsão que levou os doentes à admissão no hospital, e compararam entre doentes com convulsões generalizadas e com doentes com síncope. Constataram que, os níveis séricos de lactato sérico e CK estavam significativamente aumentados em doentes com crises generalizadas em comparação com os doentes com síncope, concluindo-se que a determinação do lactato sérico como diagnóstico pontual na epilepsia apresentava uma vantagem<sup>(18)</sup>. Apesar de todos estes métodos propostos, o diagnóstico é frequentemente difícil nos doentes com suspeita de epilepsia<sup>(17)</sup>.

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo sofre de epilepsia. Nos países desenvolvidos, a incidência anual é estimada em cerca de 50 casos por 100 000 habitantes, e nos países em desenvolvimento acredita-se que a incidência é maior devido à precaridade dos recursos e condições sociais<sup>(19)</sup>. Em Portugal, estima-se que atinja 4 a 7 mil habitantes<sup>(8)</sup>.

## **2.2 Tipos de crises**

Existem dois tipos de crises epiléticas: as crises de início focal (ou crises parciais), em que a atividade elétrica anormal se propaga numa área localizada do córtex cerebral e as crises de início generalizado, que têm início simultâneo nos dois hemisférios cerebrais. Alguns tipos de crises são difíceis de colocar numa classe, por esse motivo, são consideradas de crises de início desconhecido. Na Tabela I apresenta-se, a classificação dos tipos de crises epiléticas qualificadas pela ILEA<sup>(14)</sup>.

**Tabela I – Classificação dos tipos de crises pela ILAE 2017<sup>(14)</sup>.**

<b>Tipos de crises</b>	<b>Subtipos de crises</b>
<b>Início Focal Ou Parciais</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Focal consciente</li><li>• Focal com perturbação da consciência</li><li>• Focal com evolução para crise tónico-clónica bilateral</li></ul>
<b>Início Generalizado</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Motor<ul style="list-style-type: none"><li>→ Tónico-clónica</li><li>→ Tónica</li><li>→ Mioclónica</li><li>→ Atónica</li></ul></li><li>• Não motor (Ausência)<ul style="list-style-type: none"><li>→ Típica</li><li>→ Atípica</li><li>→ Mioclónica</li></ul></li></ul>
<b>Início desconhecido</b>	

De acordo com a ILEA, cerca de 60% dos doentes apresentam crises de início focal e 40% com crises de início generalizado. As crises de início generalizado predominam na idade pediátrica até aos 6 anos, e até à idade adulta as proporções das crises vão igualando até que, com o avançar da idade as crises de início focal tornam-se predominantes na fase adulta<sup>(14)</sup>.

O prognóstico da doença muitas vezes é favorável, e em algumas pessoas, especialmente em crianças, entra em remissão. Cerca de 60% a 70% dos doentes ficam livres de crises após o tratamento com antiepilépticos, e alguns destes podem manter-se em remissão após a suspensão da terapêutica. Contudo, 30% a 40% dos doentes não conseguem controlar a doença com o tratamento farmacológico com antiepilépticos, sofrendo de epilepsia refratária. Nestes casos, alguns doentes recorrem à utilização da DC com a ajuda de uma equipa médica especializada, constituída por médicos especialistas na área, psicólogos e nutricionistas, como será abordado mais à frente<sup>(15)</sup>.

## **2.3 Tratamento**

### **2.3.1 Terapêutica farmacológica**

Presentemente, o tratamento farmacológico disponível tem uma eficácia limitada, com a ajuda destes fármacos, existe um controlo de cerca de 70% dos casos de crises epiléticas. O objetivo da terapêutica farmacológica é a prevenção de convulsões recorrentes e a redução de eventos traumáticos que podem ocorrer durante as convulsões. Com a administração de fármacos antiepilépticos ocorre uma interrupção da atividade anormal nos neurónios, reduzindo a incidência de convulsões<sup>(17)</sup>.

Os fármacos antiepilépticos apresentam quatro mecanismos: (1) modulação dos canais de sódio, de cálcio e de potássio dependentes da voltagem, onde o bloqueio dos canais dependentes de voltagem permite, estabilizar o potencial de membrana do neurónio; (2) a inibição das correntes de cálcio, que inibem a libertação de neurotransmissores a nível pré-sináptico; (3) diminuição da transmissão glutamatérgica e (4) potenciação das ações do ácido gama-aminobutírico (GABA). Os fármacos antiepilépticos, têm uma boa absorção por via oral e uma boa disponibilidade. A maioria tem um metabolismo hepático, exceto a gabapentina e a vigabatrina. Em mulheres, a terapia a longo prazo, com fármacos antiepilépticos, está associado a alguns efeitos adversos como por exemplo, a teratogenicidade<sup>(17)</sup>.

Existem dois tipos de antiepilépticos no mercado, os clássicos ou de primeira geração, e os de nova geração (segunda e terceira geração). Os antiepilépticos de primeira geração são eficazes em 50% dos doentes com crises de início focal e em 60% a 70% com crises de início generalizado, a margem terapêutica é estreita e há um maior potencial para interações farmacológicas, apresentando assim, limitações farmacocinéticas. Os antiepilépticos de nova geração, normalmente são associados a antiepilépticos clássicos e apresentam uma eficácia de 15% a 20% nos doentes com epilepsia refratária, tem uma melhor tolerabilidade em comparação com os antiepilépticos clássicos, e um menor potencial para interações apresentando um maior espectro de atividade<sup>(20)</sup>.

**Tabela II** – Antiepilépticos de primeira, segunda e terceira geração e o seu ano de descoberta<sup>(17,20)</sup>.

Antiepilépticos Clássicos ou de 1º Geração	Antiepilépticos de Nova Geração (2º e 3º Geração)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brometos – 1857</li> <li>• Fenobarbital – 1912</li> <li>• Fenitoína – 1938</li> <li>• Etosuccimida – 1960</li> <li>• Carbamazepina – 1974</li> <li>• Ácido Valpróico – 1978</li> <li>• Benzodiazepinas (Clonazepam, Diazepam)</li> </ul>	<p>A partir dos anos 90</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Felbamato</li> <li>• Gabapentina</li> <li>• Lamotrigina</li> <li>• Topiramato</li> <li>• Oxcarbazepina</li> <li>• Pregabalina</li> <li>• Tiagabina</li> <li>• Vigabatrina</li> <li>• Zonisamida</li> <li>• Levetiracetam</li> </ul> <p>A partir do ano 2008</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lacosamida</li> <li>• Eslicarbazepina (Patente portuguesa)</li> <li>• Retigabina</li> <li>• Perampanel</li> <li>• Brivaracetam</li> </ul>

No início do tratamento farmacológico para o tratamento da epilepsia, inicia-se o tratamento em monoterapia, de acordo com o tipo de crise epilética do doente. Encontrar o fármaco e a dosagem correta é uma tarefa complexa. O médico levará em consideração a condição do doente, a frequência das convulsões, a idade, entre outros<sup>(17)</sup>. A primeira escolha é o fármaco de primeira linha, em que cerca de 47% dos doentes respondem ao tratamento, os restantes passam para a coadministração com um segundo fármaco e 13% responde bem ao tratamento. Cerca de 30% não respondem aos fármacos antiepiléticos (Epilepsia Refratária). Na Tabela III, enumeram-se os fármacos antiepiléticos usados em cada tipo de crise epilética e quais usar como primeira, segunda ou terceira linha ou aqueles para tratamento adjuvante<sup>(21)</sup>. Apesar da epilepsia ser uma das doenças mais estudadas pela indústria farmacêutica, ainda não há um progresso significativo no desenvolvimento de novos fármacos com uma maior eficácia<sup>(8)</sup>.

**Tabela III –** Fármacos utilizados na terapêutica farmacológica da epilepsia<sup>(20)</sup>.

Tipos de Crises	Subtipos de crises	Fármacos	Uso
Início Focal	Crise tônico-clónicas bilaterais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Lamotrigina</li> <li>• Levetiracetam</li> <li>• Oxcarbazepina</li> <li>• Fosfenitoína</li> <li>• Fenitoína</li> <li>• Topiramato</li> </ul>	Monoterapia de primeira linha.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Divalproex</li> <li>• Eslicarbazepina</li> <li>• Gabapentina</li> <li>• Lacosamide</li> <li>• Perampanel</li> <li>• Pregabalina</li> <li>• Valproato</li> <li>• Zonisamida</li> </ul>	Monoterapia de segunda linha ou tratamento adjuvante.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clobazam</li> <li>• Felbamato</li> <li>• Tiagabina</li> <li>• Vigabatrina</li> </ul>	Monoterapia de terceira linha ou tratamento adjuvante.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenobarbital</li> </ul>	Eficaz; Efeito Sedativo com possibilidade de causar problemas comportamentais em crianças.

<b>Início Generalizado (Motor)</b>	Crises tônico-clônicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Divalproex</li> <li>• Valproato</li> </ul>	Monoterapia de primeira linha.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lamotrigina</li> <li>• Levetiracetam</li> <li>• Topiramato</li> </ul>	Monoterapia de segunda linha ou tratamento adjuvante.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perampanel</li> <li>• Zonisamida</li> </ul>	Tratamento adjuvante.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenobarbital</li> </ul>	Eficaz; Efeito Sedativo com possibilidade de causar problemas comportamentais em crianças
	Crises atônicas Crises mioclônicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Divalproex</li> <li>• Valproato</li> <li>• Vigabatrina</li> </ul>	Monoterapia de primeira linha; risco de defeitos irreversíveis de campo visual
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clonazepam</li> </ul>	Tratamento de segunda linha
<b>Início generalizado (Não motor – Ausência)</b>	Crises típicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Divalproex</li> <li>• Etossuximida</li> <li>• Lamotrigina</li> <li>• Valproato</li> </ul>	Monoterapia de primeira linha
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clobazam</li> <li>• Levetiracetam</li> <li>• Topiramato</li> <li>• Zonisamida</li> </ul>	
	Crises atípicas Crises não motoras associadas a outros tipos de crises	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Divalproex</li> <li>• Felbamato</li> <li>• Lamotrigina</li> <li>• Topiramato</li> <li>• Valproato</li> </ul>	Monoterapia de primeira linha
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clonazepam</li> </ul>	Também são eficazes, mas geralmente se desenvolve tolerância
<b>Crises não classificadas</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Divalproex</li> <li>• Valproato</li> </ul>	Monoterapia de primeira linha
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lamotrigina</li> </ul>	Monoterapia de segunda linha
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Levetiracetam</li> <li>• Topiramato</li> <li>• Zonisamida</li> </ul>	Monoterapia de terceira linha ou tratamento adjuvante

### 2.3.2 Epilepsia Refratária

A epilepsia refratária, afeta cerca de 30% dos doentes epiléticos, e consiste na epilepsia não controlada, com resistência ao tratamento farmacológico quando há uma combinação de dois ou mais fármacos antiepiléticos<sup>(8)</sup>.

Os problemas associados à epilepsia resistente a medicamentos em crianças, adolescentes e adultos causam hospitalizações frequentes. Viver com epilepsia não controlada, tem um impacto negativo na vida quotidiana do doente como também na vida do cuidador<sup>(8)</sup>. Nestes casos pode ser possível, recorrer-se a duas abordagens para o tratamento da epilepsia refratária, a cirurgia, que pode levar ao controlo das convulsões em doentes epiléticos seleccionados, mas deixa um número significativo de doentes com convulsões não controladas, e a DC, que se mostrou útil em doentes resistentes a fármacos antiepiléticos. Embora, já exista muitos estudos sobre a epilepsia refratária, os mecanismos desta doença ainda não são totalmente conhecidos e a terapia totalmente eficaz, ainda não foi desenvolvida<sup>(8)</sup>.

### 2.3.3 Cirurgia

A cirurgia em casos de epilepsia refratária, tem vindo a mostrar resultados positivos, pois pode levar a um controlo das crises num número significativo de pacientes<sup>(8)</sup>. A cirurgia pode ser considerada em qualquer idade pediátrica até à adolescência<sup>(22)</sup>.

Cerca de 30% dos doentes com epilepsia refratária são candidatos à cirurgia para ressecção ou ablação. Este método, não é eficaz em todos os tipos de epilepsia, sendo bem-sucedida em 90% dos casos. Um deles é a epilepsia do lobo temporal que também é a forma mais comum, após a ressecção do lobo temporal, cerca de 70% dos doentes não apresentam crises, após a lobotomia<sup>(22,23)</sup>.

O objectivo da cirurgia, é a remoção da área do cérebro responsável pela origem das crises, área epileptogénica<sup>(24)</sup>, ou a interrupção da descarga eléctrica anormal que percorre no nervo, de forma a que os doentes fiquem livres de crises e que posteriormente não necessitem de fármacos antiepiléticos. Este método não é totalmente eficaz e, alguns doentes demonstram uma recorrência de crises após a cirurgia, que pode estar associado a patologias subjacentes ou a uma ressecção incompleta da área epileptogénica<sup>(25)</sup>.

A primeira cirurgia na área do lobo frontal, foi realizada pelo médico português Egas Moniz. Foi o grande pioneiro nesta área, e introduziu a leucotomia em casos refratários de psicose. Egas Moniz, acreditava que, em utentes com doenças mentais, a presença de conexões neuronais anormais, tinham origem nos lobos frontais. Devido a esta descoberta, Egas Moniz

foi galardoado com o Prémio Nobel da Fisiologia e Medicina em 1949, pelo desenvolvimento da intervenção cirúrgica no lobo frontal, denominada leucotomia, posteriormente designada de lobotomia<sup>(26)</sup>. Com o avanço tecnológico ao longo dos anos, surgiram melhores resultados<sup>(9)</sup>.

No início do século XXI, foram publicados estudos científicos dos primeiros ensaios clínicos, que demonstraram resultados positivos no tratamento cirúrgico, em doentes com epilepsia do lobo temporal sem recorrer a fármacos antiepilépticos<sup>(9)</sup>.

### **2.3.4 Dieta Cetogénica**

O jejum é utilizado desde a época de Hipócrates (460 A.c. – 370 A.c.) e foi a primeira medida utilizada para o tratamento das doenças neurológicas<sup>(27)</sup>, sendo também documentado nos tempos bíblicos. A partir do ano de 1900 percebeu-se que o jejum prolongado não era a intervenção mais viável, pois limitava muito a adesão do doente<sup>(13)</sup>.

O primeiro relatório científico, de que há conhecimento sobre o valor terapêutico do jejum no tratamento da epilepsia remonta ao início da década de 1920, publicado por dois médicos franceses Guelpa e Marie<sup>(27,28)</sup>. Surgiu assim, a necessidade da criação de uma dieta que simulasse os períodos prolongados de jejum, ou seja, que fosse rica em gorduras e pobre em HC e proteína, dando origem à DC. No artigo, reportaram que, nos 20 doentes em que avaliaram a implementação da DC, ocorreu diminuições significativas das convulsões. A DC foi introduzida para imitar o jejum sem privação calórica significativa<sup>(2)</sup>, com uma vantagem, pode ser administrada durante um longo período de tempo<sup>(29)</sup>.

Ao longo dos anos, a DC foi sendo estudada e amplamente utilizada, principalmente na década de 1920 e 1930. Em 1922, o Dr. W.G. Lennox e o Dr. Stanley Cobb procuraram compreender como a fome permite o tratamento da epilepsia. Descobriram que, o jejum prolongado, de dois ou três dias resulta no aumento sérico do ácido úrico e acidose, e concomitante com a diminuição da frequência das convulsões<sup>(27)</sup>. Com a descoberta da fenitoína em 1938, o interesse na DC foi diminuindo, pois era mais fácil a administração dos antiepilépticos do que a da DC. Para além disso, a dieta foi considerada difícil, rígida e dispendiosa<sup>(13)</sup>. Com o aparecimento de novas terapias farmacológicas, o popularismo da DC começou a diminuir, na década de 1980, apenas alguns centros continuaram a introduzir a DC no quotidiano do doente<sup>(30)</sup>.

No século XXI, a oferta de fármacos antiepilépticos é extensa, mas ainda existe 30% dos doentes, que não respondem após o tratamento com dois antiepilépticos. O tratamento

da epilepsia refratária em crianças, adolescentes e adultos, ainda é um livro aberto, e por esse motivo, a terapia metabólica começou a ser considerada como uma terapêutica não farmacológica de último recurso, pois é a alternativa mais viável, rápida e reversível. A DC pode ser iniciada em ambiente hospitalar ou em ambulatório, com ou sem jejum. O jejum, acelera o início da dieta e a produção de corpos cetónicos, melhorando o controlo das crises<sup>(27)</sup>.

Atualmente, a DC está disponível em mais de 45 países. Existem quatro novos tipos de variantes da DC em uso, como a DC clássica, a Dieta de Atkins Modificada (MAD), a Dieta de Baixo Índice Glicémico (LGIT) e a Dieta de Triglicéridos de Cadeia Média (MCT). Nesta revisão sistemática focar-me-ei na DC clássica<sup>(1)</sup>. Para muitos doentes com epilepsia refratária, o tratamento não farmacológico da DC, demonstra melhorar a qualidade de vida, e por esse motivo, é cada vez mais considerada<sup>(8)</sup>. A implementação da DC depende não só do doente, mas também de um apoio ativo da equipa médica e da família pois, esta dieta requer a avaliação e o acompanhamento contínuo de médicos e nutricionistas aptos para lidar com as restrições da dieta, como também com os efeitos colaterais que a DC tem<sup>(8)</sup>.

### **3. Dieta cetogénica**

#### **3.1 O que é e em que consiste a dieta cetogénica**

A DC baseia-se numa dieta restritiva com elevado teor de lípidos (90%), baixo teor de HC e o consumo de proteína suficiente para o funcionamento normal do metabolismo (10%), de maneira a imitar o jejum<sup>(31)</sup>. Considerada como última opção de tratamento na epilepsia fármaco-resistente, principalmente na infância, atualmente, a DC deve ser considerada mais cedo como tratamento da epilepsia de difícil controlo em crianças<sup>(1)</sup>. A DC, também pode ser considerada como uma boa opção em adultos com epilepsia intratável, facultando uma alternativa rápida e reversível<sup>(2)</sup>.

Cada doente é submetido a uma triagem metabólica antes da administração da DC (Tabela IV), pois doentes com deficiência no metabolismo energético, aquando este se encontra comprometido, ou em situações que possam ocorrer uma descompensação metabólica durante a administração da DC, não devem ser considerados para esta terapêutica não farmacológica<sup>(1)</sup> (Tabela V). Em doentes com deficiência da desidrogenase do piruvato e deficiência de GLUT I, a DC está indicada como tratamento não farmacológico<sup>(8)</sup> (Tabela VI).

**Tabela IV** – Triagem de doentes com a realização de exames laboratoriais e procedimentos antes de iniciar a DC<sup>(4)</sup>.

### **Exames laboratoriais e procedimentos**

- Hemograma
- Eletrólitos
- Proteína total
- Glucose no sangue
- Cálcio, magnésio e fósforo
- Perfil lípido em jejum
- Zinco e selênio
- Função renal (ureia e creatinina)
- Função hepática (Transaminases e protrombina)

### **Exames específicos**

- Níveis sanguíneos de antiepilépticos (Se necessário)
- Ácido láctico, ácido pirúvico e ácido  $\beta$ -hidroxibutirato, no jejum e pós-prandial
- Perfil sérico de acetilcarnitina

### **Exames adicionais (opcional)**

- Ecografia renal (em caso de Litíase renal)
- Ecografia abdominal
- Raio -X do punho (prevenção da osteoporose)
- Eletrocardiograma
- Ressonância magnética
- Eletroencefalograma (EEG)

**Tabela V** – Deficiências metabólicas contraindicadas no uso da DC e problemas sociais que podem ser contraindicados na utilização do tratamento metabólico como a DC<sup>(4)</sup>.

### **Contraindicações no uso da DC**

#### **Indiscutível**

- Deficiência no transporte de ácidos gordos
- Deficiência na oxidação dos ácidos gordos ( $\beta$ -oxidação)
- Deficiência no piruvato carboxilase
- Desnutrição moderada a grave

#### **Discutível**

- Estrutura psicológica instável no seio familiar
- Estrato social (precário ou não)
- Epilepsia com foco cirúrgico estabelecido

**Tabela VI** – Circunstâncias médicas em que a indicação do tratamento não farmacológico da DC está indicada<sup>(4)</sup>.

### Indicações para o tratamento metabólico com a DC

→ **Epilepsia refratária**

→ **Tratamento de primeira linha:**

- Deficiência de GLUT I
- Deficiência da desidrogenase do piruvato

→ **Distúrbios metabólicos:**

- Deficiência na enzima fosfrutocinase
- Deficiência no armazenamento de glicogénio tipo V
- Deficiência no complexo mitocondrial da cadeia respiratória

→ **Síndromes epiléticas:**

- Epilepsia mioclónica atónica
- Convulsões causadas
- Síndrome de West refratário à Vigabatrina ou à hormona adrenocorticotrófica
- Síndrome de Dravet

→ **Epilepsias sintomáticas:**

- Doença de Lafora
- Convulsões causadas pela síndrome de Rett
- Síndrome de Landau-Kleffener
- Panencefalite esclerosante subaguda (SSPE)
- Síndrome de epilepsia febril

A DC desencadeia uma transição do metabolismo da glucose para o metabolismo de ácidos gordos, o nível de glucose no sangue diminui e a concentração de corpos cetónicos aumenta significativamente, como a produção de substratos, como o ácido acetoacetato, o  $\beta$ -hidroxibutirato e a acetona<sup>(8)</sup>. Estudos realizados demonstraram que os corpos cetónicos podem exercer uma ação farmacológica direta no cérebro<sup>(32)</sup>.

A DC tem uma particularidade, pode ser administrada de forma líquida, em formulação, por via entérica a crianças e em bebés ainda alimentados com leite materno<sup>(1)</sup>.

Formas alternativas de gerar um estado nutricional de cetose, para este tipo de casos, em que a DC não pode ser o principal tratamento não farmacológico, tem sido desenvolvido nos últimos vinte anos. As DC modificadas, mudaram as regras de prescrição (calorias, proporção de lípidos para HC, quantidade e métodos de implementação da dieta), permitindo uma manutenção facilitada, com uma maior palatabilidade e tolerabilidade, melhorando a adesão à terapêutica da DC<sup>(1)</sup>.

Na administração da DC, todos os alimentos e bebidas são calculados com precisão e com base na proporção cetogénica, que consiste na proporção da quantidade de lípidos para a quantidade de proteína mais os HC por peso, em gramas. O objectivo é atingir a proporção pré-definida de 3 g a 4 g de lípidos para 1 g de HC e proteína<sup>(13)</sup>. O cálculo realizado da ingestão diária, baseia-se num cálculo individualizado, com base na idade do doente, no nível nutricional, no nível de atividade física e nas preferências, em que se estabelece a quantidade dos macronutrientes necessários, para imitar o jejum, preparando as células para a utilização de corpos cetónicos em vez de glucose, como fonte de energia do cérebro<sup>(4,13)</sup>. Depois de estabelecer as quantidades diárias, estas são igualmente divididas por refeições, de forma a que a proporção cetogénica seja a mesma em todas as refeições ao longo do dia<sup>(1)</sup>. A DC carece de minerais e vitaminas, devido à escassa variabilidade de macronutrientes na dieta, por esse motivo, os doentes são aconselhados como adjuvante à dieta, a suplementação de cálcio, pois as crianças, principalmente, correm o risco de desenvolver osteopenia e osteoporose, como consequência do uso prolongado de fármacos antiepilépticos, e também devido à acidose metabólica provocada pela dieta. Outro tipo de suplementação, que também é aconselhado ao doente é a exposição solar, o suplemento de vitamina D só se deve recorrer, se necessário<sup>(4)</sup>.

A iniciação da DC começa durante a hospitalização ou em regime ambulatorio. Muitos profissionais preferem que o doente, permaneça hospitalizado no início da DC, pois pode ocorrer complicações metabólicas no início da dieta, mas estudos realizados demonstraram que não há diferenças significativas do local onde é iniciado a DC<sup>(4,31)</sup>.

Tipicamente, o método inicial envolve um período de jejum de 24 a 48 horas, de forma a reduzir o tempo até atingir a cetose, sendo este o único benefício do jejum inicial na DC<sup>(31)</sup>. Todavia, de acordo com um ensaio realizado, o jejum não muda a longo prazo o controlo das convulsões<sup>(4)</sup>.

O doente inicia com uma proporção de lípidos para uma proporção de HC e proteína de 1:1, de seguida de um avanço diário de 2:1, depois de 3:1 e se necessário de 4:1<sup>(31)</sup>. Durante a internalização hospitalar do doente, todos os valores biológicos são monitorizados, com uma verificação de 8 em 8 horas, nas primeiras 48 horas do início da DC, desde os valores de glicémia, a cetonas na urina e eletrólitos, entre outros. Se houver sinais ou sintomas de hipoglicémia, a verificação dos valores monitorizados, deve ser realizada com uma maior regularidade, e controlar a situação. No caso de hipoglicémia persistente, pode estar associado a uma complicação, desde a incapacidade de produção de cetose ou associado a uma

deficiência congênita, por esse motivo deve-se suspeitar de um erro metabólico, como o caso de distúrbios enzimáticos na  $\beta$ -oxidação de ácidos gordos<sup>(4)</sup>.

Presentemente, iniciar a DC em ambiente hospitalar e em jejum, não é considerado, é sendo preferível em regime ambulatorio, pois trás mais conforto ao doente e menos custos ao hospital, mas para isso, é necessário que a família do doente receba formação necessária<sup>(33)</sup>.

### **3.2 Mecanismos moleculares da modulação da epilepsia por uma dieta cetogénica**

Desde a década de 1930, que a DC tem suscitado interesse clínico e interesse na pesquisa dos mecanismos celulares e moleculares subjacentes à eficácia do tratamento não farmacológico da DC. No entanto, como anteriormente referido, nas últimas duas décadas, a DC tornou-se firmemente estabelecida como um tratamento para a epilepsia, principalmente, na epilepsia resistente a fármacos. Diversos mecanismos moleculares, foram propostos de forma a explicar o papel da DC e a sua redução na atividade convulsiva. Os investigadores acreditam que não existe um só mecanismo capaz de explicar a ação da DC, mas sim um conjunto de mecanismos que se complementam<sup>(2,10,13)</sup>.

Em condições fisiológicas normais, num individuo saudável, a energia obtida pelo cérebro maioritariamente, provém da oxidação aeróbia da glucose, uma vez que, os transportadores da glucose (GLUT 1) são abundantes nas células cerebrais, o que facilita a difusão da glucose através da barreira hematoencefálica (BHE)<sup>(12)</sup>. Estudos clínicos comprovaram que a glucose influencia a atividade cerebral e que, dependendo da sua concentração, pode prevenir ou promover o desenrolar das convulsões. Assim, uma baixa ingestão de HC reduz significativamente o número de convulsões e que o aumento do consumo de HC pode induzi-las<sup>(11)</sup>.

Com a implementação da DC, e dado as observações clínicas e experimentais, observou-se que a DC pode bloquear as crises espontâneas recorrentes<sup>(11)</sup>. Apesar dos mecanismos anticonvulsivos da DC ainda não serem integralmente compreendidos, acredita-se que os corpos cetónicos e os ácidos gordos polinsaturados (PUFA), desempenham um papel importante no efeito anticonvulsivo da DC<sup>(8)</sup>.

#### **a) Ciclo glucose-ácidos gordos-corpos cetónicos**

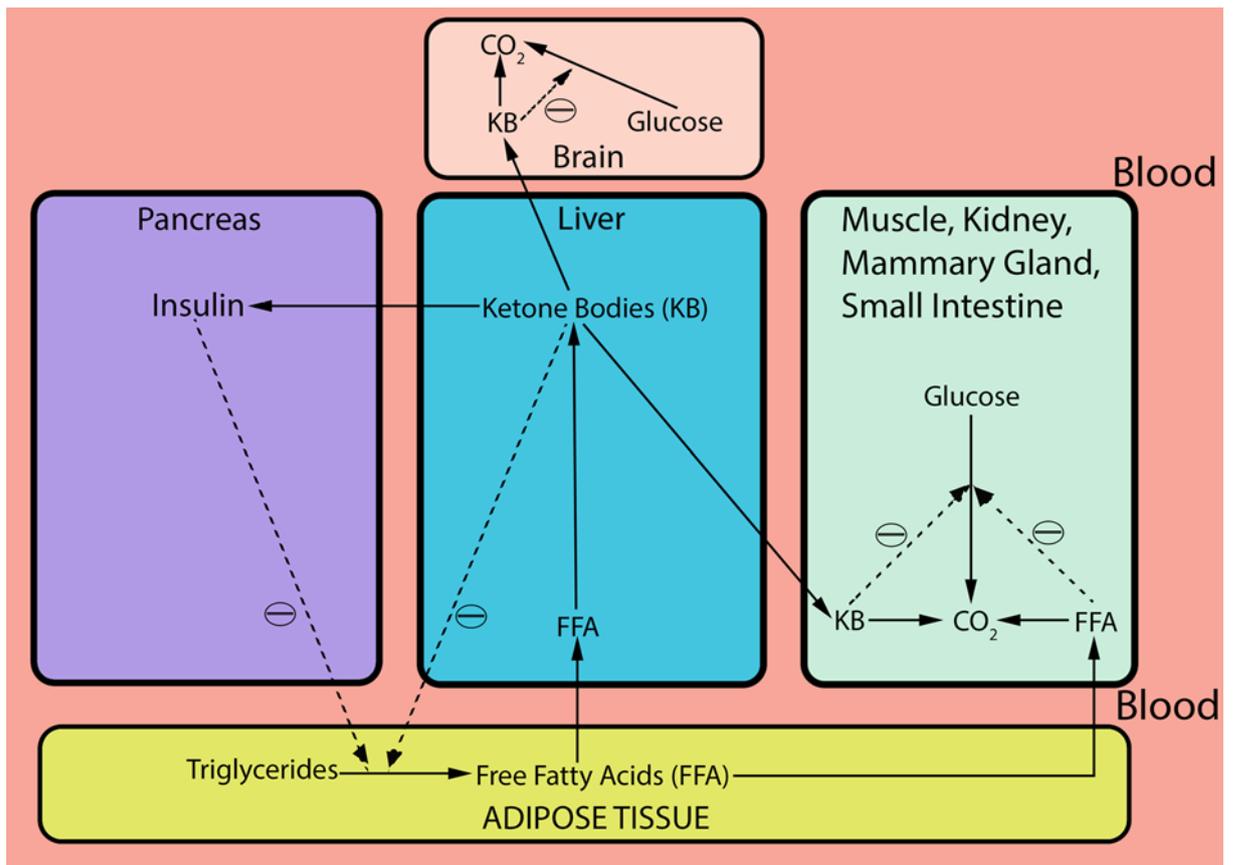
Até à década de 2000, os HC eram considerados o único substrato responsável pela energia primária dos neurónios. Porém, através de pesquisas efetuadas com o despoletar do interesse pela DC, verificou-se o contrário. Numa DC, rica em ácidos gordos de cadeia longa

(LCFA) e de cadeia média, ocorre a conversão dos ácidos gordos em corpos cetónicos no fígado. Os corpos cetónicos, como por exemplo, o ácido acetoacetato e o  $\beta$ -hidroxibutirato, são moléculas solúveis em água e, são utilizados pelo cérebro em condições de fome ou jejum. Esta conversão, realizada no fígado é essencial devido à privação ou redução de atividade da síntese da enzima cetona no cérebro e à grande dificuldade da passagem de LCFA pela BHE<sup>(13)</sup>.

Devido à privação de nutrientes, o cérebro é capaz de regular positivamente a expressão de enzimas de síntese dos corpos cetónicos como resposta, produzindo energia que advém da  $\beta$ -oxidação de ácidos gordos na mitocôndria em acetilcoenzima A (Acetil-CoA), que é produzido em grandes quantidades. Como ocorre uma produção excessiva de Acetil-CoA, isso leva à síntese de dois tipos de corpos cetónicos, o ácido acetoacetato e o  $\beta$ -hidroxibutirato, que depois vão entrar na circulação sanguínea, e consequentemente vão ser usados como fonte de energia no cérebro, alternativo à glucose<sup>(8)</sup>.

Quando os corpos cetónicos, ácido acetoacetato e  $\beta$ -hidroxibutirato, chegam ao cérebro, são novamente transformados em Acetil-CoA de forma a entrar no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) na mitocôndria, para a produção de adenosina trifosfato (ATP)<sup>(1)</sup>. Outra capacidade é a utilização exponencial de corpos cetónicos ao longo do tempo, conseguindo induzir uma mudança na produção de energia pela via glicolítica para a produção de energia pela via da fosforilação oxidativa, conduzindo à  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos e à produção de corpos cetónicos como fonte principal de energia durante restrições prolongadas de HC, aumentando a expressão de genes do metabolismo energético, melhorando então a função dos neurónios e assim aumentar a capacidade dos órgãos sobreviverem em condições de stress, à exceção do fígado<sup>(8,13,33)</sup>.

Os corpos cetónicos são apenas um dos substratos de energia alternativa, para além do piruvato e do lactato. Em 1963, a utilização alternativa destes substratos, descrito como Ciclo de Randle, atualmente é designado ciclo glucose-ácidos gordos-corpos cetónicos, explica a relação recíproca entre as taxas de oxidação dos ácidos gordos e da glucose. Quando a concentração de um substrato diminui, a oxidação de outro aumenta. Logo, como ocorre a diminuição de consumo de HC, há um aumento de produção e consumo de corpos cetónicos pelo organismo<sup>(13)</sup> (Figura I).



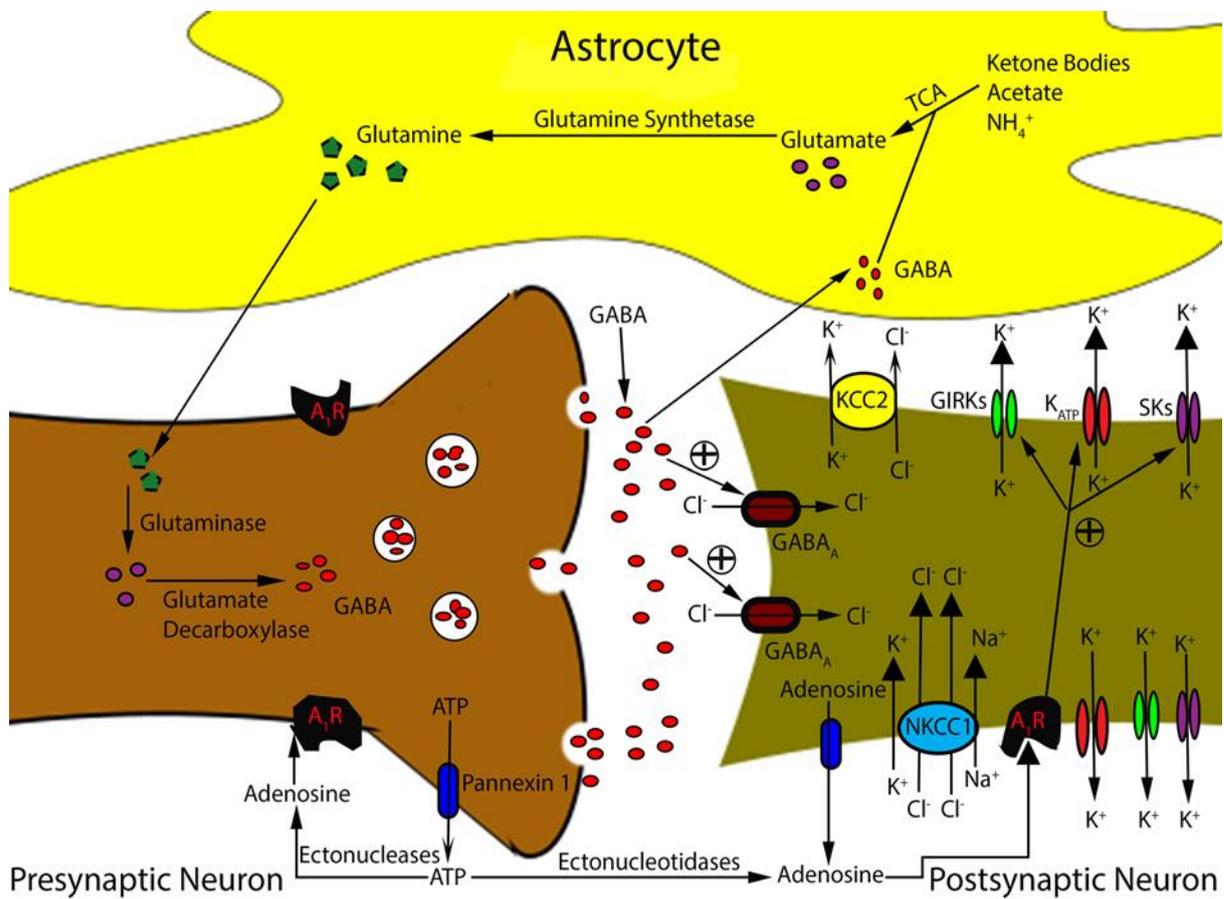
**Figura 1** – Ciclo glucose-ácidos gordos-corpos cetônicos (Ciclo de Randle) descreve a natureza recíproca do metabolismo de nutrientes com base na disponibilidade. ⊖- representa o feedback negativo ou inibição<sup>(13)</sup>.

### b) Receptores de adenosina $A_1$ e corpos cetônicos

Quando é utilizada uma DC e em resposta à redução do nível de glucose, observa-se a abertura dos canais de panexina-1, resultando daqui libertação de ATP para o espaço extracelular. Por atividade de ectonucleotidase, esse ATP é convertido em adenosina<sup>(13)</sup>. A adenosina é um potente neuroprotetor que se encontra no espaço extracelular do SNC. A adenosina atua em subtipos de receptores que se encontram acoplados à proteína G pré e pós-sináptica ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  e  $A_3$ ), e a influência dos subtipos de receptores  $A_1$  e  $A_{2A}$  predomina de acordo com a sua afinidade para com a adenosina. O receptor  $A_1$  encontra-se amplamente distribuído no cérebro e por meio deste, a adenosina exerce uma inibição da excitabilidade neuronal em diversas regiões do cérebro, incluindo o hipocampo e o córtex cerebral, esta inibição vai alterar diretamente o limiar convulsivo<sup>(34)</sup>. Os receptores de adenosina  $A_1$  ( $A_1R$ ) modulam os neurónios GABAérgicos por ativação de canais de potássio dependentes do  $A_1R$ , isto é, os canais de  $K^+$  de retificação interna acoplados à proteína G (GIRKs), canais de  $K^+$  sensíveis ao ATP ( $K_{ATP}$ ), e os canais de  $K^+$  ativados de pequena condução de cálcio (SKs) (Figura

II). Nesse sentido, os bloqueadores dos canais de  $K^+$  reduzem substancialmente a eficácia da adenosina na prevenção das convulsões<sup>(13)</sup>.

Como consequência da prática da DC, ocorre uma diminuição do consumo de glicose pelo cérebro e uma diminuição na produção de ATP pela via da glicólise, que pode induzir uma sensibilidade na abertura dos canais de potássio à entrada do ATP<sup>(10)</sup>, o que leva a uma hiperpolarização da membrana neuronal. Isto, reduz a excitabilidade elétrica do cérebro e aumenta o limiar da convulsão<sup>(8)</sup>. Estudos sugerem que dois canais de potássio podem ser ativados pelos corpos cetônicos e por alguns ácidos gordos. Assim, a DC pode regular a excitabilidade da membrana neuronal, sendo este um dos mecanismos anticonvulsionantes propostos para a ação da DC<sup>(8,10)</sup>.



**Figura II** – Influência da DC no neurónio GABAérgico pré e pós-sináptico. Ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), canais de  $K^+$  de retificação interna acoplados à proteína G (GIRKS), canais de  $K^+$  sensíveis ao ATP –  $K_{ATP}$ , canais de  $K^+$  ativados de pequena condução de cálcio (SK), recetores de adenosina  $A_1$ - $A_1R$ <sup>(13)</sup>.

### **c) Ácido gama-aminobutírico**

A hiperpolarização da membrana neuronal e a redução da excitabilidade neuronal é um papel importante do GABA no cérebro, pois o GABA exerce um papel chave no início e na disseminação da atividade convulsiva cerebral, estabilizando as propriedades sinápticas e aumentando a resistência à atividade epiléptica<sup>(12)</sup>. Pensa-se que a DC modula a sinalização GABAérgica quer por ativação da glutamato descarboxilase, induzindo a síntese de GABA, quer por alteração da atividade de GABA transaminases, inibindo a degradação do GABA<sup>(8)</sup>. Como o glutamato e o GABA são neurotransmissores excitatórios e inibitórios, respetivamente, com o aumento da síntese de GABA e a redução do glutamato no cérebro, observa-se uma diminuição da excitabilidade neuronal, impedindo a disseminação da atividade convulsiva neuronal<sup>(33)</sup>. Muitos dos estudos clínicos efetuados, mostraram níveis elevados de GABA no líquido cefalorraquidiano de doentes praticantes da DC, apoiando assim a teoria de que o GABA pode ser regulado pelos corpos cetónicos<sup>(12)</sup> (Figura III).

Outro mecanismo que pode levar à redução das convulsões a partir da DC é através da reciclagem do glutamato. O Acetil-CoA produzido em grandes quantidades na prática da DC, requer o uso de oxaloacetato no TCA, que se correlaciona com o aumento da disponibilidade do  $\alpha$ -cetogluturato, com o baixo nível de aspartato e com os níveis elevados do glutamato. Assim, pode ocorrer um aumento da síntese de GABA, limitando a geração de espécies reativas e aumentando a produção de energia<sup>(33)</sup>. O aspartato é um inibidor do glutamato descarboxilase, que catalisa a conversão de  $\alpha$ -cetogluturato em GABA, consequentemente uma diminuição do aspartato promove a síntese de GABA<sup>(12)</sup> (Figura III).

### **d) Mudanças bioenergéticas e mitocondriais**

Perturbações no metabolismo energético mitocondrial e a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), muitas das vezes ocorrem em concomitância com a epileptogénese, e durante a prática da DC observou-se que esta, tem um impacto significativo nestes processos<sup>(2)</sup>. A epileptogénese é o conjunto de processos moleculares e celulares que produzem uma descarga, numa determinada subpopulação de neurónios, originando crises espontâneas repetidas<sup>(35)</sup>. Além da DC aumentar as reservas de energia, aumenta também os níveis de ATP e a expressão de enzimas, que estão envolvidas nas vias metabólicas da mitocôndria. Observou-se também, que a DC aumenta a biogénese mitocondrial no hipocampo e reduz o *stress* oxidativo, incluindo o aumento na redução da glutatona (GSH) e a depleção da GSH, que é habitual ocorrer aquando das convulsões<sup>(2)</sup>.

O aumento da GSH e as alterações associadas foram recentemente observadas, em que envolvem o NF E2 relacionado com o fator 2 (Nrf2), um fator de transcrição sensível à redox, que é ativado quando ocorre *stress* celular e induz uma variedade de genes, incluindo pela via antioxidante da GSH<sup>(2)</sup>.

Curiosamente, e assim apoiando o papel do Nrf2 na modulação da hiperexcitabilidade neuronal, um estudo clínico, descobriu que o aumento da expressão do Nrf2 em modelos de ratos de epilepsia do lobo temporal, faz diminuir as crises espontâneas<sup>(2)</sup>.

#### **e) Efeitos do ciclo do ácido tricarboxílico e anaplerose**

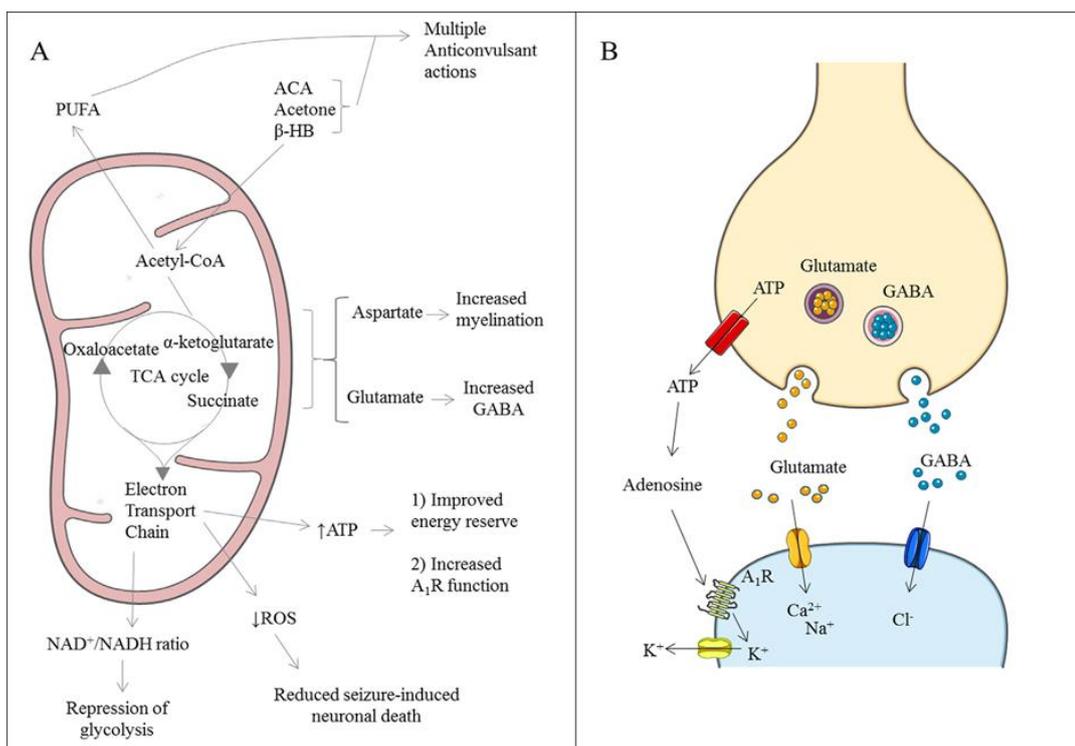
A DC aumenta, os níveis de ATP, a capacidade bioenergética e a transcrição de enzimas das vias de produção de energia, e também é provável que a partir da DC, os níveis de intermediários metabólicos possam ser alterados<sup>(2)</sup>.

Nomeadamente, a DC pode aumentar a produção de ATP neuronal por meio do reabastecimento de intermediários do TCA, por aumento dos níveis de Acetil-CoA proveniente da  $\beta$ -oxidação dos corpos cetônicos, o ácido acetoacetato e o  $\beta$ -hidroxibutirato, que vão alimentar o TCA por meio da anaplerose. Estas ações, podem contribuir para o efeito anticonvulsivo. Foi observado também que, o substrato anaplerótico triheptanoína, aumenta os limiares da convulsão em modelos de murganhos e ajuda a restaurar os níveis dos intermediários do TCA. Por mais que, a reposição do TCA aconteça, pode ocorrer a falha de energia induzida pelas convulsões e assim aumentar os neurotransmissores inibitórios, o GABA<sup>(2)</sup> (Figura III).

#### **f) Oxidação de ácidos gordos e ácidos gordos polinsaturados**

A prática da DC consiste na ingestão maioritária de alimentos ricos em lípidos, e essa prática aumenta inerentemente a taxa de oxidação dos ácidos gordos, alterando assim, os níveis e os tipos de PUFA presentes na circulação, no cérebro e no fígado. Os PUFA são conhecidos pelas suas propriedades neuroprotetoras, por isso, têm vindo a ser investigados como mediadores dos efeitos anticonvulsionantes da DC (Figura III).

Num estudo realizado em doentes pediátricos com epilepsia, foi observado que após 3 a 4 semanas do tratamento com a DC, os níveis de  $\beta$ -hidroxibutirato, de cortisol e de ácidos gordos livres, estavam elevados na corrente sanguínea. A maioria dos PUFA também se encontravam com níveis aumentados no soro, incluindo triglicerídeos e fosfolípidos do ácido linoleico, ácido araquidónico e do ácido docosahexaenoico. Estas alterações nos ácidos gordos, foram associados à redução de crises em mais de dois terços dos doentes pediátricos, avaliados no estudo<sup>(2)</sup>.



**Figura III** – Vários efeitos anticonvulsivos propostos para a ação da DC. A – Produtos da mitocôndria provenientes do metabolismo de corpos cetónicos nos neurónios de forma a conferir o efeito anticonvulsivo; B – Efeitos dos produtos de A aquando da sinapse; A<sub>1</sub>R- Recetor de adenosina A<sub>1</sub>; ACA – acetoacetato;  $\beta$ -HB –  $\beta$ -hidroxibutirato; PUFA – ácidos gordos polinsaturados; ROS – Espécies reativas de oxigénio<sup>(36)</sup>.

### 3.3 Duração da dieta

A DC tem um período de teste, que tem como duração de pelo menos três meses, para determinar se a dieta é eficaz no doente ou não<sup>(1)</sup>.

Com a administração da DC ocorrem mudanças no metabolismo, por esse motivo, a equipa médica e a família do doente, devem estar atentos e inerentes aos efeitos colaterais que a DC possa provocar. Todos os doentes devem realizar, consultas de acompanhamento e exames clínicos de rotina (1,3,6,12,18 e 24 meses após o início da DC)<sup>(1)</sup>.

Se a DC for bem-sucedida no doente, este pode experienciar uma redução de pelo menos 50% das convulsões. Um ensaio clínico, realizado em doentes epiléticos de idade

pediátrica, num período de três meses, demonstrou que, com a administração da DC ocorreu uma redução das convulsões em 75%<sup>(30)</sup>.

A duração da DC, depende da eficácia que o tratamento dietético sortiu no doente. Se o tratamento for eficaz, então tem duração de, pelo menos dois a três anos<sup>(1,31)</sup>. A descontinuação da dieta deve ser regulada pela equipa médica, desde o tempo e a forma como se irá proceder à descontinuação da dieta, e essa mesma descontinuação é personalizada a cada doente<sup>(4)</sup>.

#### **4. Efeitos colaterais da dieta**

A DC é um tratamento não farmacológico seguro, uma vez que apenas 10% dos doentes que praticam a DC podem ter qualquer tipo de efeito colateral<sup>(37)</sup>.

Os efeitos colaterais da DC, principalmente os mais comuns, são possíveis de tratamento e evitáveis pelo que dificilmente são causas para a descontinuação da DC<sup>(1)</sup>.

Estudos realizados, sobre os efeitos colaterais dos quatro tipos de DC concluíram que, de todos os tipos de dietas disponíveis, a que está associada uma maior incidência de efeitos é, a DC clássica, quando o doente chega à proporção de 4 g de lípidos para 1 g de HC mais proteínas (4:1)<sup>(33)</sup>. Durante a implementação da DC, nas primeiras semanas, podemos observar os efeitos colaterais mais comuns, a curto prazo<sup>(1)</sup>. Os efeitos mais comuns envolvem, perturbações metabólicas, como o risco de letargia, hipoglicémia, irritabilidade, acidose metabólica e desidratação, e também envolve manifestações a nível gastrointestinal, como vómitos, perda de apetite e dor abdominal, particularmente em doentes que, permaneçam em jejum durante um longo período de tempo<sup>(1,4)</sup>. Durante a manutenção da dieta, são observados efeitos colaterais como a dislipidémia, alterações gastrointestinais que incluem obstipação, náuseas e exacerbação do refluxo gastroesofágico. Estes distúrbios normalmente afetam cerca de 50% das crianças que praticam a DC, e podem ser atenuados através da ingestão de líquidos e uso de laxantes. Também, nesta fase verifica-se uma deficiência em vitaminas e minerais, o cálcio e a vitamina D são os principais micronutrientes em falta no organismo do doente que pratica a DC, podendo levar à osteopenia e osteoporose. A suplementação de vitaminas e minerais, se necessário, pode evitar que a deficiência destes micronutrientes, se torne num efeito colateral<sup>(4)</sup>.

A nível gastrointestinal, devido ao consumo de alimentos com alto teor de lípidos, o tempo de esvaziamento gástrico é prolongado, podendo causar vómitos, o que muitas vezes é uma manifestação imediata embora se, possa manifestar a longo prazo. Com o baixo

consumo de fibras pode, o doente ficar obstipado. Comparando a DC de proporção 3:1 com a de 4:1, a de 4:1 está associada a uma maior manifestação a nível gastrointestinal<sup>(1)</sup>.

Outro efeito colateral menos comum, mas está associado à DC é o risco de litíase renal, e cerca de 2 a 6% dos doentes pode desenvolver esta doença. A formação dos cálculos renais é um dos efeitos colaterais que pode ser evitado com o aumento da ingestão de líquidos. A hidratação tem como objectivo, reduzir a saturação da urina, prevenindo os processos metabólicos que conduzem à formação dos cálculos renais<sup>(31)</sup>. A hipercolesterolemia e o aumento da apolipoproteína B são também efeitos colaterais da DC, e por esse motivo, o perfil lipídico do doente, deve ser monitorizado regularmente durante as consultas de rotina, pois estudos realizados têm demonstrado elevados níveis de triglicéridos, um aumento do colesterol total e também um aumento do colesterol de baixa densidade (LDL) em cerca de 59% das crianças que praticam a DC. Contudo, as alterações séricas do perfil lipídico, apresentam temporariamente uma normalização dos valores, ao fim de doze meses de prática da DC<sup>(1)</sup>.

Um problema que tem surgido na administração da DC em crianças, é o crescimento retardado, ou seja, ocorre um défice de macronutrientes e micronutrientes essenciais ao desenvolvimento normal da criança. Num estudo prospetivo de 237 crianças, com o tratamento não farmacológico da DC, observaram que as crianças mais novas desenvolveram menos que as crianças mais velhas, onde o crescimento foi “normal”. O mecanismo do crescimento retardado, ainda é desconhecido, mas acredita-se que esteja relacionado com a influência das alterações que ocorrem a nível da hormona do crescimento, e ao risco de desenvolver osteopenia e osteoporose. Assim, foram relatados, um maior risco de deficiência no crescimento em crianças que pratiquem a DC por mais de dois anos<sup>(1)</sup>.

Recentemente, foi realizada uma revisão sistemática de 45 estudos, referentes à segurança e à tolerabilidade da DC usada como tratamento na epilepsia refratária em crianças. Através destes estudos, retrataram os efeitos colaterais mais comuns com a administração da DC que incluem disfunções metabólicas (40,6%), hiperlipidémias (12,8%), hiperuricémia (4,4%), letargia (4,1%), hipoproteinemia (3,8%), insuficiência respiratória e pancreatite (<0,5%). Os efeitos colaterais não são os motivos pelos quais os doentes descontinuem a DC. Na realidade, os autores que observaram doentes, em que praticam a DC por longos períodos de tempo, constataram que a DC é segura, com efeitos colaterais leves. Dos efeitos colaterais apresentados, os que apresentam uma maior preocupação para a comunidade médica é o crescimento retardado<sup>(1)</sup>.

## 5. Prós e Contras da dieta

Todos os tipos de tratamentos disponíveis atualmente, não são totalmente 100% eficazes, e a DC não é exceção. A DC apresenta efeitos colaterais, mas todos são comumente transitórios e capazes de prevenir, não requerendo a descontinuação da DC. A DC melhora o controlo das crises em 2/3 das crianças com epilepsia refratária<sup>(10)</sup>.

Conhecemos condições em que a DC é particularmente benéfica no tratamento, como por exemplo, no tratamento da deficiência de GLUT I e deficiência na piruvato desidrogenase, entre outras<sup>(10)</sup> (Tabela VI). Para um possível sucesso da terapia da DC, é necessário que um conjunto de fatores se correlacionem entre si, como a motivação do doente, o apoio da família, uma equipa especializada bem organizada e que o sistema ou seguro de saúde seja cómodo<sup>(1)</sup>. Uma das características mais relevantes neste processo para que o tratamento ocorra com sucesso é a adesão do doente à DC, assim o doente encontra-se mais propenso a ter sucesso neste tratamento e a tolerar a DC, mesmo que a DC seja difícil<sup>(1)</sup>.

De acordo com a ILAE e a OMS, muitos dos doentes que sofrem de epilepsia, não tem acesso a tratamentos farmacológicos com antiepilépticos disponíveis no país de origem, incluindo residentes na Europa e nos Estados Unidos da América. Por esse motivo, a DC é potencialmente vantajosa em relação aos fármacos antiepilépticos, pois teoricamente encontra-se disponível em todo o mundo e a custos mais baixos que os fármacos antiepilépticos de nova geração<sup>(5)</sup>.

Um dos grandes problemas da DC, é que está contraindicada em indivíduos com distúrbios no transporte de ácidos gordos, entre outros<sup>(10)</sup> (Tabela V). Outro problema que se aborda no tratamento não farmacológico da DC, é a tolerabilidade do doente, a palatabilidade e a gestão dos elementos (doente, família, equipa médica e o sistema de saúde) que vão fazer parte do processo, pois, a motivação desses elementos podem ser colocados à prova, por este processo ser muito exigente, podendo levar à interrupção do tratamento<sup>(1)</sup>.

A família do doente deve ser um elemento ativo e essencial, para que o doente atinja os objetivos e metas delineadas pela equipa médica, mas nem sempre isso é alcançado. Pode estar associado à falta de conhecimento da família do doente, como à falta de apoio, falta de acesso a alimentos adequados ou até mesmo à falta de recursos monetários. Outro obstáculo à DC é a falta de apoios das autoridades competentes, pois a dieta tem custos elevados e em alguns países ainda não existe reembolso<sup>(1)</sup>.

Na Europa, a opinião da comunidade médica em relação à DC é bastante favorável, no entanto ocorreram complicações na adaptação inicial da dieta normal do doente à DC, como é o caso dos países que praticam a dieta mediterrânea (Portugal e Espanha). Nos países nórdicos, atribuíram um papel fundamental dos médicos gastroenterologistas na aplicação do tratamento não farmacológico da DC<sup>(5)</sup>.

## **6. Conclusão**

A DC é um tratamento não farmacológico comprovado, seguro e eficaz para o tratamento da epilepsia, principalmente em crianças, mas só deve ser implementada após uma seleção criteriosa do doente, para prevenir qualquer efeito adverso.

A partir desta revisão, conseguimos perceber que há uma ligação terapêutica entre o metabolismo e a atividade neuronal, revelando mecanismos fundamentais do cérebro epilético. A partir da prática da DC, observou-se uma mudança na produção de energia, um aumento da função mitocondrial, e um aumento da inibição e redução da probabilidade de ocorrer excitabilidade neuronal. Contudo, ainda não foi encontrado um mecanismo de ação próprio para a DC, pois, com todos os estudos clínicos observados, chegou-se à conclusão de que, a DC tem um conjunto de mecanismos que se complementam ao longo da sua ação.

Dito isto, a DC demonstra ser uma opção vantajosa para a epilepsia refratária, pois a DC provoca, uma alteração nos processos metabólicos de forma a manter uma homeostase energética, melhorando o funcionamento do cérebro, de forma a não provocar convulsões.

## Bibliografia

1. ZARNOWSKA, Iwona Maria - Therapeutic use of the ketogenic diet in refractory epilepsy: What we know and what still needs to be learned. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:9 (2020) 1–23.
2. RHO, Jong M. - How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? **Neuroscience Letters**. ISSN 18727972. 637:2017) 4–10.
3. POSSOMATO-VIEIRA, JOSÉ S. AND KHALIL, Raouf A. Khalil - New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. **Physiology & behavior**. 176:12 (2016) 139–148.
4. ALBERTI, MARÍA J., AGUSTINHO ARIELA, ARGUMEDO, LAURA, ARMENO, MARISA, BLANCO, VIRGINIA, BOUQUET, CECILIA, CABRERA; ANALÍA, CARABALLO, ROBERTO, CARAMUTA, LUCIANA, CRESTA, ARACELI, S. DE GRANDIS, ELIZABETH, G. DE MARTINI, MARTHA, DIEZ, CECILIA, DLUGOSZEWSKI, CORINA, ESCOBAL, NIDIA, FERRERO, HILARIO, GALICCHIO, SANTIAGO, GAMBARINI VICTORIA, GAMBONI, BEATRIZ, GUISANDE, SI, Luis. - Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. **Archivos Argentinos de Pediatría**. ISSN 03250075. 114:1 (2016) 56–63.
5. KOSSOFF, Eric H.; MCGROGAN, Jane R. - Worldwide use of the ketogenic diet. **Epilepsia**. ISSN 00139580. 46:2 (2005) 280–289.
6. FISHER, ROBERT S., ACEVEDO, Carlos *et al.* - ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**. ISSN 15281167. 55:4 (2014) 475–482.
7. FISHER, ROBERT S., CROSS, J. Helen *et al.* - Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. **Epilepsia**. ISSN 15281167. 58:4 (2017) 531–542.
8. UŁAMEK-KOZIOŁ, MARZENA, CZUCZWAR, STANISŁAW J., PLUTA, Ryszard; JANUSZEWSKI, Sławomir - Ketogenic diet and epilepsy. **Nutrients**. ISSN 20726643. 11:10 (2019) 1–13.
9. PASSOS, Gustavo - History and Evolution of Epilepsy Surgery. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery**. ISSN 0103-5355. 39:01 (2020) 027–032.
10. VERROTTI, ALBERTO, IAPADRE, Giulia; PISANO, SIMONE, COPPOLA, Giangennaro - Ketogenic diet and childhood neurological disorders other than epilepsy: an overview. **Expert Review of Neurotherapeutics**. ISSN 17448360. 17:5 (2017) 461–473.

11. MASINO, SUSAN A., RHO, Jong M. - Metabolism and epilepsy: Ketogenic diets as a homeostatic link. **Brain Research**. ISSN 18726240. 1703:2019) 26–30.
12. ZHANG, YIFAN, XU, JINGWEI, ZHANG, KUN, YANG, WEI, LI, Bingjin - The Anticonvulsant Effects of Ketogenic Diet on Epileptic Seizures and Potential Mechanisms. **Current Neuropharmacology**. ISSN 1570159X. 16:1 (2017) 66–70.
13. CLANTON, RYAN M., WU, GUOYAO, AKABANI, GAMAL, ARAMAYO, Rodolfo - Control of seizures by ketogenic diet-induced modulation of metabolic pathways. **Amino Acids**. ISSN 14382199. 49:1 (2017) 1–20.
14. FISHER, ROBERT S., CROSS, J. HELEN, D'SOUZA, CAROL, FRENCH, JACQUELINE A., HAUT, SHERYL R., HIGURASHI, NORIMICHI, HIRSCH, EDOUARD, JANSEN, FLOOR E., LAGAE, LIEVEN, MOSHÉ, SOLOMON L., PELTOLA, JUKKA, ROULET PEREZ, ELIANE, SCHEFFER, Ingrid E.; SCHULZE-BONHAGE, ANDREAS, SOMERVILLE, ERNEST, SPERLING, Michael; YACUBIAN, ELZA MÁRCIA, ZUBERI, Sameer M. - Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. **Epilepsia**. ISSN 15281167. 58:4 (2017) 531–542.
15. FISHER, ROBERT, S. ACEVEDO, Carlos *et al.* - ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**. ISSN 15281167. 55:4 (2014) 475–482.
16. BRIGO, FRANCESCO, IGWE, Stanley C. *et al.* - Postictal serum creatine kinase for the differential diagnosis of epileptic seizures and psychogenic non-epileptic seizures: a systematic review. **Journal of Neurology**. ISSN 14321459. 262:2 (2015) 251–257.
17. RAHIM, FAKHER, AZIZIMALAMIRI, Reza; SAYYAH, MEHDI, MALAYERI, Alireza - Experimental Therapeutic Strategies in Epilepsies Using Anti-Seizure Medications. 2021).
18. DAFOTAKIS, M., HECKELMANN, J., ZECHBAUER, S., LITMATHE, J., BROKMANN, J., WILLMES, K., SURGES, R., MATZ, O. - Laboratory diagnostics in transient loss of consciousness: Serum lactate compared to serum creatine kinase as diagnostic indicator for generalized tonic-clonic seizures. **Nervenarzt**. ISSN 14330407. 89:8 (2018) 922–927.
19. **Epilepsia** - [Consult. 10 mai. 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
20. YACUBIAN, ELZA MÁRCIA; CONTRERAS-CAICEDO, GUILCA; RÍOS-POHL, Loreto - Tratamento Medicamentoso das Epilepsias. **Leitura Médica Ltda**. 2014) 75–143.
21. HYEYUN KIMA, DONG WOOK KIM, SOON-TAE LEE, JUNG-ICK BYUN, DONG-JONG

- GEUN SEOE, YOUNG JOO NOF KYUNG WOOK KANGG DAEYOUNG KIMH, KEUN TAE KIMI YONG WON CHOI, Kwang Ik Yangj On Behalf Of The Drug Committee Of Korean Epilepsy Society - Antiepileptic Drug Selection According to Seizure Type in Adult Patients with Epilepsy. (2020).
22. DWIVEDI, REKHA, RAMANUJAM, BHARGAVI, CHANDRA, P. SARAT, SAPRA, SAVITA, GULATI, SHEFFALI, KALAIVANI, MANI, GARG, AJAY, BAL, Chandra S. *et al.* - Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 377:17 (2017) 1639–1647.
  23. WEST, SIOBHAN, NOLAN, Sarah J.; NEWTON, Richard - Surgery for epilepsy: A systematic review of current evidence. **Epileptic Disorders**. ISSN 19506945. 18:2 (2016) 113–121.
  24. ROJO, P., CAICOYA, A. G., MARTÍN, LOECHES, M., SOLA, R. G., POZO, M. A. - Localization of the epileptogenic zone by analysis of electroencephalographic dipole. **Revista de Neurologia**. ISSN 02100010. 32:4 (2001) 315–320.
  25. BARRETO GOMES, Rebeca Isabel - Prognóstico cirúrgico em epilepsia. [s.d.].
  26. SIANG YONG TANI , MD, JD, ANGELA YIP2, MS - António Egas Moniz (1874–1955): Lobotomy pioneer and Nobel laureate. [s.d.].
  27. SAMPAIO, Letícia Pereira De Brito - Ketogenic diet for epilepsy treatment. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. ISSN 16784227. 74:10 (2016) 842–848.
  28. HÖHN, SOPHIE, DOZIÈRES-PUYRAVEL, BLANDINE, AUVIN, Stéphane - Brief Communication History of dietary treatment: Guelpa & Marie first report of intermittent fasting for epilepsy in 1911. (2019).
  29. HÖHN, SOPHIE, DOZIÈRES-PUYRAVEL, BLANDINE, AUVIN, Stéphane - History of dietary treatment: Guelpa & Marie first report of intermittent fasting for epilepsy in 1911. **Epilepsy and Behavior**. ISSN 15255069. 94:2019) 277–280.
  30. KOPPEL, SCOTT J., SWERDLOW, Russell H. - Neuroketotherapeutics: A modern review of a century-old therapy. **Neurochemistry International**. ISSN 18729754. 117:2018) 114–125.
  31. LUAT, AIMEE F., COYLE, LEIGH, KAMAT, Deepak - The ketogenic diet: A practical guide for pediatricians. **Pediatric Annals**. ISSN 19382359. 45:12 (2016) e446–e450.
  32. FEI, Y.; SHI, R.; WU, Song Z. - Metabolic Control of Epilepsy: A Promising Therapeutic Target for Epilepsy. **Frontiers in Neurology | www.frontiersin.org**. 11:2020)

592514.

33. WELLS, JANA, SWAMINATHAN, Arun; PASEKA, JENNA, HANSON, Corrine - Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy—a review. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:6 (2020) 1–19.
34. MASINO, S. A. *et al.* - **Adenosine, Ketogenic Diet and Epilepsy: The Emerging Therapeutic Relationship Between Metabolism and Brain Activity**
35. ARMIJO, JUAN A., VALDIZÁN, E. M., DE LAS CUEVAS, I., CUADRADO, A. - Advances in the physiopathology of epileptogenesis: Molecular aspects. **Revista de Neurología**. 34:5 (2002) 409–429.
36. YOUNGSON, Neil A.; MORRIS, Margaret J.; BALLARD, Bill - The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. **Seizure**. ISSN 15322688. 52:2017) 15–19.
37. ARMENO, MARISA, ARAUJO, Cecilia; SOTOMONTESANO, BETIANA, CARABALLO, Roberto Horacio - Actualización sobre los efectos adversos durante la terapia con dieta cetogénica en la epilepsia refractaria pediátrica. **Revista de Neurología**. ISSN 0210-0010. 66:06 (2018) 193.