

Dieta Cetogénica na Epilepsia

Rui Filipe Monteiro Alves da Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Professor Doutor Francisco José Alvarez Pérez

fevereiro de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Rui Filipe Monteiro Alves da Costa, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41329 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã, 07/01/2024

Assinado por: RUI FILIPE MONTEIRO ALVES DA
COSTA
Num. de Identificação: 30150395
Data: 2024.01.07 13:53:34+00'00'



(Rui Filipe Monteiro Alves da Costa)

Dedicatória

À minha mãe e à minha irmã, que são o pilar da nossa família e que
contribuíram muito para aquilo que sou.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco José Alvarez Pérez, pelo apoio na orientação da tese, pela paciência e pela disponibilidade bem como pelas suas sugestões.

À minha mãe, Fátima, pela força emocional e pela minha fonte de apoio, um forte exemplo enquanto ser humano.

À minha irmã, Raquel, que como Pediatra e como irmã bastante próxima sempre esteve pronta para me guiar, acreditando sempre na minha capacidade de alcançar os meus objetivos.

À minha família materna pelo exemplo de pessoas que são, inspirando-me diariamente.

Aos meus amigos, pelo apoio e pelo carinho, apoiando-me nas conquistas e nos momentos menos vitoriosos.

A todos os meus colegas da Faculdade, pela sua preciosa ajuda e atenção como fio condutor nesta caminhada.

A todos, muito obrigada.

Resumo

Introdução: A epilepsia é uma doença cerebral grave, afetando cerca de 50 a 70 milhões de pessoas em todo o mundo. Trata-se de uma desregulação na atividade elétrica do cérebro, podendo resultar em crises recorrentes e numa alteração do comportamento. Apesar dos anticonvulsivantes serem a primeira linha do tratamento clássico da epilepsia, cerca de 20-40% dos pacientes não respondem aos mesmos, surgindo o conceito de epilepsia refratária. Deste modo, uma das opções de tratamento que tem sido proposta cursa com a dieta cetogénica. Assim, avaliar a sua eficácia, a sua segurança, bem como os seus efeitos adversos têm sido os principais objetivos dos estudos efetuados.

Objetivo: Estudar a eficácia da dieta cetogénica assim como a sua segurança e os seus efeitos adversos no tratamento da epilepsia. Compreender os mecanismos de cada tipo de terapêutica dietética, a sua influência ao nível do microbioma intestinal e no controlo de síndromes epiléticas raras.

Método: Pesquisa e análise da literatura científica disponível nos últimos 5 anos (2018-2023) na plataforma *PubMed* escrita em inglês, espanhol e português.

Desenvolvimento: A incidência da epilepsia refratária tem vindo a aumentar, pelo que este tema tem sido alvo de estudos com o objetivo de encontrar o método dietético mais eficaz e seguro no tratamento da mesma. A dieta cetogénica baseia-se num consumo de elevada quantidade de gordura e numa baixa quantidade de hidratos de carbono. Deste modo, criaram-se 4 tipos de dietas em resposta à palatabilidade e à restrição calórica: a dieta cetogénica clássica, a dieta de Atkins modificada, o tratamento de baixo índice glicémico e a dieta cetogénica de triglicerídeos de cadeia média. Estudos têm relatado a influência da dieta cetogénica no microbioma intestinal, aumentando as bactérias protetoras e diminuindo as patogénicas; no entanto, a relação entre disbiose intestinal e a epileptogénese ainda se encontra em estudo. Efeitos adversos gastrointestinais e cardiovasculares têm sido apontados como motivos para menor adesão desta estratégia terapêutica por parte dos pacientes. No entanto, a dieta cetogénica tem melhorado o prognóstico das síndromes epiléticas raras, nomeadamente no estado de mal epilético, através da redução de crises convulsivas e consequente melhoria na qualidade de vida do paciente.

Conclusão: A dieta cetogénica apresenta uma considerável eficácia na redução de convulsões, nomeadamente nas síndromes epiléticas raras. Estudos remetem para mais de metade dos pacientes sob terapêutica com dieta cetogénica apresentarem redução superior a 50% na frequência das crises convulsivas. Relativamente à eficácia não foi encontrada superioridade em nenhum dos 4 tipos de dieta cetogénica. No entanto, esta

temática continuará a ser objeto de estudo, em virtude da ausência de amostras significativas e de estudos atualizados regularmente.

Palavras-chave

Dieta Cetogénica, Epilepsia, Restrição calórica, Corpos cetónicos, Nutrição

Abstract

Introduction: Epilepsy is a serious cerebral disease, and it affects around 50 to 70 million of people around the world. It is a deregulation on the electrical activity of the brain, resulting in recurrent crisis and in behaviour disorders. Despite the fact that the anticonvulsants are the first line of classic treatment of epilepsy, almost 20-40% of the patients do not respond to them, because of this the concept of refractory epilepsy emerged. This way, one of the options of treatment that has been proposed for the refractory epilepsy is the ketogenic diet. One of the main objectives of the studies is to evaluate the efficacy, security as well as its adverse effects.

Objectives: To study the efficacy of the ketogenic diet as well as the security and the adverse effects in the treatment of epilepsy. Also, to understand the mechanisms of each type of dietetic therapy, as well as its influence on the gut microbiome and in the control of the rare epileptic syndromes.

Method: To research and analyse the scientific literature available in the last 5 years (2018-2023) in the *Pubmed* platform written in English, Spanish and Portuguese.

Discussion: The incidence of refractory epilepsy has been increasing; therefore, this theme has been the target of different studies, with the objective of finding the most effective and secure dietetic method in the treatment of this type of epilepsy. The ketogenic diet is based on the consumption of a high quantity of fat and a low quantity of carbohydrates. Four types of diet have been suggested in response to the palatability and to the caloric restriction: the classic ketogenic diet, the modified Atkins diet, the low glycemic index treatment and the medium chain triglyceride ketogenic diet. Studies have been reporting the influence of the ketogenic diet on the gut microbiome, increasing the protective bacteria and decreasing the pathogenic ones. However, the relation between the intestinal dysbiosis and the epileptogenesis continues to be studied. Gastrointestinal and cardiovascular adverse effects have been pointed as a reason for a low adherence of this therapeutic strategy by the patients. However, the ketogenic diet has improved the prognosis of the rare epileptic syndromes, like the status epilepticus, by the reduction of the seizures and the consequent improvement of the quality of life of the patients.

Conclusion: The ketogenic diet presents a reasonable efficacy on the reduction of the seizures, namely in the rare epileptic syndromes. Studies have revealed that more than a half of the patients using the ketogenic diet present a reduction higher than 50% on the frequency of the seizures. According to the efficacy it was not found superiority in any of the 4 types of ketogenic diet. However, this theme is yet one of the objects of study in the future because of the absence of significative samples and up to date studies.

Keywords

Ketogenic Diet, Epilepsy, Caloric Restriction, Ketone bodies, Nutrition

Índice

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Abstract.....	xi
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
1. Introdução.....	1
2. Métodos	3
3. Epilepsia	4
3.1 Definição	4
3.2 Epidemiologia.....	4
3.3 Classificação.....	5
3.4 Etiologia e Patogénese	5
3.5 Manifestações clínicas	7
3.6 Diagnóstico.....	8
3.7 Tratamento	10
4. Epilepsia Refratária	12
5. Dieta Cetogénica	13
5.1 Introdução histórica à dieta cetogénica	13
5.2 Mecanismos bioquímicos da dieta cetogénica.....	14
5.3 Efeito anticonvulsivante da dieta cetogénica.....	16
5.4 O microbioma intestinal e a dieta cetogénica.....	17
5.5 Os quatro tipos de dieta cetogénica	20
5.6 Outros aspetos	28
5.7 Efeitos adversos	28
6. Aplicação da dieta cetogénica em síndromes epiléticas	32
6.1 Estado de mal epilético	32
6.2. Epilepsias de infância	35
7. Conclusão e perspetivas futuras	40
8. Bibliografia	42

Lista de Figuras

Figura 1 Mecanismos envolvidos no aumento de ácidos gordos e na formação de corpos cetónicos na dieta cetogénica	16
---	----

Lista de Tabelas

Tabela 1 Distribuição dos macronutrientes nos 4 tipos de dieta cetogénica	22
--	----

Lista de Acrónimos

16S rDNA	<i>16S ribossomal DNA</i>
5-HT	<i>5-Hydroxytryptamine Receptor</i>
acetil-CoA	acetilcoenzima A
ACH2	Ácido hidrocarboxílico 2
ACT	Ácido tricarboxílico
AGCC	Ácidos gordos de cadeia curta
ATP	adenosina trifosfato
CDD	<i>Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder-Related Epilepsy</i>
CDKL5	<i>Cyclin-dependent kinase-like 5</i>
CPT-1	carnitina palmitoiltransferase
DAM	Dieta de <i>Atkins</i> modificada
DC	Dieta cetogénica
DCC	Dieta cetogénica clássica
DCTCM	Dieta cetogénica de triglicerídeos de cadeia média
EEG	Eletroencefalograma
EME	Estado de mal epilético
EMER	Estado mal epilético refratário
EMESR	Estado mal epilético super-refratário
FADH ₂	Dinucleótido de Flavina e Adenina
FIRES	Síndrome epilética relacionado com a Infeção Febril

GABA	Ácido gama-aminobutírico
GLUT1	<i>Glucose transporter type 1</i>
GLUT1DS	<i>Glucose transporter Type 1 deficiency syndrome</i>
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>
LDL	<i>low-density lipoprotein</i>
LGI-1	<i>Anti-Leucine-Rich Glioma Inactivated-1</i>
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
NADH	Dinucleótido Nicotinamida Adenina
NLRP3	<i>Nucleotide-binding domain (NOD)-like receptor protein 3</i>
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
NORSE	Estado epilético refratário de início recente
SCN1A	<i>Sodium channel protein type 1 subunit alpha</i>
SLC2A1	<i>Solute Carrier Family 2 Member 1</i>
SLG	Síndrome de <i>Lennox-Gastaut</i>
SNC	Sistema nervoso central
TBIG	Tratamento de baixo índice glicémico
TCL	Triglicerídeos de cadeia longa
TCM	Triglicerídeos de cadeia média

1. Introdução

A epilepsia é um distúrbio da atividade neuronal do cérebro, cursando com crises convulsivas e afetando cerca de 70 milhões de pessoas no mundo.

O tratamento de primeira linha cursa com fármacos anticonvulsivantes num balanço entre o controlo dos eventos paroxísticos e os efeitos adversos da terapêutica com o objetivo de preservar a qualidade de vida do paciente.

Atualmente, mais de um terço dos pacientes não apresenta a sua sintomatologia controlada com a terapêutica farmacológica anticonvulsivante, necessitando de tratamentos alternativos como cirurgia ou estratégia dietética.⁽¹⁾

O uso de anticonvulsivantes apenas controla episódios críticos em menos de 70% dos casos e o tratamento cirúrgico está indicado num grupo selecionado de pacientes; assim, a dieta cetogénica (DC) revela-se uma opção apelativa no tratamento da epilepsia refratária.⁽²⁾

Desde o início do século XX, estudos têm comprovado que a terapêutica com DC está associada a uma redução significativa da frequência de crises convulsivas em crianças e adolescentes com epilepsia refratária.⁽³⁾ Na década de 90, inúmeros estudos foram realizados com o objetivo de provar a eficácia do tratamento da DC na epilepsia, tornando-se um desafio o estudo da trajetória dos mesmos assim como os marcos terapêuticos alcançados.⁽²⁾

Na abordagem à epilepsia refratária a anticonvulsivantes, alternativas terapêuticas como cirurgia ou estimulação do nervo vago podem não ser elegíveis, sendo a DC vista como forte potencial de tratamento anticonvulsivante. Esta medida terapêutica possui inúmeros efeitos ao nível epigenético, anti-inflamatório e até no âmbito do microbioma intestinal; no entanto, o seu mecanismo exato de atuação ainda se encontra como alvo de estudo.⁽¹⁾

A DC consiste num plano alimentar pobre em hidratos de carbono e rico em gordura, favorecendo mecanismos inibitórios de neurotransmissão, os quais são capazes de garantir a redução das crises convulsivas aumentando os corpos cetónicos em circulação.^{(2),(1)} Dentro das 4 dietas cetogénicas mais estudadas, a dieta cetogénica clássica (DCC) é composta maioritariamente por triglicerídeos de cadeia longa (TCL) enquanto a dieta cetogénica de triglicerídeos de cadeia média (DCTCM) é composta por triglicerídeos de cadeia média, permitindo uma absorção mais eficiente dos nutrientes e gera mais corpos cetónicos por quilocaloria de energia. As restantes DC são menos restritivas, nomeadamente a dieta de Atkins modificada (DAM) e o tratamento de baixo índice glicémico (TBIG), que é constituída por uma proporção igualitária de gorduras, hidratos de carbono e proteínas.⁽²⁾

Estudos relatam associação entre o microbioma intestinal, processos autoimunes e o desenvolvimento de distúrbios neurológicos, pelo que o interesse na investigação da DC como arma terapêutica tem vindo a aumentar. ⁽⁴⁾ A flora intestinal é influenciada pela dieta adotada, favorecendo a hipótese de eficácia da DC na alteração do microbioma intestinal, aumentando a proliferação de bactérias protetoras e diminuindo a quantidade de bactérias patogénicas. Deste modo, a evidência científica tem demonstrado uma redução significativa das convulsões na maior parte dos casos de epilepsia refratária. ⁽⁴⁾

Vários efeitos adversos têm sido apontados durante a adoção da DC, nomeadamente sintomas gastrointestinais, devido à sua baixa tolerabilidade e à complexidade do plano dietético. ^{(1),(3)} No entanto, a DC revela-se uma opção terapêutica segura no tratamento da epilepsia em virtude da ausência de efeitos neurotóxicos, sendo amplamente utilizada em síndromes raras como o estado mal epilético. ⁽¹⁾

Esta dissertação apresenta como principal objetivo a revisão da DC na epilepsia, nomeadamente epilepsia refratária, definindo cada tipo de dieta, explicitando os seus mecanismos de ação terapêuticos assim como a sua eficácia. Secundariamente, a avaliação do impacto da DC no prognóstico da doença como os efeitos secundários da dieta são relatados neste trabalho.

2. Métodos

A metodologia adotada para a realização desta dissertação baseia-se numa revisão bibliográfica minuciosa da informação mais atual existente sobre a DC na epilepsia na plataforma científica *PubMed*.

A pesquisa bibliográfica foi realizada com os critérios de seleção linguísticos inglês e espanhol e os critérios de seleção temporais datados dos últimos 5 anos.

Os termos-chave de pesquisa utilizados foram obtidos a partir do sistema *Medical Subject Headings* (MeSH) da *National Library of Medicine*, consistindo em (“*drug resistant epilepsy*” OR “*refractory epilepsy*”) AND “*ketogenic diet*”; “*epilepsy*” AND “*diagnosis*”; “*epilepsy*” AND “*clinical manifestations*”; “*epilepsy*” AND “*epidemiology*”; “*epilepsy*” AND “*treatment*”; “*epilepsy*” AND “*history*”.

3. Epilepsia

3.1 Definição

Epilepsia, segundo a *International League Against Epilepsy*, define-se como 2 episódios de convulsões espontâneas durante um período superior a 24 horas; 1 convulsão espontânea isolada se o risco de recorrência for elevado; ou perante o diagnóstico de um síndrome epilético. ⁽⁵⁾

A epilepsia é uma doença cerebral major comum que resulta de uma desregulação na atividade elétrica do cérebro dos pacientes, traduzindo-se em crises epiléticas recorrentes e/ou em alteração do comportamento. ⁽³⁾ As crises convulsivas habitualmente manifestam-se com episódios de movimentos involuntários de duração variável, podendo estar associados a incontinência de esfíncteres e, por vezes, perda da consciência. ⁽²⁾

Em cerca de metade dos casos, a epilepsia é de origem idiopática, ou seja, não tem uma causa conhecida; nos restantes casos, denomina-se epilepsia secundária, nomeadamente a traumatismo cranioencefálico, acidente vascular cerebral, malformação congénita ou tumor cerebral. ⁽²⁾

3.2 Epidemiologia

A nível mundial, a epilepsia afeta cerca de 50-70 milhões de pessoas, sendo diagnosticadas entre 2.4-4.6 milhões de pessoas em cada ano. A prevalência global atinge cerca de 4-12 pacientes por 1000 habitantes por ano. Os países de baixo e médio rendimentos são os que apresentam maior incidência de casos de epilepsia, cerca de 80-90% dos casos, em comparação com países de alto rendimento. ⁽²⁾ A incidência nos países de alto rendimento é cerca de 50 por 100 000 habitantes por ano, tendo uma distribuição bimodal, acarretando maior risco em crianças com menos de 1 ano de idade e pessoas com mais de 50 anos de idade. ⁽⁴⁾ Nas pessoas mais velhas, quanto maior a idade maior a incidência, com um crescimento exponencial a partir dos 70 anos. ^{(5),(6)} Em países de baixo rendimento, pelas condições sanitárias mais desfavorecidas, sistemas de saúde ineficientes e também um maior risco de lesões cerebrais traumáticas e de infeções, a incidência é de cerca de 80-100 por 100 000 habitantes por ano. No entanto, não existe uma causa definida para uma maior incidência de epilepsia nestes países. ^{(5),(6)}

Cerca de um terço dos pacientes apresenta epilepsia refratária aos anticonvulsivantes; no entanto, este valor encontra-se sobrestimado pela não adesão correta ao tratamento por parte do paciente, tratamento não adequado e diagnóstico incerto. ⁽⁵⁾

Economicamente, a epilepsia acarreta um custo de cerca de 15 mil milhões de euros para a Europa, constituindo um problema altamente dispendioso. A nível da saúde pública, a epilepsia leva a morte prematura, isolamento social e incapacidade do paciente, resultando numa elevada perda económica. Deste modo, a Organização Mundial da Saúde tem incentivado o desenvolvimento de planos de saúde capazes de garantir acesso abrangente aos cuidados de saúde por parte dos pacientes com epilepsia. ⁽²⁾

A epilepsia encontra-se associada a uma elevada taxa de mortalidade prematura. A nível internacional, o rácio de mortalidade é cerca de 1-2 por 100 000 habitantes por ano. A taxa de mortalidade é mais alta em homens do que em mulheres. As crianças apresentam taxas de mortalidade superiores pela elevada incidência de défices neurológicos. Pessoas com epilepsia apresentam maiores taxas de suicídio, cerca de 20% em comparação com a população saudável, sendo o risco superior em pessoas com epilepsia do lobo temporal. ⁽⁵⁾

A morte súbita inesperada na epilepsia (MSIE), tem sido relatada como uma das principais causas de morte associadas à epilepsia, com uma incidência de 1-2 casos por 1000 habitantes por ano, com maior prevalência entre os 20 e os 40 anos de idade. Os indivíduos com MSIE apresentam maior risco de convulsões noturnas, encontrando-se relacionada com o sono. ⁽⁵⁾

3.3 Classificação

A *International League Against Epilepsy* classifica a epilepsia em 3 conceitos: tipo de convulsão, tipo de epilepsia e síndrome. ⁽⁵⁾

Relativamente às causas de epilepsia, estas dividem-se em imunológica, infecciosa, metabólica, genética, estrutural e idiopática. ⁽⁵⁾

As convulsões são classificadas quanto ao seu início em generalizadas, focais e idiopáticas. ⁽⁵⁾ A crise de início focal subdivide-se em consciente ou com perda de consciência, motora e não motora. A crise de início generalizado e a idiopática dividem-se em motoras e não motoras. ⁽⁵⁾

3.4 Etiologia e Patogénese

A epilepsia baseia-se na ocorrência de episódios críticos espontâneos recorrentes no cérebro.

As principais causas para o desenvolvimento de epilepsia em crianças são as malformações do desenvolvimento cerebral. Nos idosos, as principais causas são as doenças cerebrovasculares. Tumores, infeções e traumatismos cranioencefálicos são causas comuns em qualquer idade. Regiões desfavorecidas e predispostas ao

desenvolvimento de condições parasitárias, como a oncocercose e a neurocisticercose, podem constituir fatores de risco ao desenvolvimento de epilepsia. ^{(5),(6)}

Quanto à patogénese, na epilepsia ocorre uma perda do equilíbrio entre a atividade excitatória e inibitória da rede neuronal, resultando numa perturbação do processamento neuronal e em distúrbios nos neurónios adjacentes. Esta desregulação da atividade neuronal pode ser afetada por vários fatores, como lesão cerebral traumática, febre, alterações do desenvolvimento cerebral, hipoxia, mutações genéticas, infeções perinatais e infeções do sistema nervoso central. Apresenta também uma forte predisposição genética. Estes fatores podem levar a condições de hiperexcitabilidade neuronal, afetando os canais iónicos e os neurotransmissores com conseqüente stress oxidativo e crises convulsivas, processos em que a DC pode intervir positivamente. ⁽³⁾

Nas epilepsias focais, os circuitos neuronais encontram-se afetados num só hemisfério, habitualmente na área neocortical ou na área límbica, enquanto nas epilepsias generalizadas as estruturas tálamo-corticais são atingidas bilateralmente. ^{(5),(6)}

O desequilíbrio na excitabilidade neuronal pode advir apenas de um aumento na inibição da rede neuronal, apresentando características pró-epilépticas, como ocorre nas crises de ausência.

Estudos recentes demonstraram que tanto os neurónios corticais como os axónios da substância branca e as células gliais encontram-se afetados na epilepsia. No entanto, não está completamente esclarecida a fisiopatologia desta doença. ^{(5),(6)}

A epileptogénese pode ser melhor compreendida através da fisiopatologia da esclerose mesial temporal. Nesta síndrome ocorre a reorganização sináptica, alterações na estrutura neuronal e na função glial com perda de neurónios inibitórios e excitatórios. Após uma lesão cerebral inicial, existe uma alteração na excitabilidade neuronal pela perda de células do hipocampo, seguida pela reorganização das redes sinápticas e pelo crescimento de axónios no espaço colateral. Devido às alterações epigenéticas induzidas por este efeito pró-epiléptico, ocorrem processos pró-inflamatórios como a libertação de interleucina 1 β bem como o acúmulo de proteínas neurodegenerativas como a β -amiloide, intensificando a inflamação e o risco de convulsões. Simultaneamente, verificam-se alterações na voltagem neuronal e nos canais iónicos, libertação de neurotransmissores e alterações nas cascatas de sinalização intracelular com o fator neurotrófico derivado do cérebro e a via do mTOR, resultando assim em crises convulsivas. ⁽⁵⁾

Estudos recentes concluíram que tanto a epilepsia focal como a generalizada pode envolver alterações genéticas na via do mTOR, assim como em canais controlados por voltagem ou por ligante. ⁽⁵⁾

Cerca de 5-10% das epilepsias são monogénicas familiares. A epilepsia de causa genética deve-se à contribuição de múltiplos genes, ocorrendo habitualmente alterações

em canais iónicos, proteínas sinápticas e reguladores transcricionais. Estas mutações podem ser recessivas, ligadas ao X ou mutações *de novo*.⁽⁵⁾ As causas de epilepsias genéticas generalizadas, como a epilepsia mioclónica juvenil, ainda não são totalmente compreendidas.⁽⁵⁾ Antecedente pessoal de traumatismo cranioencefálico associado a história familiar de epilepsia, estão associados a um maior risco de epilepsia focal adquirida. Deste modo, a genética pode atuar de duas formas no desenvolvimento de epilepsia, quer como causa primária em pacientes cuja genética pressupõe o desenvolvimento de epilepsia, quer como causa secundária a um insulto cerebral adquirido.^{(5),(6)}

3.5 Manifestações clínicas

Dependendo da zona cerebral afetada, as características da epilepsia podem variar quanto à sua manifestação clínica e intensidade. Os sintomas mais comuns encontrados numa crise convulsiva cursam com alterações do paladar, da audição e da linguagem, movimentos dos membros superiores e inferiores como discinesias, alteração da consciência ou confusão temporária, bem como alterações do humor.^{(5),(6)}

Por vezes, as crises convulsivas são precedidas por uma aura que pode ser qualquer sintoma pré-sindrómico como manifestações sensoriais, nomeadamente desconforto epigástrico ou parestesias. A maioria das crises dura cerca de 1-2 minutos.^{(5),(6)}

Após crises de início generalizado podem ocorrer estados pós-ictais, caracterizados por sintomatologia como confusão, cefaleia, sono e mialgias; no entanto, a maioria dos pacientes encontra-se neurologicamente estável entre as crises. Alguns estados convulsivos podem ser persistentes como o estado de mal epilético.^{(5),(6)}

3.5.1 Crises convulsivas de início focal

Nas crises convulsivas de início focal podem ocorrer preservação da consciência ou uma perda episódica da mesma, associada a sintomas sensitivos, motores e até psíquicos.

Habitualmente nas crises Jacksonianas, os sintomas motores atingem a mão e o membro superior correspondente. Noutras crises, a face pode ser atingida bem como o membro superior e inferior. Uma das formas de identificar este tipo de crise é observar a elevação do membro superior com a posterior rotação da cabeça em direção ao mesmo.^{(5),(6)}

3.5.2 Crises convulsivas de início generalizado

Neste tipo de crises convulsivas ocorre perda de consciência, podendo ser classificada em motora ou não motora.

As crises de ausência típicas envolvem a perda de consciência por 10-30 segundos, sem movimentos involuntários. Habitualmente, o paciente não apresenta memória para o sucedido e não ocorrem sintomas pós-ictais. ^{(5),(6)} Estas podem ser muito subtis como alterações do comportamento e do olhar bem como movimentos automáticos. As crises típicas de ausência em crianças são comuns e consistem na cessação abrupta de uma atividade que está a decorrer, podendo estar associada a tónus muscular axial e a subtil tremor palpebral. Porém, por vezes não é fácil o reconhecimento desta crise, mas o baixo desempenho escolar da criança pode ser uma pista. ^{(5),(6)}

As crises de ausência atípicas geralmente têm menor duração e podem ter movimentos automáticos e reflexivos. Estas podem estar associadas a atrasos no desenvolvimento ou a lesões no sistema nervoso, como na síndrome de *Lennox-Gastaut*. As crises de ausência mioclónicas podem apresentar elevação dos membros superiores com uma duração de 10-60 segundos. ^{(5),(6)}

As crises tónico-clónicas são dos tipos mais comuns de crises convulsivas. Estas podem ser de início generalizado ou tónico-clónicas focais que evoluem para bilaterais. As crises de início generalizado geralmente envolvem queda e perda de consciência, seguidas de movimentos tónicos e clónicos da cabeça, do tronco e dos membros. Nestas podem ocorrer sialorreia bem como incontinência de esfíncteres e as crises duram cerca de 1-2 minutos. As crises de início focal com evolução para bilateral podem ser crises epiléticas parciais complexas ou simples e posteriormente evoluírem para convulsões tónico-clónicas. ^{(5),(6)}

Relativamente às crises tónicas, estas geralmente ocorrem durante o sono, estando associadas à contração tónica dos músculos axiais e atingem a musculatura proximal dos membros. Assim, pode ocorrer rigidez cervical com uma duração de crises de 10-15 segundos. ^{(5),(6)}

3.6 Diagnóstico

Uma história clínica detalhada associada a um exame objetivo completo, integrando um exame neurológico minucioso, permite diagnosticar com fiabilidade a presença de uma convulsão. O relato por uma testemunha ocular do episódio crítico também auxilia no diagnóstico. Cada tipo de epilepsia apresenta as suas particularidades, sendo uma patologia polimórfica, e por isso é importante atender especificamente a cada sinal e sintoma que caracteriza os eventos paroxísticos. ⁽⁵⁾

Perante uma suspeita de crise convulsiva é importante realizar o diagnóstico diferencial com eventos paroxísticos não epiléticos, visto que causas psicogénicas e até funcionais podem simular sintomatologia semelhante à epilepsia. Perante um episódio de

perda de consciência é importante despistar outras causas de síncope, nomeadamente cardíacas. ^{(5),(6)}

Um eletroencefalograma (EEG) é uma excelente ferramenta auxiliar no diagnóstico de epilepsia, podendo demonstrar descargas epileptiformes interictais. No entanto, um EEG anormal por si só não diagnostica epilepsia. A requisição de um EEG com auxílio de vídeo associado a uma história clínica detalhada, permite um diagnóstico definitivo desta patologia. Assim, o EEG é um excelente auxiliar na avaliação do risco de recorrência de convulsões, na diferenciação entre epilepsia focal ou generalizada e no diagnóstico de um síndrome epilético. ⁽⁵⁾

3.6.1 Avaliação laboratorial

Perante o diagnóstico de epilepsia, acompanhado de sinais e sintomas de encefalite sem etiologia conhecida, é premente a requisição de um exame de anticorpos para despiste de epilepsia autoimune. ⁽⁶⁾

A epilepsia autoimune habitualmente cursa com sintomas subagudos, no entanto pode apresentar uma evolução insidiosa. Assim, um diagnóstico precoce de encefalite, como exemplo a encefalite ligada ao N-metil-D-aspartato (NMDA), pode melhorar o prognóstico através da implementação precoce de imunoterapia, uma vez que este tipo de encefalite não responde adequadamente ao tratamento anticonvulsivante. ⁽⁵⁾

Deste modo, estudos serológicos, análises de líquido cefalorraquidiano e despiste de patologia neoplásica são essenciais no diagnóstico diferencial de encefalites epiléticas de causa autoimune. ⁽⁵⁾

Estudos recentes têm relacionado a alteração de anticorpos neuronais com as encefalopatias epiléticas, sendo uma das principais causas a encefalite ligada a anticorpos direcionados à descarboxilase do ácido glutâmico. ⁽⁵⁾

Convulsões distónicas faciobraquiais são evidentes na encefalite de *Anti-Leucine-Rich Glioma Inactivated-1* (LGI-1). ⁽⁵⁾

Sinais e sintomas como discinesia, alterações da personalidade, declínio cognitivo, convulsões e achados de alterações mesiais temporais na ressonância magnética cerebral devem fazer pensar no diagnóstico de encefalite límbica. ⁽⁵⁾

3.6.2 Avaliação Imagiológica

A ressonância magnética cerebral é um dos exames de imagem privilegiados no estudo da epilepsia, uma vez que permite identificar lesões cerebrais relacionadas com a epilepsia focal resistente aos anticonvulsivantes em cerca de mais de 50% dos pacientes. A presença de lesões cerebrais na ressonância magnética cerebral incorre num maior risco de recorrência de convulsões, mesmo durante o tratamento com anticonvulsivantes. ⁽⁵⁾

Os exames de imagem devem seguir protocolos rigorosos e devem ser realizados por especialistas experientes, uma vez que determinadas lesões cerebrais, de que é exemplo a esclerose hipocampal, são difíceis de ser identificadas. ⁽⁵⁾

3.7 Tratamento

3.7.1 Anticonvulsivantes

A maioria dos pacientes com epilepsia encontra-se bem controlada com a terapêutica anticonvulsivante, sem episódios paroxísticos e sem efeitos secundários.

No entanto, alguns estudos relatam que apenas em 66% dos casos os anticonvulsivantes revelam-se efetivamente eficazes. Cada vez mais pacientes apresentam resistência a esta linha terapêutica e o isolamento social associado a estatuto socioeconómico mais baixo refletem-se num risco superior de epilepsia não controlada. ⁽⁵⁾

A escolha do fármaco anticonvulsivante deve ter em conta a idade e o sexo do paciente, as suas comorbilidades, o tipo de crises e/ou síndrome epilético, assim como a previsão da adesão do paciente à terapêutica pelos seus efeitos secundários e tolerabilidade. Em idosos é muito importante estudar a interação medicamentosa entre os vários fármacos utilizados e cuidados individualizados devem ser fornecidos em pacientes com historial de convulsões prolongadas ou repetidas, de modo a prevenir o estado de mal epilético. Neste caso, por exemplo, midazolam intranasal ou sublingual pode ser eficaz e seguro como primeira linha em casos de convulsão prolongada. ^{(3),(5),(6)} No caso de epilepsia focal, os fármacos moduladores de canais de sódio podem ser uma boa opção terapêutica.

O momento de introdução de um fármaco anticonvulsivante depende do número de crises e do tipo de crises. Habitualmente este inicia-se quando se verifica recorrência de crises convulsivas. No entanto, perante pacientes com um EEG anormal com afetação da atividade de vida diária, um défice neurológico ou uma malformação estrutural, a terapêutica deve ser iniciada o mais precocemente possível. Em pacientes com crises convulsivas únicas ou episódicas é preconizada uma abordagem *watchful waiting*. ^{(5),(6)}

A introdução de um fármaco anticonvulsivante deve ser realizada de uma forma lenta até ao controlo das crises convulsivas e até a dose máxima tolerada pelo paciente. Atingindo a dose máxima do fármaco sem controlo da sintomatologia, é recomendado o *switch* terapêutico com outro fármaco de primeira linha ou mesmo de segunda linha. Em pacientes de alto risco e crises muito frequentes pode ser necessário uma combinação de fármacos anticonvulsivantes. ^{(3),(5),(6)}

Idealmente, o tratamento da epilepsia é realizado em monoterapia, uma vez que o uso de dois anticonvulsivantes aumenta o risco de interações medicamentosas, toxicidade

e fraca adesão terapêutica por parte do paciente. Em caso de baixa tolerabilidade ou ausência no controlo de crises, o fármaco deve ser suspenso. Quando ocorre ausência de crises por um longo período, a terapêutica farmacológica pode ser retirada. ^{(5),(6)}

3.7.2 Cirurgia

A epilepsia focal resistente aos anticonvulsivantes é o exemplo mais comum de indicação para cirurgia cerebral ressetiva. Cerca de 50-80% destes pacientes apresentam regressão total dos episódios críticos com excelentes taxas de recuperação sem complicações. A intervenção cirúrgica permite aquisição de autonomia na atividade de vida diária e diminui o risco de morte prematura. ^{(3),(5),(6)}

A indicação para cirurgia cursa com a presença de uma epilepsia refratária a 2 anticonvulsivantes e é dependente da zona cerebral afetada, num balanço entre os riscos da cirurgia e os benefícios após a cirurgia. ^{(3),(5),(6)} Em casos de epilepsia de etiologia lesional, a cirurgia deve ser realizada precocemente. ⁽⁷⁾

3.7.2 Neuroestimulação

A neuroestimulação é uma das opções para pacientes com epilepsia refratária a anticonvulsivantes em que a cirurgia não é viável ou não apresentou eficácia.

Esta técnica consiste na aplicação de pulsos elétricos numa área cerebral específica, neutralizando o seu potencial de ação e, deste modo, interrompendo o mecanismo de convulsão. Se a neuroestimulação ocorrer durante uma crise convulsiva, o mecanismo é denominado *closed-loop*; se for realizado eletivamente fora de uma crise, é denominado *open-loop*. ⁽⁵⁾

A neuroestimulação profunda assim como a estimulação do nervo vago encontram-se associadas a uma redução superior a 50% das crises convulsivas, incluindo diminuição do risco de MSIE. ^{(3),(5),(6)}

4. Epilepsia Refratária

Segundo a *International League Against Epilepsy (ILAE)*, cerca de 20-40% dos pacientes não apresentam controlo da epilepsia com terapêutica anticonvulsivante. Esta condição clínica é denominada epilepsia refratária, constituindo um desafio na gestão da morbilidade da doença.

A etiologia da epilepsia refratária ainda não está completamente esclarecida; porém, estudos relatam a teoria alvo e a teoria do transportador como explicações prováveis. Na teoria do transportador ocorre uma sobreexpressão de transportadores dos medicamentos anticonvulsivantes e por isso uma diminuição na concentração intracelular desses medicamentos, atenuando-lhes o seu efeito. Na teoria-alvo, o *Sodium channel protein type 1 subunit alpha (SCN1A)*, responsável pela regulação da excitabilidade das células neuronais, sofre uma mutação, ocorrendo alteração da expressão desse canal e consequente aumento da excitabilidade neuronal, alteração no ciclo inibitório e diminuição do funcionamento de neurónios inibitórios. Deste modo, os alvos dos medicamentos anticonvulsivantes não são estimulados, ocorrendo convulsões. ⁽⁷⁾

O tipo de epilepsia refratária mais comum é a epilepsia do lobo temporal. Estudos descrevem que a cirurgia cerebral ressectiva é o tratamento mais indicado para este tipo de epilepsia. A remoção do corpo caloso pode ser realizada em casos de síndrome de West ou de Lennox-Gastaut. Outras opções terapêuticas cursam com estimulação cerebral profunda e a estimulação do nervo vago bem como a dieta cetogénica. ⁽⁷⁾

A cirurgia cerebral pode auxiliar na epilepsia focal refratária; no entanto, nem sempre se revela eficaz pela complexidade desta patologia. Assim, surgiram novas armas terapêuticas como a DC. ⁽⁸⁾

5. Dieta Cetogénica

A dieta cetogénica consiste numa dieta rica em gordura e pobre em hidratos de carbono, com o objetivo de atingir o estado de cetose e fornecer corpos cetónicos necessários para a produção de energia pelo cérebro. ⁽⁹⁾

A dieta cetogénica requer uma avaliação e preparação prévias do paciente e da sua família, de forma a definir as metas clínicas bem como os efeitos secundários que poderão surgir, o custo dos alimentos e o tempo necessário ao planeamento das refeições. ⁽⁹⁾

Estudos em idade pediátrica relatam a necessidade de implementação da dieta cetogénica por um período mínimo de 3 meses, no entanto são necessários 2 anos para esta se encontrar bem consolidada e demonstrar sucesso terapêutico. Deste modo, pelo risco aumentado de efeitos secundários e pelas alterações no metabolismo, é importante agendar avaliações clínicas e analíticas seriadas aos 1, 3, 6, 12, 18 e 24 meses após o início da dieta. Previamente à implementação deste tipo de dieta, está recomendada a realização de uma avaliação analítica com doseamento do lactato, análise de urina e realização de gasimetria, pela possibilidade da ocorrência de síndromes como a deficiência do piruvato carboxilase na epilepsia refratária. ^{(3),(9)}

5.1 Introdução histórica à dieta cetogénica

A primeira citação da utilização do jejum para tratar a epilepsia remonta a 500 anos antes de Cristo, encontrada em um dos livros de Hipócrates. Cinco séculos depois verifica-se uma nova referência desta na Bíblia. Mais tarde, em 1921, Dr. Rollin Turner Woodyatt verificou que pacientes sob jejum prolongado produziam corpos cetónicos como cetonas e beta-hidroxibutirato. No mesmo ano, Dr. Russell Wilder propôs o uso de uma dieta rica em gordura e pobre em hidratos de carbono em pacientes com epilepsia, de forma a evitar a desnutrição provocada pelo jejum prolongado. Seguidamente, Dr. Mynie Peterman estabeleceu a dieta cetogénica clássica. ^{(3),(9),(10)}

A descoberta de fármacos anticonvulsivantes mais eficazes no tratamento da epilepsia e de mais fácil adesão terapêutica por parte do paciente, como exemplo a fenitoína por volta de 1938, levou à perda de relevo da dieta cetogénica. Mais tarde, na década de 90, através de novos estudos e casos de epilepsia refratária em idade pediátrica controlados com terapia dietética cetogénica, esta voltou a ter relevo como hipótese terapêutica. ^{(3),(9),(11)}

Em 1994 foi criada a fundação *Charlie* com o objetivo de elucidar e auxiliar pacientes, pais de pacientes e profissionais de saúde acerca da dieta cetogénica. ^{(3),(9)}

5.2 Mecanismos bioquímicos da dieta cetogénica

O princípio da dieta cetogénica cursa com a restrição na ingestão de hidratos de carbono através de alimentos com baixa resposta glicémica. ⁽⁹⁾

O mecanismo de ação da dieta cetogénica ainda não é totalmente conhecido; no entanto, este tipo de dieta apresenta efeitos metabólicos no organismo semelhantes ao do jejum prolongado, em que a produção de energia ocorre a partir da fosforilação oxidativa, com a β -oxidação de ácidos gordos e a produção de cetonas. Na avaliação analítica no sangue e/ou na urina do paciente avalia-se a concentração do principal corpo cetónico, o beta-hidroxibutirato. Porém, ainda não está comprovada a relação entre níveis de beta-hidroxibutirato e a controlo da atividade convulsiva. ⁽³⁾

Na dieta cetogénica, o organismo entra em catabolismo, a concentração de glicose no sangue diminui e estabiliza, pelo que a insulina pós-prandial não é libertada. O organismo produz glicose endógena, através da gliconeogénese, predominantemente no fígado, tendo como substrato os aminoácidos de glutamina, alanina e glicerol assim como o ácido láctico. Desde modo, as reservas de glicogénio diminuem. A longo prazo, a dieta cetogénica leva à diminuição da razão insulina/glucagon e a gliconeogénese não é capaz de manter as necessidades metabólicas do organismo, pelo que os ácidos gordos livres provenientes do tecido adiposo e dos alimentos substituem a glicose como fonte principal de energia. ⁽⁹⁾

Deste modo, o cérebro utiliza os corpos cetónicos derivados da oxidação de ácidos gordos livres como principal fonte de energia, uma vez que a glicose não se encontra disponível. Assim, estes satisfazem cerca de 60% das necessidades energéticas do cérebro quando atingem concentrações de 2 a 4 milimol no sangue. ⁽⁹⁾

5.2.1 Formação de corpos cetónicos no jejum

A formação de corpos cetónicos ocorre, predominantemente, através da β -oxidação dos ácidos gordos no fígado originando a acetilcoenzima A (acetil-CoA) que intervém na produção de corpos cetónicos. Nos tecidos extra-hepáticos, estes sofrem a oxidação terminal. No jejum prolongado, a disponibilidade de hidratos de carbonos é limitada, pelo que o substrato disponível de energia é o ácido gordo livre. O beta-hidroxibutirato é o corpo cetónico mais utilizado pelos neurónios quando ocorre uma baixa concentração de glicose proveniente de hidratos de carbono no organismo. Deste modo, os corpos cetónicos estão presentes nas principais vias metabólicas, tais como na gliconeogénese, no ciclo do ácido tricarboxílico, na lipogénese, na biossíntese do colesterol e na β -oxidação dos ácidos gordos. ^{(3),(12)}

Na Figura 1 encontram-se esquematizados os mecanismos de formação dos corpos cetónicos na dieta cetogénica. ⁽¹³⁾

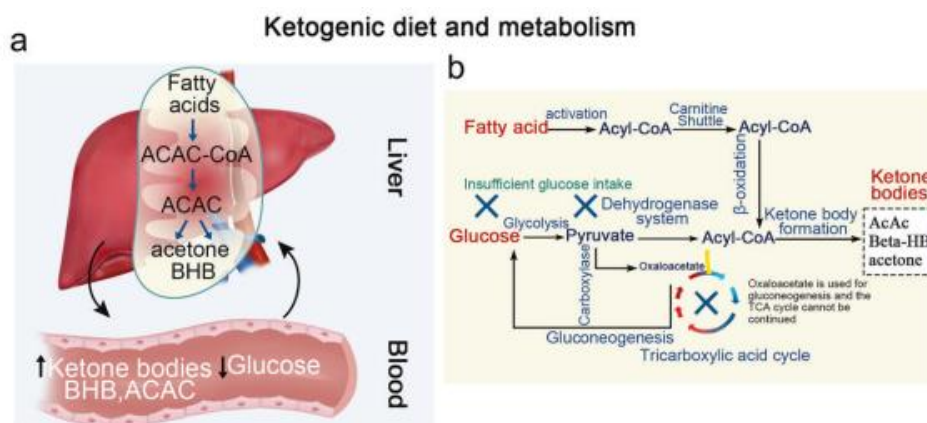


Figura 1 a) e b) Mecanismos envolvidos no aumento de ácidos gordos e na formação de corpos cetónicos na dieta cetogénica. Adaptado de ⁽¹³⁾.

Legenda: BHB - *beta-hydroxybutyrate*; ACAC - *acetoacetate*.

5.2.2 Formação de adenosina trifosfato no jejum

Perante os níveis baixos de insulina presentes na dieta cetogénica, as mitocôndrias do fígado aumentam a captação de ácidos gordos livres através da carnitina palmitoiltransferase (CPT-1) e esses ácidos gordos são decompostos pela beta-oxidação em acetil-CoA. Na dieta cetogénica existe uma elevada produção de acetil-CoA em virtude da elevada taxa de oxidação, pelo que a acetil-CoA gerada é desviada para a produção de corpos cetónicos através da cetogénese. Por cada 2 moléculas de acetil-CoA forma-se 1 acetoacetato, que pode ser degradado em acetona ou convertido em beta-hidroxibutirato. Estes corpos cetónicos (beta-hidroxibutirato e acetoacetato) são reconvertidos em acetil-CoA nas células neuronais, entrando no ciclo do ácido tricarboxílico. Por fim, o Dinucleótido Nicotinamida Adenina (NADH) e o Dinucleótido de Flavina e Adenina (FADH₂) gerados permitem a síntese de adenosina trifosfato (ATP) pela fosforilação oxidativa no cérebro. ^{(9), (14), (15)}

Estudos recentes têm vindo a comprovar uma elevada eficácia na aplicação da dieta cetogénica em idade pediátrica, por se revelar um mecanismo eficaz na obtenção da energia necessária às necessidades metabólicas no desenvolvimento inicial do cérebro. A epilepsia requer uma elevada quantidade de energia na reparação do tecido celular, pelo que os corpos cetónicos podem ser úteis em fornecer ambientes propícios a essa reparação. ⁽⁹⁾

5.3 Efeito anticonvulsivante da dieta cetogénica

Os principais mecanismos responsáveis pelo efeito anticonvulsivante da dieta cetogénica ainda são alvo de estudo, não se encontrando completamente esclarecidos. Deste modo, vários mecanismos foram propostos para explicar a forma como a dieta cetogénica atua na redução das convulsões, tal como exposto de seguida.

5.3.1 Mecanismos neuroprotetores e anti-inflamatórios da dieta cetogénica

A adoção de uma dieta cetogénica a longo prazo leva ao aumento das reservas energéticas sob a forma de fosfocreatina, um importante depósito de energia no músculo esquelético, assim como a um aumento da expressão dos genes relacionados com o metabolismo energético. Pela ação da dieta cetogénica na indução dos canais de potássio sensíveis ao ATP e na hiperpolarização da membrana neuronal ocorre um aumento do limiar convulsivo e da resistência ao stress metabólico. ⁽²⁾

Outro mecanismo estudado é a ativação dos canais de potássio de dois poros, pelo aumento dos ácidos gordos e dos corpos cetónicos, permitindo regular a excitabilidade neuronal e assim o seu papel anticonvulsivante. ⁽²⁾

A dieta cetogénica permite o aumento do ácido gama-aminobutírico (GABA) pela ativação da descarboxilase do ácido glutâmico, responsável pela sua sintetização, assim como pelo controlo da GABA transaminase, responsável pela sua destruição. O metabolismo derivado da dieta permite uma falha transitória na inibição da GABA transaminase, aumentando os níveis neuronais de GABA, que apresenta um papel importante na evicção de crises convulsivas. ^{(2),(9),(14)}

Estudos recentes têm demonstrado um aumento de Agmatina, um derivado do aminoácido arginina, no hipocampo, a qual é responsável pela inibição de vários recetores estimulantes do cérebro, como a histamina, atuando como um neurotransmissor inibitório protetor. Relativamente aos níveis de serotonina e dopamina, não existem estudos consistentes que comprovem uma relação entre os níveis destes e a implementação da dieta cetogénica. ⁽²⁾

Estudos recentes referem que ácidos gordos polinsaturados, aumentados na dieta cetogénica, podem estar associados a vias que regulam genes anti-inflamatórios e antioxidantes, os quais são essenciais na estabilização das sinapses e no controlo da hiperexcitabilidade neuronal. ⁽²⁾

A morte e o dano neuronal estão associados à apoptose e à excitotoxicidade, os quais ocorrem durante convulsões prolongadas e repetidas. A dieta cetogénica tem sido

apontada como responsável pela inibição de fatores apoptóticos, ao regular positivamente a calbindina, um neuroprotetor. ⁽²⁾

Por outro lado, a dieta cetogénica tem-se revelado um adjuvante na terapêutica com farmacoterapia anticonvulsivante, potenciando a sua ação, nomeadamente em associação com o valproato de sódio ou o fenobarbital. ⁽²⁾

5.3.2 Efeito dos corpos cetónicos na prevenção de convulsões

Um dos efeitos dos corpos cetónicos na redução do número de convulsões cursa com a reciclagem do glutamato.

No ciclo do ácido tricarbóxico (ACT) é usado o oxaloacetato, verificando-se um aumento de glutamato e de alfa-cetoglutarato e uma diminuição dos níveis de aspartato. Consequentemente, ocorre uma maior produção de energia e um aumento dos níveis de GABA. Com o aumento dos níveis de GABA, os recetores dos canais de cloro são estimulados, resultando numa maior quantidade de iões negativos. Estes iões induzem uma hiperpolarização da membrana dos neurónios, levando a uma inibição dos mecanismos de excitação neuronal. ^{(3),(9),(15)} Por outro lado, a presença de corpos cetónicos aumenta a produção de glutathione, um antioxidante com ação protetora das lesões causadas pelas espécies reativas de oxigénio. Assim, elevados níveis de glutathione e baixos níveis de espécies reativas de oxigénio poderão salvar as células neuronais e, deste modo, reduzir convulsões. ^{(3),(9),(15)}

Fisiologicamente, existe uma libertação de citocinas e quimiocinas como resposta a danos cerebrais o que pode alterar a rede neuronal tornando-a hiperexcitável e até levar à morte das células neuronais extra-hipocámpais. ^{(3),(9)}

Estudos recentes relatam que o β -hidroxibutirato atua na inibição de proteínas pertencentes ao inflamassoma NLRP3 (*nucleotide-binding domain-like receptor protein 3*), um complexo multiproteico intracelular que permite a ativação de enzimas da família cisteína-aspartato proteases, sendo uma estrutura essencial para a regulação da imunidade em condições fisiológicas e no reconhecimento de sinais de perigo a diferentes componentes. Assim, este intervém como neuroprotetor, ativando o recetor do ácido 2-hidrocarbóxico e uma via de monócitos e macrófagos. ^{(3),(9)}

5.4 O microbioma intestinal e a dieta cetogénica

Um dos mecanismos estudados com envolvimento na epilepsia refratária cursa com a disbiose intestinal. Num ensaio clínico randomizado com uma amostra de 49 pacientes com epilepsia refratária, 42 dos mesmo revelaram alteração da flora intestinal basal. Assim, a disbiose intestinal parece estar envolvida na epilepsia refratária e a dieta cetogénica tem sido proposta como uma possível solução. ^{(2),(4),(16)}

Um dos efeitos anticonvulsivantes da dieta cetogénica deve-se ao aumento das populações de bactérias *Akkermansia muciniphila* e *Parabacteroides*, assim como a estimulação da proliferação de *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*.^{(17),(18),(19),(20)} Um estudo realizado em ratos de laboratório por *Olson et. al.*, comprovou esse aumento de bactérias protetoras da flora intestinal.⁽²⁰⁾

A fibra alimentar é essencial como fonte de energia do microbioma intestinal e para a função bacteriana no intestino. As proteínas provenientes da dieta são fonte de azoto essencial para o crescimento de bactérias intestinais protetoras, bem como para a absorção de hidratos de carbono e de ácidos gordos de cadeia curta. No entanto, estudos controversos relatam que dietas ricas em proteínas estão associadas a aumento da taxa de cancro intestinal.^{(4),(21)}

Uma dieta rica em gordura, pelo seu elevado valor calórico, tem um papel importante na estrutura e no funcionamento da microbiota intestinal, como é o caso dos ácidos gordos ómega-3 que auxiliam no controlo ponderal e na redução de mecanismos inflamatórios a longo prazo.⁽⁴⁾

A atividades neuronal e imunológica do organismo podem ser influenciadas pelo microbioma intestinal. Após várias pesquisas em que se verificaram distúrbios neurológicos associados a alterações do microbioma intestinal surgiu o conceito eixo intestino-cérebro. Este é definido como uma interligação bidirecional entre o sistema nervoso central e o sistema nervoso entérico, em que as suas funções são influenciadas um pelo outro.^{(4),(22)}

A literatura científica tem demonstrado que a dieta cetogénica diminui os níveis de *actinobacterias* e *bifidobacterias* e aumenta as *proteobacterias*.^{(3),(4)} Num estudo de caso-controlo composto por uma amostra de 12 crianças com epilepsia refratária aos antiepiléticos foi aplicada um tipo de dieta cetogénica, verificando-se um aumento na bactéria *Escherichia coli* e uma relativa redução nas bactérias *Actinobacteria*, *Bifidobacteria*, *Eubacterium rectale* e *Dialister*.^{(2),(21)} Pela diminuição destas bactérias no intestino, ocorre uma inibição das células pro-inflamatórias T *helper* 17 e da interleucina-6, as quais se encontram aumentadas em pacientes com epilepsia. Outros estudos têm comprovado que o aumento de *Akkermansia muciniphila* e de *Lactobacillus* levam à formação de ácidos gordos de cadeia curta, tais como o butirato, o acetato e o propionato, os quais são fundamentais na manutenção do eixo intestino-cérebro.^{(21),(22),(23)} Meta-análises têm comprovado que a combinação de *Akkermansia muciniphila* com *Parabacteroides distasonis*, estimulados pela dieta cetogénica, têm efeitos anticonvulsivantes.^{(2),(22)}

Várias teorias explicam os mecanismos que relacionam a disbiose com a epilepsia.^{(22),(24)} Uma delas defende que a alteração no microbioma intestinal induz uma libertação

de neurotransmissores como o glutamato, o GABA e o 5-hidroxitriptamina, resultando em desequilíbrio na excitação neuronal. ^{(22),(23),(25)} Outra teoria refere que na presença de disbiose intestinal, os neurónios aferentes do sistema nervoso entérico não são estimulados e não induzem uma resposta anti-inflamatória, resultando num desequilíbrio eletrolítico. Na presença de desregulação na flora intestinal, a produção de ácidos gordos de cadeia curta encontra-se prejudicada, diminuído a sua ação anti-inflamatória e alterando a excitação neuronal. A disbiose intestinal encontra-se associada a uma alteração na permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo a entrada de mediadores pró-inflamatórios no sistema nervoso central. ^{(22),(23),(25)}

Os mecanismos envolvidos na eficácia da dieta cetogénica em pacientes com disbiose intestinal cursam com diminuição nos subconjuntos de aminoácidos cetogénicos gama-glutamil, os quais servem de substrato para a síntese do ácido gama-aminobutírico, resultando num aumento do neurotransmissor inibitório GABA em relação ao neurotransmissor excitatório, o glutamato, reduzindo assim os episódios convulsivos. ^{(22),(24),(25)}

Um estudo baseado na aplicação de um tipo de dieta cetogénica por um período de 6 meses numa amostra de 20 crianças com epilepsia refratária e usando *16S ribossomal DNA* para rastreamento da flora intestinal, demonstrou um aumento de *Bacteroidetes* e uma diminuição de *Firmicutes*. As bactérias do tipo *Rikenellaceas*, *Lachnospiraceas*, *Alistipesno*, *Clostridiales* e *Ruminococcaceas* também se encontraram aumentadas. Destes 20 pacientes, 5 apresentaram uma redução de 50 a 89% das crises convulsivas, 3 verificaram uma redução superior a 90% das crises e 2 ficaram livres de crises convulsivas. ^{(19),(26)}

Num estudo realizado por *Zhang et. al.*, envolvendo o acompanhamento de 20 pacientes com epilepsia refratária sob um tipo de dieta cetogénica por um período de 6 meses, verificou-se um aumento significativo de bactérias do género *Bacteriodes* e uma diminuição da frequência de convulsões em mais de 50%. ⁽²⁶⁾

Vários estudos aplicando a dieta cetogénica relataram diminuição no tipo de bactérias *Cronobacter* e aumento das bactérias *Prevotella*, *Bifidobacterium* e *Bacteroides*. Deste modo, verificou-se diminuição de bactérias patogénicas e aumento de bactérias protetoras, um efeito elevado na redução de convulsões em bebés com epilepsia refratária. ^{(4),(19)}

Estudos controversos têm demonstrado que bactérias protetoras podem consumir as fibras dietéticas e afetar a eficácia do tipo de dieta, sendo necessárias mais pesquisas para melhor compreender a influência da microbiota intestinal na epilepsia bem como as aplicações dietéticas no tratamento da mesma. ⁽⁴⁾

Populações de bactérias são alteradas por parte da dieta cetogénica, nomeadamente diminuição de bactérias *Bifidobacteria*, *Desulfovibrio*, *Turicibacter*, *Escherichia*, *Salmonella* e *Vibrio* e aumento de bactérias *Akkermansia muciniphila*, *Parabacteriodes*, *Lactobacillus*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidetes* e *Roseburia*.⁽¹³⁾

Concluindo, a alteração da composição da flora intestinal pela dieta cetogénica apresenta uma eficácia variável; no entanto, através da descoberta dos vários tipos de bactérias intestinais intervenientes poderão ser propostos tratamentos individualizados e biomarcadores da eficácia da terapêutica antiepilética.^{(2),(27)}

5.5 Os quatro tipos de dieta cetogénica

Uma dieta cetogénica é aplicada nos casos de epilepsia refratária, ou seja, quando os pacientes não apresentam controlo adequado da sua doença sob dois ou mais fármacos anticonvulsivantes em doses terapêuticas.^{(2),(17)}

A dieta cetogénica ou terapia dietética cetogénica consiste numa dieta que induz um estado metabólico de cetose com variação da sua composição. Trata-se dum modelo bioquímico que usa os corpos cetónicos como fonte de glicose para o cérebro. Os ácidos gordos são os substratos mais utilizados para produzir corpos cetónicos, nomeadamente o β -hidroxibutirato.^{(2),(15)}

Com o objetivo de alterar a composição clássica de dieta rica em gordura e pobre em hidratos de carbono da dieta cetogénica, melhorando a sua palatabilidade, mas mantendo os efeitos terapêuticos, foram criados mais 3 tipos de dietas cetogénicas. Assim, existem 4 tipos principais de dietas cetogénicas, a dieta cetogénica clássica (DCC), a dieta de Atkins modificada (DAM), a dieta cetogénica de triglicérideos de cadeia média (DCTCM) e o tratamento de baixo índice glicémico (TBIG). Estudos apontam que qualquer tipo de dieta cetogénica constituída por menos de 20% de hidratos de carbono da percentagem total de calorias da ingestão diária de um paciente contribui na redução de crises convulsivas.^{(3),(28)}

Esta dieta tem-se revelado um sucesso na melhoria da qualidade de vida dos pacientes pelo que se verifica um aumento do seu uso a nível global. A implementação de apoio social e educacional por parte da equipa de profissionais de saúde bem como da família do paciente são essenciais para garantir uma correta adesão à terapia dietética. Pela sua restritividade e pelos seus efeitos adversos, um controlo médico e dietético rigorosos são fundamentais neste tipo de dieta.^{(2),(28),(29)}

Estudos comparando a implementação de uma dieta cetogénica com jejum inicial e com jejum gradual relatam que não existe diferença significativa no controlo total de

convulsões; contudo, uma dieta cetogénica implementada com jejum gradual encontra-se associada a uma maior taxa de redução dos episódios convulsivos. ⁽²⁾

Tabela 1 Distribuição dos macronutrientes nos 4 tipos de dieta cetogénica. Adaptada de ⁽¹⁾

DC	Implementação clínica	Padrão da dieta	Ingestão calórica diária (em percentagem)		
			Gorduras	Hidratos de carbono	Proteínas
DCC	Internamento	Proporção 3:1/4:1	90	4	6
DCTCM tradicional	Internamento	60% do total de aporte calórico provém de TCM	70-75	15-18	10
DCTCM modificada	Internamento	30% do total de aporte calórico provém de TCM, 30% provém de TCL	70-75	15-18	10
DAM	Ambulatório	Proporção 1:1/2:1	60-65	5-10	30
TBIG	Ambulatório	40-60 g hidratos de carbono por dia. Restrito a hidratos de carbono de baixo índice glicémico.	60	10	30

Pesquisas de avaliação da qualidade de vida dos pacientes com epilepsia refratária descrevem que utilizadores de uma dieta cetogénica apresentam menor grau de ansiedade e maior produtividade em comparação com aqueles que não a adotam. ⁽²⁾

Um consenso científico de 2018 refere que a implementação de uma dieta cetogénica deve ser individualizada não só de acordo com a eficácia, mas também de acordo com a patologia do paciente, devendo ter em consideração a adoção de uma dieta mais palatável. ^{(17),(29)}

5.5.1 Dieta cetogénica clássica

Em 1921 foi proposta a primeira dieta cetogénica, a denominada dieta cetogénica clássica. Esta caracteriza-se pelo consumo de pequenas quantidades de triglicédeos de cadeia média e grandes quantidades de triglicédeos de cadeia longa, tendo uma proporção entre gorduras e hidratos de carbono de 3:1 e entre gorduras e proteínas de 4:1. Os triglicédeos de cadeia longa (TCL) são a principal fonte de energia e requerem

carnitina para o metabolismo hepático, contudo proporções mais baixas como 2:1 ou de 1:1 têm apresentado a mesma eficácia na redução de convulsões. ^{(9),(30)}

Inicialmente, a DCC era introduzida após um período de jejum de 2 a 3 dias ou até que ocorresse formação de corpos cetónicos. Atualmente, a DCC é implementada gradualmente durante 3 dias para obtenção de um estado de cetose, atingindo uma proporção de 3:1 a 4:1 ou até alcançar um mínimo de 80-160 milimol/L de β -hidroxibutirato. ^{(3),(30),(31)} Sendo esta considerada a mais restrita de todas as dietas, os alimentos e as bebidas devem ser pesados numa escala de gramas, podendo ocorrer uma restrição calórica e proteica. A ingestão diária de proteínas bem como as necessidades energéticas devem ser pré-estabelecidas, pois só assim será possível o cálculo de hidratos de carbono e gordura da dieta. Para que a proporção cetogénica seja semelhante em todas as refeições, as quantidades de macronutrientes têm de ser divididas de forma equitativa entre as refeições principais e os lanches. ^{(3),(9),(13),(31)}

O procedimento inicial para aplicação da DCC é realizado em internamento hospitalar, envolvendo uma restrição de líquidos para 60 a 75 mililitros por quilograma (mL/Kg), uma restrição proteica de 1 grama por quilograma de peso corporal e reduzindo o aporte calórico para 80-90% das necessidades metabólicas. A implementação da DCC em regime de internamento poderá ser útil para assegurar a vigilância dos pacientes e ensino dos cuidadores e para monitorização de alterações metabólicas dos pacientes. ^{(3),(9),(18)}

Os efeitos terapêuticos desta dieta no controlo de convulsões são atingidos entre dias a semanas; porém, a quantificação do nível sérico de corpos cetónicos não apresenta correlação com os efeitos terapêuticos da dieta. Os efeitos adversos mais comuns deste tipo de dieta são facilmente controláveis, pelo que a principal causa de baixa adesão desta terapia cursa com a sua restritividade. Atualmente, com o objetivo de contornar a restritividade da DCC e aumentar a sua adesão terapêutica por parte dos pacientes, esta dieta pode ser administrada em regime de ambulatório, sem necessidade de jejum inicial ou restrição hídrica, por um método de aplicação lenta com baixa proporção de nutrientes. ^{(3),(9),(18)}

Com a evolução da DC foram surgindo subtipos de DCC, tais como a dieta cetogénica mediterrânica e a dieta cetogénica carnívora. A DC mediterrânica baseia-se no aumento do consumo de ácidos gordos monoinsaturados e polinsaturados bem como da quantidade de antioxidantes, tendo como fonte de gordura o azeite virgem e como fonte de proteína o peixe. A DC carnívora consiste no aumento do consumo de ácidos gordos saturados e triglicéridos de cadeia média a longa, tendo por base apenas a ingestão de carne, ovos e peixe. Existem limitações quanto à eficácia destes subtipos de dieta

cetogénica, mas poderão constituir uma opção de tratamento para a epilepsia refratária no futuro. ⁽³⁾

5.5.1.1 Eficácia da dieta cetogénica clássica

Estudos recentes têm revelado que crianças sob DC por um período mínimo de 6 meses apresentam uma redução superior a 50% no número de episódios convulsivos. Meta-análises têm demonstrado que quanto maior o período sob DC, maior redução dos episódios convulsivos, tendo sido relatados casos de controlo total de convulsões. Porém, ainda existe controvérsia quanto à eficácia entre uma DCC usando uma proporção de 4:1 em relação a uma proporção de 2.5:1. ^{(3),(31),(32)}

Um ensaio clínico randomizado de 2020 comparando a eficácia da DCC na redução de convulsões em comparação com a DAM e com a TBIG, a mesma apresentou resultados ligeiramente superiores, apesar da inferioridade da DAM e da TBIG não ser conclusiva. Porém, a DCC encontrou-se associada a efeitos adversos graves como vômitos persistentes.⁽¹⁷⁾ As crianças que adotaram a DCC apresentaram menores episódios de comportamentos ansiosos e de distúrbios do humor. ⁽¹⁷⁾

Revisões têm comprovado que o uso da dieta cetogénica permite redução da dose de um fármaco anticonvulsivante ou até a sua suspensão, sendo que cerca de 50% dos pacientes beneficiaram com a redução da dose de pelo menos um medicamento anticonvulsivante. ⁽⁹⁾

Um estudo chileno publicado em 2020 com uma amostra de 33 pacientes demonstrou uma redução superior a 50% no número de convulsões em cerca de 29 pacientes sob DCC e 14 pacientes apresentaram uma redução entre 50-90% dos episódios convulsivos. Desses 33 pacientes, 2 pacientes em estado de mal epilético apresentaram melhoria significativa. Deste modo, em cerca de 82.8% dos casos verificou-se uma redução de convulsões em mais de 50%, sendo que a remissão completa foi atingida em 20% dos casos, em que estes pacientes apresentavam síndromes metabólicas conhecidas como boas respondedoras à DCC. ^{(33),(34)}

Um estudo prospetivo realizado em crianças com epilepsia refratária em que foi iniciada uma DCC numa proporção de 2:1, verificou-se uma redução superior a 50% dos episódios convulsivos aos 3, 6, 12 e 24 meses e ainda com mais de 3 anos de terapia nas respetivas percentagens de pacientes, 52%, 43%, 40%, 33% e 30%. ⁽³⁵⁾

5.5.2 Dieta cetogénica de triglicerídeos de cadeia média

Em 1971, o Dr. Huttenlocher da Universidade de Chicago propôs a criação de uma dieta alternativa à dieta cetogénica clássica, denominada dieta cetogénica de triglicerídeos

de cadeia média (DCTCM). Os triglicerídeos de cadeia média (TCM) são absorvidos de forma mais eficaz que os triglicerídeos de cadeia longa (TCL). ^{(3),(8),(9)}

A dieta cetogénica clássica apresenta como principal fonte de gordura os TCL enquanto a DCTCM tem por base os TCM, que compreendem cerca de 40% de ácido cáprico e 60% de ácido caprílico. Vários estudos têm vindo a demonstrar que o ácido cáprico permite a inibição seletiva dos recetores de ácido aminometilfosfónico, tendo um papel inibitório direto no controlo das convulsões. ^{(3),(9)}

Exemplos de alimentos ricos em TCM usados neste tipo de DC são o óleo de coco e óleo de palma. Estes produzem mais cetonas por quilocaloria de energia do que os TCL e não necessitam da carnitina para quebrar a fonte de gordura, sendo transportados diretamente do sistema digestivo para o fígado e levando à rápida produção de cetonas. Os TCM podem ser rapidamente oxidados pelo cérebro logo após atravessarem a barreira hematoencefálica, servindo como fonte de energia. ^{(3),(9)}

Neste tipo de DC poderá ocorrer maior ingestão de hidratos de carbono e proteínas visto que a totalidade de gordura necessária para a produção de energia é mais baixa, pois, os TCM induzem maiores níveis de cetose que os TCL, o que permite introduzir outros tipos de alimentos. Assim, esta dieta é mais palatável para crianças com poucas opções alimentares, uma vez que estudos revelam igual eficácia entre a DCC e a DCTCM. ^{(3),(9),(13)}

Quanto à estruturação da DCTCM, esta baseia-se no cálculo da percentagem total de energia diária que advém dos hidratos de carbono, proteínas, TCL e TCM, não se focando na proporção dos nutrientes. ⁽⁹⁾

Em virtude da DCTCM clássica apresentar efeitos secundários como diarreia, vómitos e dor abdominal, foi proposto um modelo modificado deste tipo de dieta que envolve 30% de energia advinda de TCM e outros 30% advinda de TCL. Contudo esta DCTCM modificada exige aplicação em ambiente hospitalar, podendo exigir um estado de jejum e uma restrição calórica importante. ⁽³⁾

5.5.2.1 Eficácia da dieta cetogénica de triglicerídeos de cadeia média

Poucos estudos recentes são encontrados acerca da eficácia da DCTCM. Uma revisão sistemática sobre a dieta cetogénica na epilepsia refratária não demonstrou diferença significativa na redução de convulsões entre a DCTCM e a dieta cetogénica clássica. Estudos recentes em idade pediátrica revelaram que crianças sob DCTCM apresentaram uma redução superior a 50% na recorrência de convulsões. ⁽³⁾ Contudo, os resultados são controversos visto que revisões clínicas relatam que a DCC é mais eficaz na redução de convulsões do que a DCTCM. ⁽³⁾

5.5.3 Dieta de *Atkins* modificada

Em 2003, no Hospital de *Johns Hopkins*, foi proposta a dieta de *Atkins* modificada (DAM), perante a eficácia na redução de convulsões sob uma dieta rica em proteínas e pobre em hidratos de carbono. Esta dieta não requer internamento para a sua implementação e permite uma maior flexibilidade na escolha de alimentos, tornando-se menos restritiva e mais palatável e apresentando uma melhor adesão por parte de adultos e até adolescentes. Na DAM é particularmente importante o aconselhamento por Nutrição para auxílio na contagem de hidratos de carbono, sendo possível uma versatilidade superior de alimentos na prescrição da dieta. ^{(3),(9),(23),(36)}

Em comparação com a DCC, a DAM apresenta várias vantagens, nomeadamente não necessita de internamento para a sua implementação, podendo ser realizada em ambulatório; não existe limitação na ingestão de proteínas nem restrição no aporte calórico, sendo este estimado sem necessidade de recorrer a pesagem de alimentos. ^{(3),(36)}

A DAM é constituída por proporções de 1:1 a 2:1, ou seja, 1 g de hidratos de carbono e proteínas por cada 1 g a 2 g de gordura. Assim, trata-se de uma dieta indicada para pacientes que não toleram a DCC a longo prazo, apesar da sua eficácia, pela sua restritividade. Também pode ser indicada em adultos e adolescentes que necessitam de uma intervenção terapêutica dietética rápida em ambulatório, sem recursos ou tempo para a aplicação de DCC. ^{(3),(9),(37)}

A aplicação da DAM inicia-se com a “fase de indução” em que se limita em gramas a quantidade de hidratos de carbono, sendo posteriormente mantida durante o período terapêutico. ⁽³⁾ Assim, inicia-se com 10 g de hidratos de carbono por dia com aumento mensal para 15 g por dia, até um máximo de 20 g a 30 g por dia, dependendo do estado convulsivo do paciente. Na DAM qualquer tipo de hidratos de carbono pode ser consumido independentemente do índice glicémico, contrariamente ao tratamento de baixo índice glicémico. A aplicação do nome “modificada” a esta dieta deve-se ao incentivo no consumo de gorduras. Esta dieta permite uma maior independência no consumo de alimentos pré-fabricados e na alimentação fora de casa, sendo necessário uma restrição calórica de cerca de 75% da ingestão diária recomendada, de modo que os níveis de cetose aumentem. Também é possível o consumo de alimentos ricos em gordura de modo a satisfazer o apetite, sendo recomendado o controlo do nível do acetoacetato semanalmente neste caso. ^{(3),(9),(31)}

5.5.3.1 Eficácia da dieta de *Atkins* modificada

Uma meta-análise comparando a DCC com proporção 4:1 e a DAM concluiu que a frequência média de crises convulsivas em crianças com menos de 2 anos foi mais baixa nas crianças sob DCC do que nas crianças sob DAM; no entanto, a DCC não apresentou

uma superioridade estatisticamente significativa. Comparando a eficácia entre a DCC e DAM a curto e a longo prazo verificou-se que aos 3 meses e aos 6 meses de terapêutica dietética, ambas as dietas apresentaram uma redução de episódios convulsivos superiores a 50%, não havendo diferença estatisticamente significativa entre ambas. Cerca de 60% dos participantes no estudo apresentaram redução das convulsões, sendo a eficácia semelhante para ambas as dietas. ⁽³⁾ Efeitos secundários associados à aplicação da DAM como alterações do peso e intolerância à dieta são apontados como as principais razões para abandono dessa dieta. Estudo também sublinha que a DAM e a DCC estão indicadas no tratamento da epilepsia refratária em detrimento de vários fármacos anticonvulsivantes pelos efeitos adversos a longo prazo dos mesmos. ⁽¹⁾ Outros estudos semelhantes revelaram que cerca de metade dos pacientes sob a DAM apresentaram uma redução de 90% das crises convulsivas. ^{(9), (36)}

Um ensaio clínico randomizado recente com grupo controlo e uma amostra de 243 pacientes, concluiu-se que 26.2% do grupo sob DAM apresentou uma redução superior a 50% das crises convulsivas aos 6 meses, enquanto o grupo controlo apresentou apenas 2.5%. A melhoria da qualidade de vida foi verificada em 52.1% dos pacientes com melhoria do comportamento de 65.6% no grupo sob a DAM. Os efeitos secundários foram escassos com descrição de 2 casos de diarreia e 1 caso de perda de peso. ⁽³⁸⁾ Outro ensaio clínico com uma amostra de 101 crianças com epilepsia refratária, 52.9% das crianças sob a DAM apresentaram uma redução superior a 50% nos episódios convulsivos às 12 semanas comparativamente com 22% de crianças sob o anticonvulsivante levetiracetam. Cerca de 41.1% dos casos tiveram como efeito adverso mais comum a obstipação, outros efeitos secundários raros foram a astenia e a irritabilidade. ⁽³⁷⁾ Um ensaio clínico randomizado de 2020 demonstrou que a DAM encontra-se associada a efeitos adversos graves, nomeadamente o desenvolvimento de escorbuto. ⁽¹⁷⁾ Um ensaio clínico de 2021 constituído por 45 crianças dos 2 aos 15 anos foram formados dois grupos aleatoriamente sob a DCC ou a DAM, sendo que 24 pacientes tiveram a DCC e 11 pacientes tiveram a DAM. Após 6 meses verificou-se uma redução superior a 50% em 45.5% das crianças usando a DAM e em 45.8% sob a DCC. Assim, conclui-se que a eficácia da DAM é semelhante à da DCC, contudo verificou-se vantagem da DAM por apresentar menos efeitos adversos e ser mais tolerável. ⁽³⁹⁾

5.5.4 Tratamento de baixo índice glicémico

Em 2002, em Boston, foi criada uma das dietas mais eficaz em controlar os níveis de glicose e insulina pós-prandial no sangue, denominada tratamento de baixo índice glicémico (TBIG). Esta dieta é menos restritiva que a DCC e mais “prescritiva” que a DAM. O TBIG requer o uso de 10% de hidratos de carbono do total de necessidade energética

diária, consoante os registos alimentares prévios. Trata-se de uma dieta geralmente estabelecida em ambulatório e apenas são permitidos alimentos ricos em hidratos de carbono com índice glicémico abaixo de 50. O índice glicémico é definido pelo aumento de glicose no sangue provocada pelos alimentos. Alimentos de baixo índice glicémico como carne, fruta e vegetais estão associados a menores picos de glicose e insulina no sangue. Neste tipo de dieta deverá ocorrer uma distribuição uniforme entre hidratos de carbono, gordura e proteínas, em que a gordura deverá representar cerca de 60% da carga energética diária e a proteína cerca de 30%. O TBIG permite a ingestão de 40 a 60 gramas de hidratos de carbono por dia, mas pressupõe alimentos com um índice glicémico abaixo de 50. Assim, trata-se de uma dieta mais rica em hidratos de carbono e menos em gordura com uma eficácia semelhante à DCC. É uma dieta mais palatável do que as anteriores e por isso com melhor adesão por parte do paciente, uma desvantagem cursa com a restritividade de alimentos. ^{(3),(8),(9)}

5.5.4.1 Eficácia do tratamento de baixo índice glicémico

Uma vez que o TBIG é uma dieta recente, existem poucos estudos acerca da sua eficácia na epilepsia refratária. Uma meta-análise recente registou uma redução superior a 50% das convulsões, a partir dos 3 meses de aplicação da dieta, não se verificando uma diferença significativa entre os diferentes tipos de crise. ⁽³⁾ Estudos recentes comparando a eficácia de 3 dietas cetogénicas demonstrou que o TBIG não apresenta menor eficácia que a DCC ou que a DAM. ⁽³⁾

Num ensaio clínico de 2020, com uma amostra de 214 crianças e comparando 3 tipos de dietas cetogénicas, verificou-se que todas apresentaram uma redução superior a 50% nos episódios convulsivos em 24 semanas, nomeadamente 59.3% no TBIG, 51.9% na DAM e 67.3% na DCC, ou seja, a eficácia é semelhante entre elas. Contudo, a dieta TBIG apresentou menos efeitos adversos (33.3% dos pacientes), com uma maior taxa de adesão à mesma (94.3% dos pacientes). A DCC e a DAM apresentam maior probabilidade de efeitos secundários graves e fatais, pelo que é importante avaliar cada tipo de dieta antes de ser iniciada em determinado paciente, pesando o benefício na redução de convulsões e o risco de efeitos adversos. ⁽¹⁷⁾

Um estudo recente composto por 60 crianças, comparando a eficácia do TBIG com a DAM, demonstrou uma redução superior de convulsões em crianças sob TBIG (73.3%) do que sob DAM (43.3%). O efeito adverso mais comum neste caso foi a astenia, atingindo 66.7% das crianças sob TBIG. ⁽⁴⁰⁾

5.6 Outros aspetos

5.6.1 Dietas modificadas e combinadas

As dietas modificadas são uma mistura de características das dietas cetogénicas estabelecidas com novos elementos. Estas têm como objetivo proporcionar uma melhor adesão terapêutica por parte dos pacientes, de acordo com as suas necessidades individuais, sendo considerado um método individualizado com equilíbrio entre a cetose e a palatabilidade. Os macronutrientes poderão ser ajustados numa escala de 3:1 a 1:1, consoante o nível de cetonas e a eficácia na redução de convulsões ao longo do tempo. Apesar de ser cada vez mais usadas em adultos, o seu nível de adesão a longo prazo tem sido baixo. ⁽⁹⁾

Estudos recentes têm proposto um tipo de dietas combinadas que envolvem elevada proporção de aminoácidos de cadeia ramificada, ácidos gordos polinsaturados, TCM e alimentos de baixo índice glicémico com propriedades que promovem a síntese de GABA, reduzindo o glutamato e a excitabilidade neuronal bem como favorecendo a cetose. No entanto, estes tipos de dietas ainda se encontram em fase de investigação, mas poderão ser promissoras na redução de efeitos adversos das dietas cetogénicas. ⁽⁹⁾

5.6.2 Dieta cetogénica em bebés

Antigamente, a DCC não era recomendada em bebés, pelo risco de uma nutrição desadequada num período crítico do neurodesenvolvimento. Enquanto nos adultos há uma vantagem clara no metabolismo dos corpos cetónicos para controlo da epilepsia refratária, nos recém-nascidos e lactentes é preciso precaução. ⁽³⁾

Alguns estudos referem que a DCC é aplicada com segurança e eficácia a partir das 6 semanas de vida. ⁽³⁾ Estes têm concluído que a eficácia deste tipo de dieta nos bebés pode dever-se à presença de uma elevada quantidade de enzimas capazes de metabolizar as cetonas bem como a produção de transportadores de ácido monocarboxílico, permitindo uma maior entrega de corpos cetónicos ao cérebro do bebé através da barreira hematoencefálica. ⁽³⁾

A DC na proporção 3:1 é a mais usada na prática clínica em bebés; no entanto, consensos clínicos recentes referem que estes pacientes deveriam iniciar com uma proporção de 1:1 e posteriormente ajustar consoante o nível de cetose e tolerância do bebé. ⁽³⁾

5.7 Efeitos adversos

Ensaio clínicos têm demonstrado uma elevada quantidade de efeitos adversos na aplicação da DC em crianças, levando ao seu abandono. Outra razão para a baixa adesão a

esta dieta cursa com a demora das intervenções bem como a sua complexidade. ⁽³⁾ A DCC tem sido apontada como a que apresenta um maior número de efeitos adversos, apesar dos 4 tipos de dietas apresentarem efeitos secundários. A restritividade de uma dieta tem implicado maior frequência e gravidade dos efeitos adversos. Num estudo comparando os efeitos adversos de 3 tipos de dietas cetogénicas, o TBIG apresentou menos efeitos adversos em comparação com a DCC e a DAM. ^{(2),(3)}

Porém, o uso prolongado da DC durante 2 anos esteve associado a elevadas taxas de segurança, com efeitos secundários leves. No entanto, problemas clínicos como atraso no crescimento, aterosclerose e osteoporose ainda devem ser alvo de um estudo pormenorizado. ⁽⁹⁾

5.7.1 Efeitos adversos no sistema gastrointestinal

Durante a aplicação de qualquer tipo de DC, o efeito secundário mais comum é ao nível do sistema gastrointestinal. Vários estudos retrospectivos relatam que o principal sintoma gastrointestinal é a obstipação e a sua incidência foi consideravelmente maior naqueles que usam a DCC. Na DCTCM os vómitos foram os efeitos secundários mais comuns. ⁽³⁾ Segundo um estudo clínico randomizado em crianças com epilepsia refratária sob DAM cerca de 41.1% apresentaram obstipação. ⁽³⁷⁾

A alteração nas proporções das dietas, a administração de fluídos intravenosos ou medicamentos para os vómitos poderão permitir o controlo deste tipo de sintomas. Para o tratamento da obstipação pode ser prescrito polietilenoglicol, usar um enema e aumentar a ingestão de fibras alimentares. ^{(3),(9)}

Uma das formas de evitar o abandono da dieta cetogénica cursa com ajustes dietéticos ou medicamentos como antieméticos para controlar os efeitos gastrointestinais. Contudo, se os sintomas persistirem e não se verificar eficácia da dieta, maior é o abandono por parte do paciente. ⁽³⁾

5.7.2 Efeitos adversos no sistema cardiovascular

O uso de dieta cetogénica com elevados níveis de gordura tem sido associado a um aumento no perfil lipídico. ^{(3),(9)} Estudos recentes demonstraram que o uso de dieta cetogénica leva a valores superiores de triglicéridos e de colesterol total, bem como valores de colesterol *high-density lipoprotein* (HDL) mais baixos e consequentemente um maior risco de aterosclerose. No entanto, este resultado não é estatisticamente significativo. ^{(3),(9)} Outros estudos demonstraram que a aplicação de dieta cetogénica a longo prazo levou a um aumento do colesterol total, enquanto o restante perfil lipídico se manteve normal. O método mais fidedigno na avaliação do risco de doença cardiovascular cursa com o doseamento das subfrações de colesterol, *high-density lipoprotein* (HDL) e

low-density lipoprotein (LDL), variando no seu tamanho e na densidade das partículas. ^{(3),(9)} Casos de dislipidemia podem ser controlados com o uso equilibrado de ácidos gordos polinsaturados bem como de ómega 3, assim como uma correta monitorização lipídica. ⁽³³⁾

Outro efeito cardiovascular preocupante da DC é o prolongamento do intervalo QT. O uso da dieta cetogénica tem sido associado à falta de magnésio resultando num maior risco de QT longo; no entanto, a suplementação com magnésio pode auxiliar no controlo deste efeito secundário. Dietas menos restritivas como a DAM possui elevado teor de magnésio através da ingestão de vegetais verdes sem amido. ⁽³⁾

5.7.3 Efeitos adversos no sistema renal e geniturinário

A presença de cálculos renais em crianças usando a DCC, nomeadamente cálculos de ácido úrico e de oxalato de cálcio é um dos efeitos secundários apontados à dieta cetogénica, devido à hipercalciúria e acidúria. Quanto maior o tempo de implementação da dieta, maior é a incidência de cálculos renais. ⁽³⁾ Crianças que praticam esta dieta durante mais de 2 anos ou que apresentam maior relação cálcio/creatinina antes de iniciar a dieta têm maior risco de sofrer nefrolitíase. O uso de inibidores da anidrase carbónica como a zonisamida, bem como a restrição de líquidos, também aumentam o risco de nefrolitíase. O aumento da eliminação de cálcio na urina que se verifica na DCC e na DAM pode estar associado à acidose crónica e à má absorção da gordura, assim como pelo uso da zonisamida. ⁽¹⁷⁾ Assim, a prescrição de citrato de potássio para pessoas com antecedentes de nefrolitíase, o aumento da ingestão de líquidos assim como a descontinuação de medicamentos anticonvulsivantes poderá evitar a formação de cálculos renais. No entanto, o citrato de potássio, embora aumente o pH da urina e solubiliza o cálcio livre, aumenta a desmineralização óssea pelo que deve ser prescrito em casos graves. O abandono da dieta cetogénica por nefrolitíase atualmente é raro. ^{(3),(9),(41)}

5.7.4 Efeitos adversos no sistema músculo-esquelético

Em relação ao sistema músculo-esquelético, estudos recentes têm revelado que o uso de DC poderá estar associado a diminuição da densidade mineral óssea na coluna lombar. ⁽³⁾ No entanto, este achado é controverso, visto que outros estudos não encontraram alterações na composição óssea nem no conteúdo mineral em crianças com epilepsia refratária sob a DAM. ⁽⁴²⁾ Deste modo são necessários mais estudos para avaliar o efeito da dieta cetogénica no sistema músculo-esquelético, bem como possíveis medidas eficazes na prevenção da redução da densidade mineral óssea. ⁽³⁾

5.7.5 Efeitos no crescimento e no comportamento

As principais causas de crescimento inadequado em crianças que usam a dieta cetogénica cursam com restrição calórica, ingestão inadequada de proteínas e a consequente cetose. Estudos revelaram uma diminuição do *Z-score* da estatura em bebés usando a DCC. Contudo, amostras de pacientes sob dietas cetogénicas suplementadas com vitaminas e minerais e sem restrição calórica não apresentaram resultados muito negativos. ^{(3),(43)}

O uso prolongado de DC por mais de 2 anos implica um maior risco de fraturas ósseas e até diminuição do crescimento em crianças, segundo estudos recentes. ⁽⁹⁾

Estudos que envolveram avaliação de crianças 12 semanas e 24 semanas após início de DAM apresentaram escorbuto, associado a episódios de extrema irritabilidade e choro, pelo que é importante uma apertada monitorização clínica da vitamina C. A aplicação de DCC e de DAM está associada a uma diminuição de selénio, mas não se verificou evidência de que isso afetasse o crescimento. ⁽¹⁷⁾

Num estudo prospetivo com uma amostra de 151 crianças com epilepsia refratária foi aplicada uma dieta em que 90% da energia provinha de gordura e 10% provinha de proteínas e hidratos de carbono e verificou-se que apenas 3 pacientes apresentaram uma redução do crescimento linear em mais de 1 desvio-padrão. ⁽⁴⁴⁾

Revisões recentes demonstraram que um melhor funcionamento cognitivo, uma maior produtividade e menos ansiedade estão associados a pessoas que praticam a DCC. Outros estudos têm vindo a comprovar que a dieta cetogénica permite menos efeitos secundários negativos quanto ao comportamento e à irritabilidade comparativamente com fármacos antiepiléticos. ⁽¹⁾

6. Aplicação da dieta cetogénica em síndromes epiléticas

6.1 Estado de mal epilético

O estado de mal epilético (EME) define-se como falha nos mecanismos responsáveis pela cessação duma crise epilética. Segundo consenso internacional, o EME envolve duas fases: uma, em que se identifica uma atividade epilética contínua em que o medicamento antiepilético deve ser administrado em cerca de 5 minutos e outra em que se considera que a partir de certa altura pode existir um elevado risco de sequelas de longo prazo, pelo que será necessário um tratamento mais intensivo durante cerca de 30 minutos. ^{(45),(46)}

Cerca de 10-40% dos casos são refratários, em que o estado epilético mantém-se apesar do uso de um segundo fármaco antiepilético e do uso de benzodiazepinas, durando cerca de 30-60 minutos, ou super-refratários em que o estado epilético persiste para além de 24 horas, apesar do uso de anestésicos. ^{(45),(46),(47),(48)}

À medida que a frequência de convulsões aumenta, poderá haver dano neuronal e até potencial desenvolvimento de epilepsia devido à ativação do N-metil-D-aspartato (NMDA). Este dano neuronal também se deve à entrada de cálcio a nível intracelular, que resulta na formação de radicais livres de oxigénio e na consequente alteração mitocondrial. Quanto mais durar a crise, maior será a persistência da mesma resultando em estado de mal epilético. Este estado deve-se também a danos na barreira hematoencefálica, à formação de substâncias neuro-inflamatórias, como as citocinas e a anticorpos, à geração de péptidos pró-epiléticos, à alteração dos neurotransmissores e à modificação na expressão de genes da excitabilidade neuronal. ^{(45),(48)}

Os fatores de risco incidem em pacientes com convulsões prolongadas (mais de 2 horas) e uma etiologia aguda sintomática. ^{(45),(48),(49)}

Quanto ao diagnóstico, a maior parte é clínico, com base na presença de sintomas motores e no grau de deterioração do nível de consciência. O uso do eletroencefalograma (EEG) acaba por ser controverso em crianças pequenas, mas a sua utilização pode ser repensada, nos casos de aumento da frequência de crises psicogénicas. É preciso ter em conta a história familiar, a presença prévia de crises epiléticas ou de qualquer distúrbio neurológico, bem como os fatores precipitantes da crise, os sintomas associados e a sua progressão. É necessário também vigiar os níveis plasmáticos dos medicamentos anticonvulsivantes bem como qualquer descompensação metabólica ^{(45),(48),(49)}

No estado de mal epilético, as benzodiazepinas são a terapêutica mais usada como 1ª linha (como o diazepam em crises que duram mais de 5 minutos), devido à ação rápida e

efeito potencializador do GABA, sendo cerca de 80% das convulsões controladas com essa medicação. Como tratamento de segunda linha, pode ser dada a fenitoína, em virtude de ter poucos efeitos adversos. ^{(45),(48),(50)}

O uso da DC no estado mal epilético refratário (EMER) ou no estado mal epilético super-refratário (EMESR) requer avaliação analítica completa, como hemograma, avaliação de cetonas na urina, a medição de peso e altura, avaliação dos níveis de cálcio e creatinina na urina, avaliação do perfil lipídico sérico em jejum e do perfil metabólico e ainda valores de vitamina D, de zinco, de selénio e dos níveis séricos de carnitina livre e total. Está indicado no início da dieta fazer suplementação de vitamina D e cálcio, caso não haja um perfil vitamínico completo. Em contexto ambulatório deve-se avaliar as alergias, as intolerâncias alimentares bem como as preferências alimentares. Nestas patologias é importante manter em crianças uma glicose sérica superior a 30 mg/dL e nos adultos uma glicose superior 50 mg/dL, bem como avaliar o nível de beta-hidroxibutirato sérico e de cetonas urinárias. ^{(47),(48),(49)}

6.1.1 Estado de mal epilético refratário

Segundo revisões em que é usado a DC de forma entérica em crianças com estado de mal epilético refratário (EMER), cerca de metade dos pacientes apresentaram uma redução de 50 a 75% das crises durante 5 dias, sendo que todas elas apresentaram um estado de cetose total em apenas 3 dias. ⁽⁴⁷⁾

Num estudo feito em 14 crianças com EMER foi usado a dieta cetogénica em proporção de 5:1, sendo que houve uma resolução total das convulsões em cerca de 71% dos pacientes (10 em 14 pacientes), em 7 dias após a aplicação da dieta. A cetose acabou por ser alcançada em 2 dias em cerca de 76% dos pacientes. ⁽⁵¹⁾

Noutro estudo recente verificou-se que cerca de 91% dos pacientes com EMER usando uma DC de proporção de 3 a 4:1, atingiram uma cetose numa mediana de 1 dia e 73% dos pacientes tiveram uma resolução da EMER. ⁽⁵²⁾

6.1.2 Estado de mal epilético super-refratário

Num estudo recente, perante um estado de mal epilético super-refratário (EMESR) com uma mediana de 18 a 23 dias, em 90% das crianças a receberem um tratamento com DC, houve uma resolução total de cerca de 60% do EMESR e uma redução superior a 30% de convulsões num período de 7 dias após a aplicação da dieta; sendo a mediana para atingir o estado de cetose de cerca de 3 a 6 dias. ⁽⁵³⁾

Segundo revisões recentes, cerca de 70% dos pacientes com EMESR, usando a dieta cetogénica tiveram uma resolução total do estado clínico, em que a cetose foi

alcançada numa mediana de 2 dias. Outros estudos relatam que 90% dos pacientes com EMESR, que atingiram cetose, tiveram uma cessação total das convulsões. ⁽⁴⁶⁾

6.1.3 Estado epilético refratário de início recente

Segundo a definição consensual a nível internacional, o estado epilético refratário de início recente (NORSE) trata-se de um estado de mal epilético (EME) sem qualquer causa aguda, metabólica, tóxica ou estrutural. Não apresenta qualquer distúrbio neurológico prévio importante ou epilepsia ativa, podendo incluir pacientes com causas autoimunes ou virais. ^{(54),(55),(56),(57)}

Existem pesquisas que relatam que esta síndrome se encontra associada a uma resposta inflamatória fulminante no sistema nervoso central, em que existe uma superprodução de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, que possuem também uma atividade pró-convulsiva, podendo estar associadas a variações alélicas; contudo não existe ainda suporte científico evidente. ^{(54),(56),(57)}

O diagnóstico é predominantemente clínico, visto que achados no LCR ou a nível sorológico são muito inespecíficos e a ressonância magnética apesar de fornecer dados sugestivos não é muito prática. Contudo, o acompanhamento por EEG permite obter um padrão eletrográfico característico com atividade focal rápida seguida de aparecimento gradual de picos rítmicos bem formados. ^{(54),(55),(56)}

Não existe atualmente uma terapia específica para o NORSE, sendo que os medicamentos anticonvulsivantes e os anestésicos intravenosos como os barbitúricos apresentam eficácia limitada no controlo de convulsões. Terapias imunológicas associadas a um componente inflamatório têm sido testadas como tratamento de 1ª linha como a imunoglobulina intravenosa ou a corticoterapia, contudo existem ainda poucos estudos sobre isso. ^{(54),(55),(56)}

Segundo revisões sistemáticas, pacientes com NORSE usando uma DC apresentam uma eficácia na reversão do estado epilético de 64.3%, se for aplicada durante 8 dias. ⁽⁵⁸⁾

6.1.4. Síndrome epilética relacionada com a infeção febril

Segundo consenso internacional, a síndrome epilética relacionada com infeção febril (FIRES) envolve uma infeção febril prévia, ou seja, episódio de febre a começar entre as 24 horas e as 2 semanas antes do início do estado de mal epilético refratário (EMER). ⁽⁵⁵⁾ A FIRES é caracterizada por crises agudas repetitivas, havendo alteração da consciência entre essas crises e até evoluindo para crises prolongadas. Pode também evoluir para EME refratários aos medicamentos de 1ª e 2ª linha, sendo as crises geralmente focais. Os pacientes podem vir a ter EME incontroláveis durante 3-4 meses, podendo evoluir para uma epilepsia crónica refratária. ^{(45),(59)}

Na FIRES, as infeções febris ocorrem antes do início das crises agudas repetitivas, até estas evoluírem para um estado epilético refratário. Daí que a principal causa esteja numa desregulação do sistema imunológico pós-infecioso, o qual envolve o complexo inflamassómico NLRP3 e citocinas pro-inflamatórias como a *Interleukin-1 β* (IL-1 β).⁽⁵⁷⁾

Segundo estudos realizados, no FIRES a neuroinflamação ocorre a partir da libertação de citocinas, da infiltração de leucócitos e da alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica, levando assim a uma maior excitabilidade neuronal com a formação e propagação de convulsões.⁽⁵⁷⁾

A dieta cetogénica tem sido aplicada no tratamento desta patologia devido ao seu componente anti-inflamatório e anticonvulsivante.^{(54),(56)} Estudos relatam que a eficácia da mesma na redução de convulsões acaba por ser mais significativa em pacientes com FIRES do que em pacientes com EMER em unidades de cuidados intensivos pediátricos.^{(14),(59)}

Segundo estudos recentes, pacientes com FIRES usando uma dieta cetogénica de proporção de 4:1 relataram eficácia na redução de convulsões 4 a 6 dias após o início da dieta e 2 a 4 dias após o início da cetonúria.^{(59),(60)}

6.2. Epilepsias de infância

6.2.1 Síndrome de *Lennox-Gastaut*

A síndrome de *Lennox-Gastaut* (SLG) trata-se de uma encefalopatia epilética de desenvolvimento grave, de início precoce e associada a altas taxas de morbilidade. Sendo uma doença rara, apresenta uma incidência de 0.1 a 0.28 em 100 000 mil casos, representando cerca de 2-5% das epilepsias infantis.^{(61),(62)}

O início desta síndrome ocorre em média aos 12 anos de idade, com picos entre os 3 e os 5 anos. Quanto à apresentação clínica, manifesta-se por um conjunto de 3 características: um padrão generalizado de descarga de ondas *spike* no EEG, défices cognitivos e comportamentais e ainda crises epiléticas resistentes a fármacos.^{(61),(62)}

O tipo de crises mais comuns são as crises convulsivas tónicas, sendo que pode estar associado a alterações do comportamento, intelectuais e psicomotoras. Também podem apresentar crises atónicas, mioclónicas, parciais e tónico-clónicas generalizadas.^{(61),(62),(63)}

Quanto à etiologia, a SLG pode surgir de uma anomalia cerebral como um acidente vascular cerebral isquémico ou hemorrágico ou de uma infeção congénita. Pode advir do desenvolvimento de outras encefalopatias infantis graves como a síndrome de *West* bem como pode estar associada, mas raramente, a distúrbios genéticos raros como o complexo da esclerose tuberosa ou distúrbios metabólicos hereditários.^{(61),(62),(63)}

Quanto ao diagnóstico, é essencialmente clínico com recurso ao EEG, sendo importante ter em conta a história familiar de epilepsia e podendo-se recorrer a exames de imagem. ⁽⁶¹⁾

Quanto ao tratamento, em primeira linha poderão ser administrados medicamentos anticonvulsivantes como o valproato de sódio, seguidos de lamotrigina ou clobazam juntamente com terapias adjuvantes que incluem topiramato, rufinamida e mais recentemente o canabidiol. As opções de cirurgia ressetivas bem como a estimulação cerebral profunda podem ser usadas em casos refratários. ⁽⁶¹⁾

A dieta cetogénica, segundo revisões, garante uma redução superior a 50% na frequência de convulsões e em cerca de 15% dos casos verificou-se uma resolução total de convulsões. Para além disso, o uso da DC encontra-se associado a melhorias na atenção, cognição e no estado de alerta em pacientes com SLG. ^{(61),(62)}

Um estudo recente com uma amostra de 20 pacientes com SLG usando a DAM durante 2 anos, um paciente teve uma redução de cerca de 90% na frequência de convulsões, 2 pacientes tiveram uma redução de cerca de 75% e outros 2 pacientes uma redução de 50%, 2 ficaram livres de convulsões. Todos relataram melhorias cognitivas. ⁽⁶³⁾

6.2.2. Síndrome de *Dravet*

A síndrome de *Dravet* normalmente surge na infância e encontra-se associado a défices cognitivos, perturbações motoras e comportamentais, apresentando também atividade convulsiva pleomórfica. Trata-se de uma das mais raras encefalopatias epiléticas resistentes ao tratamento comum, sendo conhecida assim como uma epilepsia mioclónica grave da infância. Após um primeiro episódio de convulsão, o declínio cognitivo e os distúrbios comportamentais tornam-se duradouros e progressivos. ⁽⁶⁴⁾

Quanto à etiologia, mais de 90% das mutações no *sodium channel protein type 1 subunit alpha* (SCN1A) ocorrem *de novo*, enquanto as mutações *missense*, de natureza familiar atingem cerca de 5 a 10%. O diagnóstico é maioritariamente clínico, contudo se este não for facilmente identificável recomenda-se testes genéticos. Os tratamentos disponíveis para a síndrome de *Dravet* são a cirurgia, a estimulação cerebral profunda e do nervo vago, assim como dieta cetogénica, canabinóides e medicamentos anticonvulsivantes. ^{(64),(65)}

Os tipos de crises presentes são crises de ausência, focais, tónicas e ainda crises convulsivas mioclónicas. Por alterações no sistema motor, é de notar disartria, tremores, ataxia, sintomas extrapiramidais e piramidais. Esta síndrome encontra-se associado a alterações da perceção visual, disfunções executivas, comprometimento da linguagem e cognitivo. Após 1 ano de idade depois da primeira convulsão existem alterações e perda ao

nível da consciência, potencializados normalmente por gatilhos como o stress, a febre ou a excitação neuronal. As maiores taxas de mortalidade são na infância. ^{(64),(65)}

O diagnóstico é essencialmente clínico e é preciso ter em conta sempre a história familiar ou história prévia de epilepsia. Além disso, um teste genético é recomendado em pacientes com suspeita da síndrome de *Dravet* bem como exames de imagem como a ressonância magnética. ⁽⁶⁴⁾

Quanto ao tratamento existe consenso que o ácido valproico e o clobazam podem ser usados como tratamento de 1ª linha, o topiramato e o estiripentol como 2ª linha e o levetiracetam como 3ª linha. Se os tratamentos farmacológicos garantirem uma boa resposta, a dieta cetogénica pode ser usada em conjunto. As terapias cirúrgicas devem ser aplicadas apenas se houver resistência a medicamentos anticonvulsivantes de 1ª e 2ª linhas. ⁽⁶⁴⁾ Estudos têm mostrado que caso ocorra resistência aos tratamentos farmacológicos, a lobectomia temporal e a remoção do corpo caloso podem ser opções cirúrgicas eficazes, contudo é preciso ter sempre em conta a relação risco/benefício. ⁽⁶⁴⁾

Como a dieta cetogénica permite um aumento do metabolismo de gorduras e consequente aumento de acetoacetato, a qual é a principal molécula responsável pela redução de convulsões, a mesma tem sido muito aplicada no tratamento da síndrome de *Dravet*. ⁽⁶⁴⁾

Um estudo com uma amostra de 60 pacientes com síndrome de *Dravet* sob uma DC conclui que cerca de 77.3% dos 22 pacientes que mantiveram a DC às 48 semanas apresentaram uma redução superior a 50 % na frequência de convulsões. Da amostra total, 10 pacientes ficaram livres de convulsões dos 12 aos 24 meses. ⁽⁶⁶⁾

Segundo revisões e meta-análises, o uso da DC em pacientes com síndrome de *Dravet* levou a uma redução superior a 50% na frequência de convulsões em cerca de metade dos pacientes, pelo menos a partir dos 3 meses. ⁽⁶⁷⁾

6.2.3 *Cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder-related epilepsy*

A síndrome *Cyclin-dependent kinase-like 5 Deficiency Disorder-Related Epilepsy* (CDD) trata-se duma encefalopatia epilética do desenvolvimento caracterizada pelo aparecimento duma epilepsia refratária aos medicamentos numa idade precoce associada a distúrbios do neurodesenvolvimento como, alterações visuais, cognitivas, motoras e da linguagem. ^{(68),(69)}

Quanto à etiologia, esta síndrome surge por mutações ou deleções no gene *Cyclin-dependent kinase-like 5* (CDKL5), situado no cromossoma X, sendo a CDKL5 expressa no cérebro e sendo muito importante na proliferação celular e no crescimento axonal. ^{(68),(69)}

O início das convulsões surge das 4 semanas até aos 2 meses, em que a criança começa com crises tónicas generalizadas ou tónico-clónicas. Esta síndrome divide-se em 3 estágios, num primeiro estágio existe um período livre de crises chamado período de “lua de mel”, num segundo estágio ocorrem espasmos epiléticos associados a recaídas das crises convulsivas anteriores, em que metade dos pacientes apresentam hipsarritmia no EEG associados a espasmos, e num terceiro estágio, os espasmos podem manter-se e evoluir para outras crises como crises generalizadas, mistas ou focais. O EEG pode conter descargas epileptiformes pseudoperiódicas, lentidão focal ou generalizada e até descargas epileptiformes interictais multifocais e/ou generalizadas. ^{(68),(69)}

Quanto ao diagnóstico é essencialmente clínico com recurso ao EEG e à história familiar. Pode existir hipotonia grave associada a irritabilidade e choro excessivo. As habilidades motoras finas e grosseiras encontram-se afetadas, os pacientes apresentam alterações na comunicação verbal, alterações na autonomia alimentar e expressões faciais dimórficas. ^{(68),(69)}

O tratamento é essencialmente sintomático como corticoterapia. Terapias cirúrgicas como a estimulação do nervo vago ou cirurgias ressetivas só são realizadas em casos refratários à medicação. A dieta cetogénica tem-se mostrado muito promissora na eficácia de redução de convulsões. ^{(68),(69)}

Revisões têm demonstrado que o uso da dieta cetogénica pelo menos durante 17 meses em pacientes com CDD apresentam uma redução de cerca de 58% na frequência de convulsões. Deste modo, verifica-se uma melhoria no estado de alerta, contudo existe controvérsia se realmente melhora as habilidades motoras ou as interações sociais. ⁽⁶⁹⁾

6.2.4 *Glucose transporter type 1 deficiency syndrome*

A dieta cetogénica é o principal tratamento para a redução de convulsões na *glucose transporter T type 1 deficiency syndrome* (GLUT1DS), sendo a DAM a mais indicada neste caso. ⁽⁷⁰⁾

O GLUT1DS trata-se de uma doença metabólica rara, afetando cerca de 500 pessoas no mundo. A maior parte das mutações são herdadas de forma autossómica dominante, sendo 90% delas mutações *de novo*. ⁽⁷¹⁾

Quanto à etiologia deve-se a uma mutação no gene *Solute Carrier Family 2 Member 1* (SLC2A1), responsável pela codificação do *Glucose Transporter Type 1* (GLUT1). ^{(71),(72)}

A nível clínico, manifesta-se por atrasos no desenvolvimento neurológico, défices intelectuais, distúrbios da linguagem e do movimento como a distonia, a ataxia, a mioclonia e a coreia. Está também associada a casos de microcefalia e crises epiléticas de início precoce e refratárias aos medicamentos anticonvulsivantes. ^{(71),(72)}

O diagnóstico é essencialmente clínico com recurso a EEG e a exames do LCR, no qual se verifica habitualmente baixos níveis de lactato e de glicose. Também é necessária uma investigação laboratorial e um teste genético molecular para identificar as mutações no gene SLC2A1. ⁽⁷²⁾

Quanto ao tratamento, os pacientes apresentam má resposta aos medicamentos anticonvulsivantes, daí a dieta cetogénica ser dos principais tratamentos eficazes aplicados. A mesma fornece cetonas para contornar defeitos metabólicos e para gerar energia alternativa para o cérebro e, devido à sua neuroprotecção, a gravidade da doença pode ser diminuída. ^{(9),(71)}

Segundo revisões, cerca de 86% dos pacientes com GLUT1DS apresentaram eficácia na redução de convulsões e 48% deles relataram uma redução nos distúrbios de movimento, usando a DC. Em estudos mais recentes, pacientes com GLUT1DS relatam um aumento na função cognitiva bem como um controlo de até 80% das convulsões. ⁽⁷²⁾ Em outras revisões, a aplicação de uma dieta cetogénica como a DAM, levou a que cerca de 90% dos pacientes ficassem livres de convulsões. ⁽⁴⁷⁾

Num estudo recente, pacientes com mutação de SLC2A1 apresentaram uma eficácia de 66.7% na redução de convulsões sob uso de uma DC, apesar de ocorrer persistência dos sintomas motores. ⁽⁷³⁾

7. Conclusão e perspectivas futuras

Com o surgimento de dietas mais liberais como TBIG ou DAM em comparação com a DCC, o impacto da eficácia da dieta cetogénica nas crises convulsivas aumentou, muito pelo aumento da adesão terapêutica por parte dos pacientes.

Segundo vários estudos em idade pediátrica, nenhum tipo de dieta apresentou superioridade na eficácia em relação às outras. Além disso, existe um equilíbrio entre os efeitos adversos e a redução das convulsões, em pacientes usando a TBIG ou a DAM.

Através da análise de vários resultados, verificou-se também poucos estudos relativos à DCTCM. A DCC em virtude da sua restritividade e difícil palatabilidade tem sido associada a maiores efeitos adversos gastrointestinais.

Ainda existe uma inconsistência nos estudos quanto à etiologia específica das convulsões, a aplicação das dietas e a sua heterogeneidade. Alguns referem que mais de metade dos pacientes usando uma DC tiveram uma redução superior a 50% nas convulsões e outros que uma percentagem considerável apresentou controlo total das crises convulsivas.

As dificuldades em obter resultados consistentes com o uso da dieta cetogénica deve-se aos períodos de observação serem diferentes, bem como os valores medidos e ainda as características das populações em estudo. Outro impasse em conseguir avaliar bem a sua eficácia a longo prazo e os seus efeitos adversos prende-se com o facto dos pacientes não conseguirem manter durante muito tempo um tipo de dieta, os estudos serem de amostras pequenas e pouco multicêntricos e o tempo de estudo ser relativamente baixo.

Vários estudos têm usado perfis metabólicos para descobrir a epilepsia em crianças, assim sendo poder-se-ia fazer uma assinatura metabólica das convulsões e desenvolver a partir daí terapias nutricionais individualizadas, diminuindo os efeitos adversos e aumentando a prevalência de pessoas responsivas à dieta cetogénica.

Os efeitos adversos de curto prazo (náuseas ou vômitos) podem ter tratamentos mais simples, mas os de longo prazo como o prolongamento do intervalo QT e a nefrolitíase acabam por ser preocupantes em virtude dos seus possíveis efeitos fatais, daí a necessidade duma intervenção prolongada. Outro efeito adverso como o crescimento inadequado duma criança ou a própria desmineralização óssea podem ter também efeitos graves na qualidade de vida. É importante criar uma equipa multidisciplinar para salvaguardar um maior benefício do uso da dieta cetogénica.

Uma vez que os estudos sobre a DC são muito antigos (quase da década de 90) também seria importante a realização de estudos mais recentes, com maior

acompanhamento e com maior número de pacientes com epilepsia refratária. Torna-se fulcral fazer investigação na descoberta de outros tipos de dietas.

Segundo a leitura de vários estudos aquando da elaboração desta dissertação parece-me existir uma correlação entre o microbioma intestinal e a epilepsia, em que a disbiose encontra-se associada à epileptogénese e uma alteração da microbioma intestinal usando a DC pode determinar uma maior eficácia na redução de convulsões (superior a 50% na maior parte dos estudos). A alteração da flora intestinal em quase todos os casos envolve um aumento na proporção de bactérias protetoras e uma diminuição de bactérias patogénicas. Mas existem estudos controversos que demonstram que as bactérias protetoras podem consumir as fibras dietéticas e afetar a eficácia do tipo de dieta, sendo necessárias mais pesquisas para perceber melhor o mecanismo de influência da microbiota intestinal, bem como as aplicações terapêuticas da função das mesmas no tratamento da epilepsia. Seria uma mais-valia a realização de mais estudos multicêntricos e direcionados para cada tipo de bactéria.

Quanto às síndromes raras, nas encefalopatias epiléticas têm-se assistido ao desenvolvimento de grandes estudos para avaliar a eficácia da DC como tratamento de 1ª linha, apesar de que noutras síndromes, ela ser vista como uma opção de 2ª linha, como é o caso da síndrome de Dravet. Quanto ao EME, uma das maiores preocupações tem sido a MSIE, daí que a DC tenha sido usada como melhor forma de redução de crises convulsivas. Em quase todos os estudos com síndromes raras epiléticas, ela obteve uma redução superior a 50% na frequência de convulsões, em mais de metade dos pacientes. É de salientar que existem mais estudos sobre o EMESR e o EMER, bem como dos EME, do que noutras síndromes, em que existem poucos estudos e até pouca evidência científica sobre a eficácia da DC como é o caso da epilepsia relacionada com o KCNT1. Esta menor quantidade de estudos deve-se à baixa adesão dos pacientes à DC e à curta duração dos estudos. Além disso, maior parte dos estudos são antigos (antes de 2018), sendo necessários novos estudos mais direcionados aos principais mecanismos bioquímicos envolvidos nessas síndromes raras, em virtude de muitos deles ainda não serem totalmente compreendidos.

8. Bibliografia

1. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, et al. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. junho de 2020;36(6):1099–109.
2. Ułamek-Koziół M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients*. 18 de outubro de 2019;11(10):2510.
3. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. *Nutrients*. 17 de junho de 2020;12(6):1809.
4. Fan Y, Wang H, Liu X, Zhang J, Liu G. Crosstalk between the Ketogenic Diet and Epilepsy: From the Perspective of Gut Microbiota. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:8373060.
5. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet Lond Engl*. 16 de fevereiro de 2019;393(10172):689–701.
6. Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*. dezembro de 2020;40(6):617–23.
7. Sheng J, Liu S, Qin H, Li B, Zhang X. Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. *Curr Neuroparmacol*. 2018;16(1):17–28.
8. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci*. abril de 2021;24(4):307–16.
9. Zarnowska IM. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients*. 27 de agosto de 2020;12(9):2616.
10. Castro V F, Heresi V C. [Ketogenic diet for refractory childhood epilepsy]. *Rev Chil Pediatr*. outubro de 2020;91(5):669–71.
11. Desli E, Spilioti M, Evangelidou A, Styllas F, Magkos F, Dalamaga M. The Efficacy and Safety of Ketogenic Diets in Drug-Resistant Epilepsy in Children and Adolescents: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Curr Nutr Rep*. junho de 2022;11(2):102–16.
12. Gough SM, Casella A, Ortega KJ, Hackam AS. Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies. *Front Nutr*. 2021;8:782657.
13. Zhu H, Bi D, Zhang Y, Kong C, Du J, Wu X, et al. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal Transduct Target Ther*. 17 de janeiro de 2022;7(1):11.
14. Ko A, Kwon HE, Kim HD. Updates on the ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy. *Biomed J*. fevereiro de 2022;45(1):19–26.

15. Sukkar SG, Muscaritoli M. A Clinical Perspective of Low Carbohydrate Ketogenic Diets: A Narrative Review. *Front Nutr.* 2021;8:642628.
16. Peng A, Qiu X, Lai W, Li W, Zhang L, Zhu X, et al. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* novembro de 2018;147:102–7.
17. Sondhi V, Agarwala A, Pandey RM, Chakrabarty B, Jauhari P, Lodha R, et al. Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 1 de outubro de 2020;174(10):944–51.
18. D’Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front Neurosci.* 2019;13:5.
19. Holmes M, Flaminio Z, Vardhan M, Xu F, Li X, Devinsky O, et al. Cross talk between drug-resistant epilepsy and the gut microbiome. *Epilepsia.* dezembro de 2020;61(12):2619–28.
20. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell.* 14 de junho de 2018;173(7):1728-1741.e13.
21. Lindefeldt M, Eng A, Darban H, Bjerkner A, Zetterström CK, Allander T, et al. The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2019;5(1):5.
22. Yue Q, Cai M, Xiao B, Zhan Q, Zeng C. The Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy. *Cell Mol Neurobiol.* março de 2022;42(2):439–53.
23. Iannone LF, Preda A, Blottière HM, Clarke G, Albani D, Belcastro V, et al. Microbiota-gut brain axis involvement in neuropsychiatric disorders. *Expert Rev Neurother.* outubro de 2019;19(10):1037–50.
24. Chatzikonstantinou S, Gioula G, Kimiskidis VK, McKenna J, Mavroudis I, Kazis D. The gut microbiome in drug-resistant epilepsy. *Epilepsia Open.* março de 2021;6(1):28–37.
25. Russo E. The gut microbiota as a biomarker in epilepsy. *Neurobiol Dis.* fevereiro de 2022;163:105598.
26. Zhang Y, Zhou S, Zhou Y, Yu L, Zhang L, Wang Y. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res.* setembro de 2018;145:163–8.
27. Santangelo A, Corsello A, Spolidoro GCI, Trovato CM, Agostoni C, Orsini A, et al. The Influence of Ketogenic Diet on Gut Microbiota: Potential Benefits, Risks and Indications. *Nutrients.* 22 de agosto de 2023;15(17):3680.
28. Covey C. Ketogenic Diets for Drug-Resistant Epilepsy. *Am Fam Physician.* 1 de maio de 2021;103(9):524–5.

29. Fasulo L, Semprino M, Caraballo R. [Multidisciplinary teamwork in the clinical application of the ketogenic diet]. *Medicina (Mex)*. 2019;79(3):225–31.
30. Sharma S, Whitney R, Kossoff EH, RamachandranNair R. Does the ketogenic ratio matter when using ketogenic diet therapy in pediatric epilepsy? *Epilepsia*. fevereiro de 2023;64(2):284–91.
31. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, Zagaroli L, Farello G. Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients*. 30 de agosto de 2020;12(9):2645.
32. Pizzo F, Collotta AD, Di Nora A, Costanza G, Ruggieri M, Falsaperla R. Ketogenic diet in pediatric seizures: a randomized controlled trial review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother*. fevereiro de 2022;22(2):169–77.
33. Rebollo G MJ, Díaz Sm X, Soto R M, Pacheco A J, Witting E S, Daroch R I, et al. Ketogenic Diet in patients with refractory epilepsy. *Rev Chil Pediatr*. outubro de 2020;91(5):697–704.
34. Devi N, Madaan P, Kandoth N, Bansal D, Sahu JK. Efficacy and Safety of Dietary Therapies for Childhood Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 1 de março de 2023;177(3):258–66.
35. Lee HF, Chi CS, Liao JH. Use of cooking oils in a 2:1 ratio classical ketogenic diet for intractable pediatric epilepsy: Long-term effectiveness and tolerability. *Epilepsy Res*. novembro de 2018;147:75–9.
36. Mhanna A, Mhanna M, Beran A, Al-Chalabi M, Aladamat N, Mahfooz N. Modified Atkins diet versus ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. *Clin Nutr ESPEN*. outubro de 2022;51:112–9.
37. Archana null, Garg D, Goel S, Mukherjee SB, Pemde HK, Jain P, et al. Modified Atkins diet versus levetiracetam for non-surgical drug-resistant epilepsy in children: A randomized open-label study. *Seizure*. dezembro de 2022;103:61–7.
38. Manral M, Dwivedi R, Gulati S, Kaur K, Nehra A, Pandey RM, et al. Safety, Efficacy, and Tolerability of Modified Atkins Diet in Persons With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Controlled Trial. *Neurology*. 28 de março de 2023;100(13):e1376–85.
39. Poorshiri B, Barzegar M, Tahmasebi S, Shiva S, Raeisi S, Ebadi Z. The efficacy comparison of classic ketogenic diet and modified Atkins diet in children with refractory epilepsy: a clinical trial. *Acta Neurol Belg*. abril de 2021;121(2):483–7.
40. Gupta S, Dabla S, Kaushik JS. Modified Atkins Diet vs Low Glycemic Index Treatment for Drug-Resistant Epilepsy in Children: An Open Label, Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr*. 15 de setembro de 2021;58(9):815–9.
41. Bjurulf B, Magnus P, Hallböök T, Strømme P. Potassium citrate and metabolic acidosis in children with epilepsy on the ketogenic diet: a prospective controlled study. *Dev Med Child Neurol*. janeiro de 2020;62(1):57–61.

42. Svedlund A, Hallböök T, Magnusson P, Dahlgren J, Swolin-Eide D. Prospective study of growth and bone mass in Swedish children treated with the modified Atkins diet. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* julho de 2019;23(4):629–38.
43. Corsello A, Trovato CM, Di Profio E, Cardile S, Campoy C, Zuccotti G, et al. Ketogenic diet in children and adolescents: The effects on growth and nutritional status. *Pharmacol Res.* maio de 2023;191:106780.
44. Armeno M, Verini A, Del Pino M, Araujo MB, Mestre G, Reyes G, et al. A Prospective Study on Changes in Nutritional Status and Growth Following Two Years of Ketogenic Diet (KD) Therapy in Children with Refractory Epilepsy. *Nutrients.* 14 de julho de 2019;11(7):1596.
45. Soto-Insuga V, González-Alguacil E, García-Peñas JJ. [Paediatric status epilepticus]. *Rev Neurol.* 16 de outubro de 2022;75(8):225–38.
46. Ochoa JG, Dougherty M, Papanastassiou A, Gidal B, Mohamed I, Vossler DG. Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus: A Review. *Epilepsy Curr.* 10 de março de 2021;21(6):1535759721999670.
47. McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic Diet Therapies for Seizures and Status Epilepticus. *Semin Neurol.* dezembro de 2020;40(6):719–29.
48. Nelson SE, Varelas PN. Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *Contin Minneap Minn.* dezembro de 2018;24(6):1683–707.
49. Kirmani BF, Au K, Ayari L, John M, Shetty P, Delorenzo RJ. Super-Refractory Status Epilepticus: Prognosis and Recent Advances in Management. *Aging Dis.* julho de 2021;12(4):1097–119.
50. Heuser K, Olsen KB, Ulvin LB, Gjerstad L, Taubøll E. Modern Treatment of Status Epilepticus in Adults. Em: Czuczwar SJ, editor. *Epilepsy [Internet].* Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 [citado 6 de janeiro de 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580620/>
51. Arya R, Peariso K, Gáinza-Lein M, Harvey J, Bergin A, Brenton JN, et al. Efficacy and safety of ketogenic diet for treatment of pediatric convulsive refractory status epilepticus. *Epilepsy Res.* agosto de 2018;144:1–6.
52. Francis BA, Fillenworth J, Gorelick P, Karanec K, Tanner A. The Feasibility, Safety and Effectiveness of a Ketogenic Diet for Refractory Status Epilepticus in Adults in the Intensive Care Unit. *Neurocrit Care.* junho de 2019;30(3):652–7.
53. Park EG, Lee J, Lee J. The ketogenic diet for super-refractory status epilepticus patients in intensive care units. *Brain Dev.* maio de 2019;41(5):420–7.
54. Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol.* agosto de 2020;62(8):897–905.

55. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, et al. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) incl. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Statements and Supporting Evidence. *Epilepsia*. 23 de agosto de 2022;63(11):2840–64.
56. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, et al. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) including Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Summary and Clinical Tools. *Epilepsia*. 11 de agosto de 2022;63(11):2827–39.
57. Koh S, Dupuis N, Auvin S. Ketogenic diet and Neuroinflammation. *Epilepsy Res*. novembro de 2020;167:106454.
58. Nabbout R, Matricardi S, De Liso P, Dulac O, Oualha M. Ketogenic diet for super-refractory status epilepticus (SRSE) with NORSE and FIRES: Single tertiary center experience and literature data. *Front Neurol*. 2023;14:1134827.
59. Koh S, Wirrell E, Vezzani A, Nabbout R, Muscal E, Kaliakatsos M, et al. Proposal to optimize evaluation and treatment of Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A Report from FIRES workshop. *Epilepsia Open*. março de 2021;6(1):62–72.
60. Vogrig A, Gigli GL, Nilo A, Pauletto G, Valente M. Seizures, Epilepsy, and NORSE Secondary to Autoimmune Encephalitis: A Practical Guide for Clinicians. *Biomedicines*. 25 de dezembro de 2022;11(1):44.
61. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. *CNS Drugs*. janeiro de 2021;35(1):61–83.
62. Sharawat IK, Panda PK, Sihag RK, Panda P, Dawman L. Efficacy and safety of corpus callosotomy and ketogenic diet in children with Lennox Gastaut syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. agosto de 2021;37(8):2557–66.
63. Na JH, Kim HD, Lee YM. Effective and safe diet therapies for Lennox-Gastaut syndrome with mitochondrial dysfunction. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286419897813.
64. Anwar A, Saleem S, Patel UK, Arumaithurai K, Malik P. Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus*. 26 de junho de 2019;11(6):e5006.
65. He Z, Li Y, Zhao X, Li B. Dravet syndrome: Advances in etiology, clinical presentation, and treatment. *Epilepsy Res*. dezembro de 2022;188:107041.
66. Tian X, Chen J, Zhang J, Yang X, Ji T, Zhang Y, et al. The Efficacy of Ketogenic Diet in 60 Chinese Patients With Dravet Syndrome. *Front Neurol*. 2019;10:625.
67. Wang YQ, Fang ZX, Zhang YW, Xie LL, Jiang L. Efficacy of the ketogenic diet in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis. *Seizure*. outubro de 2020;81:36–42.

68. Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM, Swanson LC, Iqbal S, Lal D, et al. Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review. *Pediatr Neurol.* agosto de 2019;97:18–25.
69. Hong W, Haviland I, Pestana-Knight E, Weisenberg JL, Demarest S, Marsh ED, et al. CDKL5 Deficiency Disorder-Related Epilepsy: A Review of Current and Emerging Treatment. *CNS Drugs.* junho de 2022;36(6):591–604.
70. Pavón S, Lázaro E, Martínez O, Amayra I, López-Paz JF, Caballero P, et al. Ketogenic diet and cognition in neurological diseases: a systematic review. *Nutr Rev.* 4 de junho de 2021;79(7):802–13.
71. Falsaperla R, Sciuto L, La Spina L, Sciuto S, Praticò AD, Ruggieri M. Neonatal seizures as onset of Inborn Errors of Metabolism (IEMs): from diagnosis to treatment. A systematic review. *Metab Brain Dis.* dezembro de 2021;36(8):2195–203.
72. Zavala M, Castillo V, Gonzalez M, Castillo S. [GLUT-1 deficiency syndrome]. *Rev Neurol.* 16 de agosto de 2019;69(4):178–9.
73. Legido M, Ledesma C, Cuesta B, Marín L, Cantarin V, Pérez-Cerdá C, et al. Estudio de pacientes pediátricos con fenotipo clínico y bioquímico de síndrome de déficit de transportador de glucosa cerebral (GLUT-1). *Neurología.* 1 de abril de 2019;37.