View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Repositório Aberto da Universidade do Porto

U.PORTO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Uso terapêutico da Dieta Cetogénica

Therapeutic use of Ketogenic Diet

Sara Marisa da Costa Nogueira

Orientado por: Mestre Carla Silva

Coorientado por: Prof. Doutor Alejandro Santos

Revisão temática

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2017

Resumo

A dieta cetogénica caracteriza-se por ser uma dieta rica em lípidos, restrita em hidratos de carbono e com teor adequado de proteínas que promove a obtenção de energia através da lipólise e beta-oxidação de ácidos gordos a nível hepático. Esta dieta surgiu no início do século XX e teve como propósito mimetizar os efeitos metabólicos induzidos pelo jejum, levando à produção de corpos cetónicos que, na ausência de glicose, são utilizados como substrato energético a nível cerebral. Os mecanismos que estão subjacentes à sua atuação estão ainda por clarificar, no entanto julga-se que esta atua através de múltiplos mecanismos relacionados com mediadores responsáveis pela excitabilidade neuronal e com as vias bioquímicas seguidas pelos substratos celulares.

Apesar de apresentar alguns efeitos adversos, como alterações do perfil lipídico, perda de massa óssea e atrasos de crescimento, a dieta cetogénica está atualmente indicada, sobretudo em idade pediátrica, como terapêutica não farmacológica em algumas patologias, entre as quais a epilepsia refratária ao tratamento com antiepiléticos, o défice do transportador da glicose 1 e o défice da desidrogenase do piruvato. Mais recentemente, começa também a ser implicada no tratamento de outras condições, nomeadamente, em tumores cerebrais.

Os poucos ensaios clínicos randomizados existentes, comprovam que a dieta cetogénica é eficaz no tratamento da epilepsia fármaco-resistente em idade pediátrica. No entanto, são necessários mais estudos experimentais que recaiam sobre a eficácia da dieta noutras faixas etárias, e em diferentes patologias nas quais esta começa a ser apontada como uma terapêutica coadjuvante.

Palavras-Chave: Dieta Cetogénica; Epilepsia; Cetose

Abstract

The ketogenic diet is a high-fat, carbohydrate-restricted and adequate-protein diet that promotes the production of energy through lipolysis and beta-oxidation of fatty acids in the liver. This diet came out in the beginning of the 20th century and aimed to mimic the metabolic effects induced by fasting, leading to the production of ketone bodies that, in the absence of glucose, are used as an energetic substrate in the brain. The mechanisms that underlie its action are still unclear, but it is thought that it acts through multiple mechanisms related to mediators responsible for neuronal excitability and the biochemical pathways followed by cell substrates.

Although there are some adverse effects, such as changes in lipid profile, loss of bone mass and growth retardation, the ketogenic diet is currently indicated, especially in children, as a non-pharmacological therapy in some pathologies as pharmacologically refractory epilepsy, GLUT1 deficit and pyruvate dehydrogenase deficit. More recently, it also begins to be implicated in the treatment of other conditions particularly in brain tumors and neurodegenerative diseases.

The few available randomized clinical trials prove that the ketogenic diet is effective in the treatment of pediatric drug resistant epilepsy. However, further experimental studies that rely on ketogenic diet efficacy in other age groups, and in different pathologies in which it is appointed as an adjunct therapy are needed.

Keywords: Ketogenic Diet; Epilepsy; Ketosis

Índice

Resumo i

Abstract ii

Lista de abreviaturas iv

1. Introdução 1

2. A dieta cetogénica 2

3. A dieta cetogénica na epilepsia 5

3.1 Mecanismos de ação 5

3.2 Recomendações em pediatria 7

3.2.1. Avaliação pré-dieta 7

3.2.2. Implementação da dieta 9

3.2.3. Monitorização da dieta 10

3.3. Eficácia da dieta cetogénica na epilepsia 11

4. Outras aplicações: a dieta cetogénica nos tumores cerebrais 14

5. Reflexão crítica e conclusão 15

Referências Bibliográficas 16

Lista de abreviaturas

AG – Ácidos Gordos

ATP – Adenosina Trifosfato

CC – Corpos Cetónicos

DC – Dieta Cetogénica

DCC – Dieta Cetogénica Clássica

DC-IG - Dieta Cetogénica de baixo Índice Glicémico

ERTF – Epilepsia Refratária ao Tratamento Farmacológico

FAE – Fármacos Antiepiléticos

GABA – ácido ɣ-aminobutírico

GLUT 1 – Transportador da Glicose 1

HC – Hidratos de Carbono

MAD – Dieta de Atkins Modificada

MCT – Triglicerídeos de Cadeia Média

PDH – Desidrogenase do Piruvato

RDA – Recommended Dietary Allowances

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio

1. Introdução

Desde os tempos mais remotos o jejum foi uma das terapêuticas utilizadas para controlar diversas patologias, entre as quais a epilepsia, tendo inclusivamente sido a única terapêutica utilizada por Hipócrates, 5 séculos antes de Cristo[1]. No entanto, só no início do século XX se comprova o seu efeito, inicialmente com Marie e Guelpa, que em 1911 documentam a redução da severidade das crises epiléticas em 20 doentes e, anos mais tarde, com Geyelin que nos Estados Unidos relata o incremento cognitivo que pode ocorrer com a aplicação do jejum[2, 3].

No início dos anos 20, Wilder percebeu que era possível mimetizar os efeitos metabólicos induzidos pelo jejum, elevando os níveis de corpos cetónicos, com a implementação de uma dieta rica em gordura e restrita em hidratos de carbono (HC) – a Dieta Cetogénica (DC) – sugerindo que esta poderia produzir os mesmos efeitos obtidos através do jejum com a vantagem de se poder manter por períodos de tempo mais longos[4]. Nos anos que se seguiram o conceito espalhou-se e a DC foi amplamente usada no tratamento da epilepsia; contudo, com o aparecimento da difenil-hidantoína, um antiepilético de última geração, as atenções recaíram sobre o desenvolvimento de novos fármacos e a dieta caiu em desuso[1].

Já no final do século, com a difusão da história de sucesso terapêutico da DC no controlo das crises numa criança com epilepsia refratária ao tratamento farmacológico (ERTF), esta volta a ganhar destaque e inicia-se o primeiro estudo multicêntrico acerca da eficácia da DC[1, 5]. Com o decorrer do tempo surgem novas variantes da dieta e esta é indicada como tratamento não farmacológico em casos de ERTF, e ainda como tratamento de primeira linha em duas patologias do

metabolismo energético cerebral – défice do transportador da glicose 1 (GLUT1) e défice da desidrogenase do piruvato (PDH)[6-10].

Apesar de os mecanismos que estão por detrás da atuação desta dieta permanecerem ainda por esclarecer, nas últimas décadas, o interesse pela DC tem aumentando no seio da comunidade científica, verificando-se um crescente número de publicações sobre as implicações da dieta na epilepsia – que será o grande enfoque nesta revisão sistemática – e, mais recentemente, noutras patologias, como é o caso das doenças neurodegenerativas, e nos tumores cerebrais[11-15].

2. A dieta cetogénica

A DC caracteriza-se por ser uma dieta rica em lípidos, restrita em HC e com teor adequado de proteínas que promove a obtenção de adenosina trifosfato (ATP) através da lipólise e beta-oxidação de ácidos gordos (AG) a nível hepático[9, 16, 17]. Deste modo, ocorre a produção de corpos cetónicos (CC) que, na ausência de outra fonte primária de energia, são utilizados como substrato energético a nível cerebral, uma vez que têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica[8, 17, 18].

Atualmente, existem algumas variantes da DC, que foram surgindo pela necessidade de aumentar a adesão à dieta e reduzir os efeitos secundários associados a médio e longo prazo.

Na sua forma clássica – Dieta Cetogénica Clássica (DCC) – cerca de 90% do valor energético fornecido provém de lípidos, maioritariamente de AG de cadeia longa, e os restantes 10% de proteínas e HC, sendo habitualmente aplicada num rácio cetogénico – relação entre as gramas de gordura e as gramas de proteínas e HC fornecidas em conjunto – de 3:1 ou 4:1[7-9, 15]. Devido à pouca variabilidade em relação ao leque de alimentos fornecidos, esta dieta tem uma baixa aderência e a

ela associam-se alguns défices vitamínicos e minerais[6, 9, 18]. A DCC é a vertente mais restritiva, requerendo a pesagem rigorosa de todos os alimentos[18].

A DC com recurso à utilização de triglicerídeos de cadeia média (DC-MCT) foi a primeira variante a surgir, tendo aparecido, numa tentativa de aumentar a palatabilidade da dieta[19]. A DC-MCT baseia-se na percentagem de energia que provem dos MCT, que por serem mais facilmente absorvidos a nível intestinal, potenciam a cetose sem necessidade de percentagens tão elevadas de gordura[7, 15, 17, 18]. Inicialmente a DC-MCT surgiu com uma percentagem de MCT a rondar os 60%, mas devido aos efeitos secundários, sobretudo a nível gastrointestinal, esta percentagem foi decrescendo até aos 30%[7, 18]. Esta variante foi uma grande vantagem uma vez que veio permitir liberalizar um pouco mais a dieta, no sentido em que permite a inclusão de maiores quantidades de HC no dia alimentar[8, 15, 18].

Na Dieta de Atkins Modificada (MAD), menos restritiva, é encorajado o consumo de gordura e os HC estão limitados a 20-30g, distribuídos ao longo do dia, correspondendo o rácio cetogénico a 2:1 ou 1:1[7, 8, 15, 20]. Nesta vertente, não existe limite em relação ao aporte energético diário, não é necessário internamento nem são necessárias pesagens rigorosas de alimentos, podendo optar-se pela estimativa das porções[15, 18, 20]. Por fim, a DC de baixo índice glicémico (DC-IG) é a mais recente e a mais liberal de todas as variantes da DC, onde mais uma vez é encorajado o consumo de alimentos ricos em gordura e na qual se restringem as fontes de HC a alimentos com um índice glicémico inferior a 50[7, 8, 21].

Atualmente, a indicação mais comum para a aplicação da DC é a ERTF, estando também indicada nos défices de GLUT1 e de PDH, entre outros distúrbios metabólicos[6-10]. Da mesma forma que a DC está indicada em algumas patologias, está contraindicada na presença de outras. Estas incluem os distúrbios do

metabolismo lipídico, nomeadamente a nível do transporte dos AG e na beta-oxidação dos lípidos, porfiria, défice de carboxílase do piruvato e insuficiência hepática, pancreática ou renal[6-10]. Está também contraindicada em casos de malnutrição severa ou moderada[6, 9]. Em crianças medicadas com ácido valpróico a DC-MCT está desaconselhada uma vez que existem relatos de falência hepática quando ocorre a combinação do fármaco com esta variante da DC[8, 15]. É ainda importante salientar que na presença de uma estrutura familiar instável ou de outras situações que possam por em causa o correto seguimento da DC, esta se pode encontrar igualmente contraindicada[6, 9].

A DC apresenta alguns efeitos adversos que devem ser conhecidos, monitorizados e, se possível, prevenidos[6, 8, 15, 18]. A curto prazo, os efeitos mais comuns incluem complicações digestivas, como vómitos, náuseas, cólicas, diarreia ou obstipação – que surgem com mais frequência quando o rácio cetogénico é mais elevado – e acidose metabólica – especialmente em indivíduos medicados com inibidores da anídrase carbónica –, mas geralmente são transitórios e não obrigam à interrupção da dieta[6-10, 15, 22-24]. Em indivíduos com historial de refluxo gastroesofágico este pode ser agravado[9, 10]. Desidratação e hipoglicemia podem também ocorrer, especialmente se se utilizarem protocolos que têm como princípio iniciar a DC com jejum[6, 8, 18]. Efeitos menos comuns incluem distúrbios alimentares, como perda de apetite e rejeição alimentar com vómito induzido[6, 22]. A longo prazo podem ocorrer distúrbios gastrointestinais, alteração do perfil lipídico, nefrolitíase, pancreatite, anemia, défices vitamínicos e minerais e osteopenia ou osteoporose – associadas primariamente à utilização prolongada de fármacos antiepiléticos (FAE) e que, em última instância, se podem agravar devido à deficiência de cálcio e vitamina D[6-9, 15, 18, 24, 25]. Uma outra consequência da DC é a cardiomiopatia,

também associada a um défice mineral, o de selénio[7-9]. Importa ainda referir que por vezes é difícil estabelecer quando é que estas complicações derivam da DC ou da medicação e não são inerentes à própria patologia de base[6].

Em crianças, sobretudo nas mais novas, estão documentados atrasos de crescimento, que podem persistir mesmo após a cessação da dieta[9, 24, 26-28]. No entanto, os estudos existentes são um pouco controversos, uma vez que alguns deles, principalmente os de curta duração, indicam que não existem alterações significativas em relação à estatura[29, 30]. Para prevenir este atraso no crescimento pode diminuir-se o rácio cetogénico da dieta, o que permite fornecer um maior aporte proteico, sendo o recomendado de 1,5g proteína/100kcal[7-9, 31].

3. A dieta cetogénica na epilepsia

A epilepsia é uma doença neurológica cerebral que afeta cerca de 50 milhões de pessoas por todo o mundo[32]. Apesar de em aproximadamente 70% dos casos as crises serem controladas com recurso a FAE, estima-se que cerca de 1/3 dos indivíduos desenvolva ERTF, ou seja, apresente crises que não se conseguem controlar com pelo menos 2 FAE de primeira linha, em doses adequadas, combinados ou em monoterapia[6-8, 32]. Em alguns destes doentes, sobretudo nos que se encontram em idade pediátrica, a DC tem sido aplicada como terapêutica não farmacológica[6-8].

3.1. Mecanismos de ação

Os mecanismos subjacentes à atuação da DC estão ainda por clarificar, no entanto, hoje parece mais evidente que esta dieta atua através de múltiplos mecanismos relacionados com os mediadores responsáveis pela excitabilidade neuronal e com as vias bioquímicas seguidas pelos substratos celulares[17, 33].

Um dos mecanismos que pode estar na base da eficácia da DC prende-se com o aumento dos níveis de ácido ɣ-aminobutírico (GABA), através de uma alteração no metabolismo do glutamato, o maior neurotransmissor excitatório a nível cerebral, que na presença dos CC vê a sua conversão a aspartato reduzida, potenciando a síntese de GABA[8, 33]. A contribuir para a diminuição da atividade excitatória é apontado um outro mecanismo, relacionado com a libertação pré-sináptica de glutamato na qual o acetoacetato e o β-hidroxibutirato competem com o ião Cl^- pela ligação alostérica aos transportadores de glutamato, resultando numa libertação diminuída deste neurotransmissor[8, 17, 33-35]. Além destes mecanismos, julga-se que os CC, por incrementarem a produção de ATP e, deste modo, as reservas energéticas, possam ter um efeito sobre o potencial de membrana a nível neuronal, regulando os canais de potássio sensíveis ao ATP, e possam ainda aumentar os níveis de adenosina – que apresenta efeitos anticonvulsivantes pela ativação dos recetores inibitórios adenosina A_1[17, 33, 34]. Também a nível mitocondrial são conhecidos efeitos da DC, que parece ter impacto na diminuição da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), que se encontra particularmente aumentada num estado epileptogénico[17, 33-35]. Na diminuição das ROS estão apontados mecanismos como a expressão aumentada das proteínas desacopladoras nas mitocôndrias do hipocampo – que contribui para estabilizar o potencial de membrana – e o aumento dos níveis de glutationa reduzida[17, 33, 35].

Pelo facto de ser restrita em HC e potenciar a oxidação de AG, a DC conduz a uma restrição glicolítica e à alteração dos níveis de AG polinsaturados presentes na circulação e no cérebro, sendo estes mais dois mecanismos que podem conferir propriedades terapêuticas à DC[33, 34]. A primeira ideia é suportada pela observação de uma rápida reversão no controlo das crises após a ingestão de HC e por estudos

que mostraram um reduzido metabolismo da glicose através da marcação de percursores metabólicos[33, 34]. Já a segunda relaciona-se com os efeitos neuroprotetores reconhecidos dos AG polinsaturados que se pensa que possam contribuir para o controlo das crises[33]. Por fornecer substratos anapleróticos para o ciclo de Krebs, a DC pode favorecer a produção de ATP a nível neuronal e assim contribuir mais uma vez para a redução da excitabilidade neuronal[33].

Além dos mecanismos já descritos, alguns autores apontam outros que possam contribuir para a ação anticonvulsivante da DC, como a expressão diminuída da interleucina 1β, a inibição da atividade da proteína alvo da rapamicina em mamíferos e o aumento da expressão do fator neurotrófico cerebral[8, 17, 33-35].

3.2. Recomendações em pediatria

A decisão de aplicar a DC como terapêutica não farmacológica cabe a um neurologista que, conhecendo o historial clínico do doente, é capaz de identificar os casos que potencialmente beneficiam desta terapêutica[6, 14]. Além deste, também um nutricionista deve acompanhá-lo, estando a seu cargo a prescrição da terapêutica alimentar[6, 8, 14]. Por todas as carências a que está associada e por todas as complicações que dela podem advir, a DC requer uma avaliação prévia à sua utilização, assim como exames complementares e análises laboratoriais regulares após o seu início[6-9].

3.2.1. Avaliação pré-dieta

A avaliação pré-dieta tem como objetivo não só aferir o estado nutricional do indivíduo no ponto de partida mas também excluir a presença de distúrbios metabólicos nos quais a DC possa estar contraindicada[7-9, 15]. Antes de iniciar a DC é ainda importante conhecer as expectativas do doente e/ou familiares em relação

à terapêutica, bem como as barreiras psicossociais que possam pôr em causa a implementação da mesma ou o seu cumprimento a longo-prazo[6-8]. Neste sentido, deve existir uma consulta prévia na qual são fornecidas informações em relação à dieta, suas implicações e possíveis complicações, esclarecendo as dúvidas que possam existir [6-8, 14].

Relativamente à avaliação do estado nutricional, é importante avaliar o peso, a estatura, o peso ideal para a estatura, o índice de massa corporal e, em crianças menores de 2 anos, a medição do perímetro cefálico[6, 8, 14]. De modo a avaliar as preferências alimentares do doente, alergias/intolerâncias e aversões deve ser feita uma história alimentar, com registo dos últimos 3 dias[6-8, 14]. Seguidamente, com a informação recolhida, é decidido qual a variante da DC a instituir, assim como o tipo de suporte nutricional – oral, entérico, parentérico ou misto[6-8]. Além disso, decide-se ainda o tipo de alimentação a fornecer – alimentos e/ou fórmulas especiais – e o rácio cetogénico[6, 7]. Por fim, é elaborado o cálculo das necessidades nutricionais, com base na idade, género e nível de atividade física do doente, e estabelecida a suplementação a introduzir com base nas *Recommended Dietary Allowances* (RDA)[6-8]. Para garantir um crescimento adequado, é recomendado que o valor energético fornecido seja periodicamente revisto – assim como o teor proteico da dieta –, uma vez que as RDA se destinam a crianças saudáveis e o gasto energético pode ser influenciado pela ocorrência de crises ou pela medicação utilizada[9]. A ingestão de fluídos deve ser calculada para cada doente e estes devem ser fornecidos ao longo do dia para garantir um bom estado de hidratação[9].

Em termos da avaliação bioquímica é recomendado efetuar análises sanguíneas completas, incluindo a avaliação dos níveis de eletrólitos – inclusive o bicarbonato sérico, que permite aferir o estado ácido-base –, proteínas totais,

marcadores hepáticos e renais, vitaminas – D, A, E, B12 – e minerais – cálcio, zinco, selénio, magnésio e fósforo[6-9, 14]. É ainda importante avaliar o perfil lipídico, o perfil sérico de acil-carnitina, os aminoácidos séricos e a relação cálcio-creatinina, assim como os níveis urinários de cálcio, creatinina e ácidos orgânicos[6-9, 14]. Durante este processo é importante realizar exames complementares e conhecer o historial pessoal e familiar de dislipidemia e litíase renal, sendo aconselhado realizar uma ecografia renal, se existir historial de nefrolitíase[6-8].

Um outro aspeto a ter em consideração é a medicação habitual, que deve ser revista e, se necessário, alterada para versões isentas ou com baixo teor de HC[6-9]. Regra geral, as formulações líquidas, como xaropes e suspensões apresentam maior quantidade de HC do que as formulações sólidas[18].

3.2.2 Implementação da dieta

A DC pode ser iniciada em regime de internamento ou em ambulatório, não existindo diferenças significativas em relação ao controlo das crises entre estas duas modalidades[6, 7, 36]. No entanto, é recomendado que o tratamento seja iniciado em regime de internamento se se tratar da DCC, uma vez que está associada a mais complicações, ou se se tratarem de lactentes[8, 9, 14]. Dependendo da prática individual de cada centro, a DC pode ser iniciada com restrição energética, e um rácio cetogénico constante, ou através do aumento progressivo do rácio cetogénico, com fornecimento da totalidade do valor energético[6, 7, 37].

Geralmente os centros mais tradicionais recorrem a um período de jejum, que pode ir de 24 a 48 horas, para induzir mais rapidamente a cetose, no entanto hoje sabe-se que iniciando a DC de forma mais gradual sem recurso ao jejum se obtêm os mesmos efeitos no controlo das crises após 3 meses, com menos risco

de efeitos secundários, entre eles a desidratação e a hipoglicemia[7, 8, 15, 38, 39]. Atualmente é recomendado iniciar a DC sem recurso ao jejum, recorrendo a esta prática apenas em determinadas situações, como em doentes mais críticos [6, 9, 22].

Durante o início do tratamento a glicemia e a cetonemia devem ser monitorizadas 2 a 3 vezes ao dia, a menos que sejam observados sintomas de hipoglicemia, devendo estes controlos ser mais frequentes[6, 9]. No caso de a glicemia se encontrar assintomaticamente abaixo dos 40mg/dL, devem ser administrados 10 a 20 mL de sumo de laranja; se a hipoglicemia for sintomática deve ser administrada uma infusão de dextrose a 5% a 4mL/kg/hora[6, 8]. Em caso de hipercetose (cetonemia ≥ 5mmol/L), esta deve ser corrigida com 2-4g de HC[9]. Em ambos os episódios, 15 a 20 minutos depois, a glicemia e/ou a cetonemia devem ser novamente avaliadas[9].

3.2.3 Monitorização da dieta

Após o início da DC é aconselhado realizar consultas de seguimento de forma regular – na primeira semana, passados 15 dias, após 1 mês, posteriormente de 3 em 3 meses e, após 1 ano, de 6 em 6 meses – que permitam aferir a aderência à dieta, avaliar a taxa de crescimento, monitorizar possíveis complicações e fazer ajustes na dieta, no sentido de tentar obter um melhor controlo das crises[6, 7, 14].

De modo a colmatar os défices de vitaminas e minerais associados à DC é recomendada a prescrição de um suplemento multivitamínico com baixo teor de HC, sendo particularmente importante garantir o aporte de cálcio, vitamina D e ferro[6-8, 14]. Dependendo do estado de cada indivíduo pode ser necessário suplementar em selénio, magnésio, zinco, fósforo, carnitina e bicarbonato[6-8]. Existindo risco acrescido de desenvolver nefrolitíase pode ainda estar recomendada a suplementação com citrato de potássio[7-9].

O seguimento da DC implica exames e análises laboratoriais que devem ser realizados com uma frequência trimestral, semestral ou anual, muitos dos quais pedidos antes do seu início[6, 7, 9, 14, 18]. É de salientar que entre os exames necessários está prevista uma densitometria óssea, que deve ser realizada anualmente e um eletrocardiograma, de frequência semestral, particularmente importante em casos de dislipidemia crónica e que serve ainda para despistar o aparecimento de cardiomiopatia[6-8]. De forma periódica devem ser medidos os níveis de CC, que apesar de poderem não estar diretamente relacionados com o controlo das crises, permitem aferir a adesão à dieta[7, 14, 18]. O intervalo de valores habitualmente recomendado situa-se entre os 2 os 5 mmol/L, sendo que se estes valores não forem atingidos e a dieta estiver a ser cumprida, poderá ser necessário reajustar o rácio cetogénico[9].

Para verificar a eficácia da DC é necessário que esta seja mantida durante pelo menos 3 meses, havendo recomendações de que deva ir até aos 6 meses[6-9, 18]. Se a dieta não se mostrar eficaz na redução das crises nem se observarem efeitos adversos deve ser descontinuada no prazo de uma a duas semanas[6, 9]. Em crianças que respondem à dieta, com uma redução das crises >50%, esta deve ser mantida pelo menos durante 2 anos[6-8]. A descontinuação deve ser feita reduzindo o rácio cetogénico a cada 2 ou 3 semanas, sendo recomendado prolongar este período no caso de a redução das crises ser >90% ou se o número de crises aumentar no decurso deste processo[6].

3.3. Eficácia da dieta cetogénica no tratamento da epilepsia

O primeiro ensaio clínico randomizado sobre a eficácia da DC ocorreu em 2008, e neste Neal *et al.* avaliaram 145 crianças e adolescentes a partir dos 2 anos,

com crises diárias, sem resposta ao tratamento com pelo menos 2 FAE e nunca sujeitas à DC[23]. Concluíram que, após 3 meses, a percentagem média de crises era significativamente inferior no grupo de intervenção (sujeito à DC no início do estudo) em relação ao grupo controlo (sujeito à DC após 3 meses de intervenção, mantendo uma dose estável de FAE), tendo-se verificado que 38% das crianças sujeitas à DC tiveram uma redução das crises >50%, por oposição aos 6% no grupo controlo, e que 7% dos que receberam a DC tiveram uma redução de crises >90%, o que não se verificou em nenhum dos controlos, não existindo diferenças significativas na eficácia do tratamento entre síndromes focais ou generalizados[23]. Este estudo teve continuidade, sendo posteriormente testada a eficácia da DCC e da DC-MCT após 3, 6 e 12 meses, verificando-se que em nenhum dos momentos se encontraram diferenças significativas relativamente a uma redução das crises >50 ou >90%[40]. O estudo permitiu concluir que ambas as variantes da DC são eficazes, no entanto, os autores salientam que não é possível afirmar que têm uma eficácia equivalente, uma vez que a taxa de abandono do estudo ao fim de 1 ano foi de 46%[40]. Anos mais tarde, um outro estudo do mesmo género com um desenho muito semelhante, desenvolvido com indivíduos da mesma faixa etária, mostrou que a MAD é bem tolerada e mais eficaz no controlo das crises do que a utilização exclusiva de FAE, sendo que após 3 meses, cerca de 52% dos indivíduos apresentaram uma redução das crises >50%[41]. Mais recentemente, surgiu um novo ensaio clínico randomizado, realizado também em crianças e adolescentes, cujos resultados vêm na linha dos estudos anteriores: 50% dos indivíduos a realizar DC mostraram uma redução de crises >50%, enquanto que no grupo controlo (apenas sob FAE) apenas 18% mostraram a mesma redução[42]. Este estudo trouxe uma novidade na medida em que aferiu não só a redução da frequência das crises

como a redução da severidade das mesmas, sendo que após 4 meses, verificou-se que duas vezes mais pacientes do grupo sujeito à DC relataram uma diminuição nos *scores* de severidade das crises[42].

Durante alguns anos, pensou-se que a DC seria desaconselhada em crianças mais novas, no entanto, uma coorte retrospetiva indicou que esta seria segura e eficaz em crianças com menos de 1,5 anos de idade, tendo-se verificado uma maior cessação das crises neste grupo de crianças, assim como uma maior aceitação da dieta, por comparação com um grupo de crianças mais velhas[25]. Neste sentido, existem outros estudos prospetivos, que indicam que a DC pode apresentar melhores resultados em crianças mais novas (<10 anos)[43]. Num estudo comparativo entre a eficácia da DCC e da MAD, concluiu-se que esta pode ser uma alternativa para o tratamento da ERTF, apresentando maior tolerabilidade e menos efeitos adversos, no entanto, a DCC é uma opção mais adequada em crianças com menos de 2 anos[44]. Alguns estudos, um dos quais randomizado, debruçaram-se ainda sobre os efeitos da DC na cognição, verificando que esta tem um impacto positivo no desenvolvimento neurológico e comportamental em crianças e adolescentes com ERTF, sendo que em alguns parâmetros, os resultados foram independentes do nível de redução das crises[45, 46].

Grande parte dos estudos sobre a eficácia da DC são de cariz observacional, sendo que muitos deles derivam de estudos multicêntricos. Um dos mais recentes, oriundo da Escandinávia, mostra que a DC é bem tolerada e a longo prazo tem uma eficácia pelo menos comparável à dos novos FAE[47]. Resultados semelhantes foram obtidos na Argentina, com 56,5% dos indivíduos a mostrarem uma redução de crises >75%, no entanto em alguns casos verificou-se uma recorrência das mesmas após a interrupção da dieta[48]. Um outro estudo, já mais antigo, aponta

que a DC-IG é segura e eficaz como coadjuvante dos FAE e pode ser usada como alternativa às restantes variantes da DC quando estas não podem ser utilizadas, mostrando ter menos efeitos secundários e maior tolerabilidade do que a DCC[49].

Também em adultos foram realizados alguns estudos – particularmente com a DCC e a MAD – que permitiram constatar que a DC é uma alternativa segura e eficaz no tratamento da ERTF, com taxas de resposta semelhantes às observadas em crianças, tendo-se mostrado uma terapêutica particularmente benéfica nas epilepsias generalizadas num dos estudos[50-53]. Estudos prospetivos sugerem que a MAD será uma alternativa válida e bem tolerada, sendo que estes dados vão de encontro a uma meta-análise de 2015, que aponta que apesar de a DCC poder ser mais efetiva no controlo das crises, a MAD terá maior adesão[54-56].

É ainda de salientar que a evidência fornecida é, de certa forma, limitada, uma vez que as taxas de abandono dos estudos são consideráveis[24, 43, 47, 51, 56].

4. Outras aplicações: a dieta cetogénica nos tumores cerebrais

Atualmente, as possíveis aplicações terapêuticas da DC estão a estender-se a outros campos, nomeadamente aos tumores cerebrais, onde se verifica que, mesmo na presença de oxigénio, as células tumorais convertem o excesso de glicose a lactato, conduzindo a uma menor produção de ATP e a um aumento de produção de macromoléculas que dão sustentação à proliferação celular[57]. Além disso, hoje pensa-se que as células tumorais apresentem alterações metabólicas a nível mitocondrial, gerando um estado de stresse oxidativo crónico, que é atenuado pela utilização da glicólise anaeróbia, sugerindo que este possa ser um mecanismo de sobrevivência[13, 58]. Neste sentido, a DC pode apresentar-se como coadjuvante no tratamento do cancro, uma vez que restringe o fornecimento de glicose às células tumorais e nestas tem a capacidade de potenciar o stresse oxidativo[13, 58].

Os estudos existentes sobre a utilização de uma dieta restrita em HC, como é a DC, parecem indicar que esta possa ser benéfica como terapêutica auxiliar, dando ênfase à ideia de que são necessários ensaios clínicos randomizados para perceber o verdadeiro impacto da dieta no prognóstico da doença[59-63].

5. Reflexão crítica e conclusão

Apesar de a DC não ser uma dieta fácil de manter a longo prazo, os poucos ensaios clínicos randomizados existentes, ainda que com tamanhos amostrais reduzidos, comprovam que esta é uma dieta eficaz no tratamento da ERTF em idade pediátrica. Neste sentido, a DC, nas suas diversas variantes, desde as mais restritivas às mais liberais, não deve ser encarada como uma terapêutica de último recurso, uma vez que a sua introdução nos primeiros anos de vida é benéfica não só porque potencialmente se obtêm melhores resultados no controlo das crises, mas também pelo facto de promover o desenvolvimento cognitivo destas crianças.

Para o sucesso do tratamento com a DC é fundamental a presença de uma equipa multidisciplinar, que faça o acompanhamento regular destes doentes, e que garanta que o efeito terapêutico da dieta se sobrepõe aos seus efeitos adversos. Outro aspeto de extrema importância é o envolvimento familiar, visto que a adesão à DC pode estar comprometida se a família não tiver conhecimento das suas implicações e que, de certa forma, reduz os receios sentidos pelos cuidadores.

No futuro, são necessários mais estudos experimentais, com tamanhos amostrais que contemplem as elevadas taxas de abandono que se verificam, e que recaiam sobre a eficácia da DC não só no tratamento da ERTF, particularmente noutras faixas etárias, mas também em diferentes patologias nas quais a DC começa a ser apontada como uma terapêutica coadjuvante.

Referências Bibliográficas

1. Wheless JW. History of the ketogenic diet. Epilepsia. 2008; 49 Suppl 8:3-5.
2. Guelpa G, Marie, A. La lutte contre l'epilepsie par la desintoxication et par la reeducation alimentaire. Revue de Therapie Medico-Chirurgicale. 1911; 78:8–13.
3. Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. Med Record. 1921; 99:1037–39.
4. Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. Mayo Clinic Bulletin. 1921; 2:307-8.
5. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. Archives of neurology. 1998; 55(11):1433-7.
6. Alberti MJ, Agustinho A, Argumedo L, Armeno M, Blanco V, Bouquet C, et al. Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. Archivos argentinos de pediatria. 2016; 114(1):56-63.
7. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia. 2009; 50(2):304-17.
8. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. Pediatric annals. 2016; 45(12):e446-e50.
9. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society. 2016; 20(6):798-809.
10. Paleologou E, Ismayilova N, Kinali M. Use of the Ketogenic Diet to Treat Intractable Epilepsy in Mitochondrial Disorders. Journal of Clinical Medicine. 2017; 6(6):56.
11. Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide Use of the Ketogenic Diet. Epilepsia. 2005; 46(2):280-89.
12. Stafstrom CE, Rho JM. The Ketogenic Diet as a Treatment Paradigm for Diverse Neurological Disorders. Frontiers in Pharmacology. 2012; 3:59.
13. Branco AF, Ferreira A, Simoes RF, Magalhaes-Novais S, Zehowski C, Cope E, et al. Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond. European journal of clinical investigation. 2016; 46(3):285-98.
14. Kossoff EH, Al-Macki N, Cervenka MC, Kim HD, Liao J, Megaw K, et al. What are the minimum requirements for ketogenic diet services in resource-limited regions? Recommendations from the International League Against Epilepsy Task Force for Dietary Therapy. Epilepsia. 2015; 56(9):1337-42.
15. Sampaio LPdB. Ketogenic diet for epilepsy treatment. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2016; 74:842-48.
16. Peterman MG. The ketogenic diet in epilepsy. Journal of the American Medical Association. 1925; 84(26):1979-83.
17. Clanton RM, Wu G, Akabani G, Aramayo R. Control of seizures by ketogenic diet-induced modulation of metabolic pathways. Amino acids. 2017; 49(1):1-20.
18. Misiewicz Runyon A, So T-Y. The Use of Ketogenic Diet in Pediatric Patients with Epilepsy. ISRN Pediatrics. 2012; 2012:10.
19. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. Neurology. 1971; 21(11):1097-103.

20. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. Epilepsia. 2008; 49 Suppl 8:37-41.
21. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. Neurology. 2005; 65(11):1810-2.
22. Lin A, Turner Z, Doerrer SC, Stanfield A, Kossoff EH. Complications During Ketogenic Diet Initiation: Prevalence, Treatment, and Influence on Seizure Outcomes. Pediatric neurology. 2017; 68:35-39.
23. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. The Lancet Neurology. 2008; 7(6):500-06.
24. Lambrechts DAJE, de Kinderen RJA, Vles HSH, de Louw AJ, Aldenkamp AP, Majoie MJM. The MCT-ketogenic diet as a treatment option in refractory childhood epilepsy: A prospective study with 2-year follow-up. Epilepsy & Behavior. 2015; 51:261-66.
25. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Gröppel G, Mühlebner A, Samueli S, et al. The ketogenic diet in infants – Advantages of early use. Epilepsy Research. 2015; 116:53-58.
26. Kim JT, Kang HC, Song JE, Lee MJ, Lee YJ, Lee EJ, et al. Catch-up growth after long-term implementation and weaning from ketogenic diet in pediatric epileptic patients. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2013; 32(1):98-103.
27. Groleau V, Schall JI, Stallings VA, Bergqvist CA. Long-term impact of the ketogenic diet on growth and resting energy expenditure in children with intractable epilepsy. Developmental medicine and child neurology. 2014; 56(9):898-904.
28. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, Lawson MS, Schwartz RH, Cross JH. Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets. Pediatrics. 2008; 122(2):e334-40.
29. Tagliabue A, Bertoli S, Trentani C, Borrelli P, Veggiotti P. Effects of the ketogenic diet on nutritional status, resting energy expenditure, and substrate oxidation in patients with medically refractory epilepsy: A 6-month prospective observational study. Clinical Nutrition. 2012; 31(2):246-49.
30. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, Hladky H, Anand A, Kriegler S, et al. Growth of children on the ketogenic diet. Developmental medicine and child neurology. 2002; 44(12):796-802.
31. Nation J, Humphrey M, MacKay M, Boneh A. Linear growth of children on a ketogenic diet: does the protein-to-energy ratio matter? Journal of child neurology. 2014; 29(11):1496-501.
32. World Heath Organization. Epilepsy - Fact sheet. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/; 2017. [citado em: 30-06-2017].
33. Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? Neuroscience Letters. 2017; 637:4-10.
34. Danial NN, Hartman AL, Stafstrom CE, Thio LL. How Does the Ketogenic Diet Work? Four Potential Mechanisms. Journal of child neurology. 2013; 28(8):1027-33.
35. de Lima PA, de Brito Sampaio LP, Damasceno NRT. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. Clinics. 2014; 69(10):699-705.
36. Vaisleib II, Buchhalter JR, Zupanc ML. Ketogenic diet: Outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions. Pediatric neurology. 2004; 31(3):198-202.

37. Bansal S, Cramp L, Blalock D, Zelleke T, Carpenter J, Kao A. The ketogenic diet: initiation at goal calories versus gradual caloric advancement. Pediatric neurology. 2014; 50(1):26-30.
38. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. Epilepsia. 2005; 46(11):1810-9.
39. Kim DW, Kang HC, Park JC, Kim HD. Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. Pediatrics. 2004; 114(6):1627-30.
40. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. Epilepsia. 2009; 50(5):1109-17.
41. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial. Epilepsia. 2013; 54(3):481-86.
42. Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles JS, de Louw AJ, Aldenkamp AP, Majoie HJ. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. Acta neurologica Scandinavica. 2017; 135(2):231-39.
43. Suo C, Liao J, Lu X, Fang K, Hu Y, Chen L, et al. Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children. Seizure. 2013; 22(3):174-78.
44. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. Epilepsia. 2016; 57(1):51-8.
45. Zhu D, Wang M, Wang J, Yuan J, Niu G, Zhang G, et al. Ketogenic diet effects on neurobehavioral development of children with intractable epilepsy: A prospective study. Epilepsy & behavior : E&B. 2016; 55:87-91.
46. Ijff DM, Postulart D, Lambrechts DAJE, Majoie MHJM, de Kinderen RJA, Hendriksen JGM, et al. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. Epilepsy & Behavior. 2016; 60:153-57.
47. Hallbook T, Sjolander A, Amark P, Miranda M, Bjurulf B, Dahlin M. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society. 2015; 19(1):29-36.
48. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, Rios V, Soraru A, Arroyo H, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: Multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. Seizure. 2011; 20(8):640-45.
49. Karimzadeh P, Sedighi M, Beheshti M, Azargashb E, Ghofrani M, Abdollahe-Gorgi F. Low Glycemic Index Treatment in pediatric refractory epilepsy: The first Middle East report. Seizure. 2014; 23(7):570-72.
50. Nei M, Ngo L, Sirven JI, Sperling MR. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. Seizure. 2014; 23(6):439-42.
51. Schoeler NE, Wood S, Aldridge V, Sander JW, Cross JH, Sisodiya SM. Ketogenic dietary therapies for adults with epilepsy: Feasibility and classification of response. Epilepsy & Behavior. 2014; 37:77-81.
52. Cervenka MC, Henry BJ, Felton EA, Patton K, Kossoff EH. Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: Experience, efficacy and challenges. Epilepsy & behavior : E&B. 2016; 58:61-8.
53. Klein P, Janousek J, Barber A, Weissberger R. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy. Epilepsy & Behavior. 2010; 19(4):575-79.

54. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EP. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. Epilepsia. 2008; 49(2):316-9.
55. Ye F, Li XJ, Jiang WL, Sun HB, Liu J. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. Journal of clinical neurology (Seoul, Korea). 2015; 11(1):26-31.
56. Kverneland M, Selmer KK, Nakken KO, Iversen PO, Taubøll E. A prospective study of the modified Atkins diet for adults with idiopathic generalized epilepsy. Epilepsy & Behavior. 2015; 53:197-201.
57. Warburg O. On the origin of cancer cells. Science (New York, NY). 1956; 123(3191):309-14.
58. Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, Eichenberger-Gilmore JM, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. Redox Biology. 2014; 2:963-70.
59. Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, Servadei F, Vaccaro S, Mukherjee P, et al. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report [journal article]. Nutrition & Metabolism. 2010; 7(1):33.
60. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kammerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. Nutr Metab (Lond). 2011; 8(1):54.
61. Oliveira CL, Mattingly S, Schirrmacher R, Sawyer MB, Fine EJ, Prado CM. A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: A Narrative Review. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2017
62. Nebeling LC, Lerner E. Implementing A Ketogenic Diet Based on Medium-chain Triglyceride Oil in Pediatric Patients with Cancer. Journal of the American Dietetic Association. 1995; 95(6):693-97.
63. Schwartz K, Chang HT, Nikolai M, Pernicone J, Rhee S, Olson K, et al. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. Cancer & Metabolism. 2015; 3:3.