

ABC DA dieta CETOGENICA

PARA EPILEPSIA
FARMACORRESISTENTE

COORDENAÇÃO:
Leticia Pereira de Brito Sampaio



LBE
LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA



DANONE

NUTRICIA
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION

ABC DA dieta CETOGENICA

PARA EPILEPSIA
FARMACORRESISTENTE

COORDENAÇÃO:
Leticia Pereira de Brito Sampaio

Rio de Janeiro - 2018

DOC
C O N T E N T



SP Av. Santa Catarina, 1.521 - Sala 308 - Vila Mascote - SP - (11) 2539-8878
RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
USA 4929 Corto Drive - Orlando - FL - 32837 - 1 (321) 746-4046

www.doccontent.com.br | atendimento@doccontent.com.br

Diretor

Renato Gregório

Gerente editorial

Bruno Aires

Coordenadora editorial

Thaís Novais (MTB: 35.650-RJ)

Editor

Marcello Manes

Coordenador técnico-científico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenador de revisão

Leonardo de Paula

Capa e diagramação

Monica Mendes

Gerentes de relacionamento

Fabiana Costa, Karina Maganhini, Katia Martinez, Sâmia Nascimento, Selma Brandespim e Thiago Garcia

Assistente comercial

Heryka Nascimento

Produção gráfica

Pedro Henrique Soares e Tiago Silvestre

Sampaio, Letícia Pereira de Brito
ABC da dieta cetogênica para Epilepsia Farmacorresistente / Letícia Pereira de Brito
Sampaio - Rio de Janeiro: Editora DOC Content, 2018. 1ª edição - 220p.
ISBN: 978-85-8400-100-2
1. ABC da dieta cetogênica. I Sampaio, Letícia Pereira de Brito
CDD-641.1

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa do autor. Direitos reservados ao autor.

Autores

Letícia Pereira de Brito Sampaio, coordenadora

Doutora em Neurologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP); médica assistente em Neurologia Infantil e coordenadora do Ambulatório de Dieta Cetogênica do Instituto da Criança do HCFMUSP; neurofisiologista clínica e neurologista infantil no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo

Cristina Yuri Takakura

Nutricionista formada pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp); especialista em Nutrição Clínica em Pediatria pelo Instituto da Criança do HCFMUSP; nutricionista das Unidades de Nutrologia, Hepatologia, Berçário, Erros Inatos do Metabolismo e Dieta Cetogênica da mesma instituição

Daniela Kawamoto Murakami

Nutricionista graduada pela Universidade de São Paulo (USP); especialista em Nutrição Clínica e Terapia Nutricional pelo Grupo de Apoio à Nutrição Enteral e Parenteral (Ganep); nutricionista supervisora da autarquia hospitalar municipal do Hospital Municipal Dr. Fernando Mauro Pires da Rocha, de São Paulo; ex-nutricionista do Ambulatório de Dieta Cetogênica do Instituto da Criança do HCFMUSP

Flavia Balbo Piazzon

Médica pediatra e geneticista pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), com doutorado pelo Departamento de Patologia da FMUSP; médica consultora do Serviço de Referência de Triagem Neonatal da APAE de São Paulo; médica geneticista da Mendelics Análise Genômica

Luciana Midori Inuzuka Nakaharada

Médica neuropediatra e neurofisiologista responsável pelo Serviço de Epilepsia e Neurofisiologia do Hospital Municipal Menino Jesus, em São Paulo; neurofisiologista do Serviço de Eletroencefalograma e Videoeletroencefalograma do Hospital Sírio Libanês, em São Paulo

Ludmila Inácio de Lima Uchôa

Médica neurologista infantil do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), da Secretaria de Saúde do Distrito Federal; fellowship em Epilepsia no Hospital Felício Rocho, de Belo Horizonte (MG); coordenadora do Ambulatório de Dieta Cetogênica do HMIB

Marcela Gregório

Graduada em Nutrição pelo Centro Universitário São Camilo, em São Paulo; mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); responsável pelo Serviço de Dieta Cetogênica no Ambulatório de Epilepsia Infantil da Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias (Unipete) do Hospital São Paulo, da Unifesp; colaboradora da Associação Brasileira de Epilepsia (ABE); diretora do Instituto Ceto Brasil João e Maria

Mariana Baldini Prudencio

Nutricionista graduada pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP); mestranda no programa de pós-graduação em Nutrição em Saúde Pública da mesma instituição

Marta Duarte Waltreith Koch

Nutricionista do Ambulatório de Dieta Cetogênica do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

Patricia Azevedo de Lima Masuda

Docente da Kroton Educacional; doutora e mestre em Ciências pela USP, com projeto de pesquisa em Dieta Cetogênica; especialista em Nutrição Clínica pelo Grupo de Apoio à Nutrição Enteral e Parenteral (Ganep); nutricionista pela Faculdade de Saúde Pública da USP

Lenycia de Cassya Lopes Neri

Formada em Nutrição pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; especialista em Nutrição Clínica pela ASBRAN; mestre em nutrição pela Faculdade de Medicina da USP; coordenadora geral do curso de Pós Graduação de Nutrição Clínica Materno Infantil, realizado no Instituto da Criança – HCFMUSP; estágio no Children’s Hospital of Philadelphia, com observação do Serviço de Dieta Cetogênica; membro do Grupo de Trabalho de Dieta Cetogênica do Estado de São Paulo

Vera Braatz

Formação em Neurologia e Epilepsia pelo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná; *fellowship* clínico em Epilepsia pelo Queen Square Hospital - University College London; neurologista e epileptologista na Clínica Neurológica e Hospital São José, Joinville - SC

Sumário

1	Introdução	10
1.1	Definição	10
1.2	Uma breve história	10
2	Mecanismos neurobioquímicos da dieta cetogênica	16
2.1	Alterações metabólicas induzidas pela dieta cetogênica	16
2.2	Mecanismos antiepilépticos	18
2.2.1	Modulação dos neurotransmissores	19
2.2.2	Potencial de membrana e canais de íons	21
2.3	Modelos animais em epilepsia	22
2.4	Efeitos sobre o cérebro em desenvolvimento e diferenças em relação à idade	22
2.5	Efeito neuroprotetor	23
3	Tipos de dieta	25
3.1	Dieta cetogênica clássica	26
3.2	Dieta cetogênica com triglicerídeos de cadeia média	26
3.3	Dieta de Atkins modificada	27
3.4	Dieta de baixo índice glicêmico	28
3.5	Como escolher o tipo de dieta	29
4	Indicações da dieta cetogênica na epilepsia	32
5	Contraindicações da dieta cetogênica	40
6	Avaliação pré-dieta	43
6.1	História médica	44
6.2	História alimentar e avaliação nutricional	45
6.3	Avaliação da medicação concomitante	55
6.4	Avaliação da qualidade de vida e do estado cognitivo	55
6.5	Compromisso do paciente	57

7 Exames complementares	58		
7.1 Exames complementares iniciais	58		
7.2 Exames complementares no seguimento	62		
7.3 Regiões com recursos limitados: exames complementares obrigatórios	63		
8 Iniciando a dieta cetogênica	65		
8.1 Jejum x não jejum	66		
8.2 Início em hospital x domicílio	67		
8.3 Cálculo da dieta cetogênica	70		
8.4 Cálculo de líquidos	72		
8.5 Cálculos e menus de acordo com o tipo de dieta	73		
8.6 Cálculo da dieta enteral	77		
8.7 Monitoramento durante o início da dieta cetogênica	80		
8.7.1 Glicose	81		
8.7.2 Cetonas	82		
8.7.3 Outros fatores	84		
8.7.4 Ajuste fino	86		
8.8 Treinamento dos pais e/ou cuidadores	89		
9 KetoCalculadora	90		
10 Suplementação na dieta cetogênica	103		
10.1 Cálculo da suplementação de vitaminas e minerais	109		
10.2 Polivitamínicos	112		
10.3 Cálcio e vitamina D	114		
10.4 Citratos orais	117		
10.5 Carnitina	117		
10.6 Ômega 3	118		
10.7 Selênio	123		
10.8 Avaliação no seguimento	124		
11 Efeitos adversos	127		
11.1 Efeitos adversos durante o início da dieta cetogênica	128		
11.1.1 Hipoglicemia	128		
11.1.2 Desidratação	129		
11.1.3 Acidose metabólica	129		
11.1.4 Alterações gastrointestinais	129		
11.1.5 Letargia	130		
11.1.6 Recusa alimentar	131		
11.2 Efeitos adversos em longo prazo	131		
11.2.1 Hiperlipidemia	131		
11.2.2 Nefrolitíase	133		
11.2.3 Alterações gastrointestinais	134		
11.2.4 Atraso de crescimento	135		
11.2.5 Alterações ósseas: osteoporose/osteopenia e fraturas	135		
		11.2.6 Alterações cardíacas	136
		11.2.7 Alterações de eletrólitos, vitaminas e minerais	136
12 Seguimento	137		
12.1 Avaliação da eficácia	138		
12.2 Ajuste fino	141		
12.3 Implicações no uso de medicações	147		
12.3.1 Conteúdo de carboidrato das medicações	147		
12.3.2 Fármacos antiepilépticos, outras medicações e dieta cetogênica	149		
13 Descontinuação da dieta cetogênica	151		
13.1 Descontinuação precoce	151		
13.2 Descontinuação após resposta positiva à dieta cetogênica	152		
14 Dieta de Atkins modificada	157		
14.1 Iniciando a dieta modificada de Atkins	159		
15 Dieta cetogênica em crianças menores de 2 anos	166		
15.1 Indicações e contraindicações nessa faixa etária	167		
15.2 Preparando para o tratamento	169		
15.3 Qual dieta escolher e como iniciar	169		
15.4 Tratamento	173		
15.5 Seguimento e efeitos adversos	176		
15.6 Situações de emergência	179		
15.7 Seguimento e descontinuação	180		
16 A dieta cetogênica em situações especiais	182		
16.1 Doenças intercorrentes	182		
16.2 Unidade de Terapia Intensiva - Coma induzido devido a <i>status epilepticus</i>	183		
16.3 Durante o jejum via oral para procedimentos ou cirurgia	184		
16.4 Em outras restrições alimentares	185		
Anexos	186		
Dieta cetogênica durante a internação	187		
Carta informativa para médicos	192		
Carta para a escola	195		
Carta sobre a necessidade da fórmula cetogênica	196		
Carta para viagens aéreas	197		
Referências	198		

Introdução

1.1 Definição

A dieta cetogênica (DC) é um tratamento médico indicado para o controle das crises epiléticas. É rica em gorduras, adequada em proteínas e pobre em carboidratos e foi desenvolvida para mimetizar, em nosso organismo, os efeitos bioquímicos do jejum, mantendo um estado de anabolismo¹.

Durante o jejum, nosso organismo possui uma reserva de glicose por 24 a 36 horas. Após o consumo da glicose, o corpo passa a utilizar a própria gordura como fonte de energia. Uma pessoa em DC tem como fonte de energia principal a gordura externa, recebida por meio da dieta, em detrimento do carboidrato, que é bastante restrito durante a DC, e do uso de sua própria gordura corporal. A oferta abundante de gordura permite seu uso como fonte primária de energia por maiores períodos de tempo².

1.2 Uma breve história

Desde a era de Hipócrates (460 a.C.-370 a.C.), conforme registrado em seus escritos, o jejum é considerado um tratamento para a epilepsia. Essa prática também foi documentada nos tempos bíblicos: o evangelho segundo

Marcos (9:14-29) relata a história de Jesus curando um menino epilético com “oração e jejum”. A *Transfiguração*, quadro do pintor italiano renascentista Rafael Sanzio, é a mais famosa pintura de uma pessoa com epilepsia, que integra essa passagem bíblica³.

Figura 1: A *Transfiguração*, de Rafael Sanzio (c. 1517-1520)



A primeira observação científica sobre o valor do jejum na epilepsia foi realizada no início do século XX, em 1911, pelos médicos franceses Guelpa e Marie, que relataram que as convulsões eram menos graves quando o paciente adotava o jejum⁴.

Nos Estados Unidos, em 1921, um dos pioneiros no estudo da epilepsia, o pediatra de Nova York Dr. Geyelin⁵, relatou, pela primeira vez, na American Medical Association Convention, sua experiência com o jejum como tratamento da epilepsia e foi, também, o primeiro a relatar a melhora cognitiva que poderia ocorrer com o jejum. Geyelin citou o caso de uma criança de 10 anos, com crises de grande e pequeno mal, que havia sido tratada no estado de Michigan pelo médico osteopata Dr. Hugh W. Conklin com jejum durante 15 dias consecutivos, obtendo o controle de suas crises. Dr. Hugh acreditava que a epilepsia tinha sua origem em toxinas provenientes do intestino, sendo necessário deixá-lo em repouso. Com base na observação dessa criança e de outros dois pacientes tratados por Dr. Hugh, Geyelin privou 36 pacientes de todos os alimentos por 20 dias e 87% deles ficaram livres de crises⁵. Em 1922, os especialistas Lennox e Cobb começaram a estudar por que o jejum funcionava como um tratamento para a epilepsia e foram os primeiros a observar o aumento do ácido úrico e da acidose que ocorria após dois ou três dias de jejum, acompanhado pela redução das convulsões². Aproximadamente na mesma época, em 1921, Dr. Woodyatt observou que a acetona e o ácido beta-hidroxibutírico aparecem em pessoas submetidas ao jejum ou com uma dieta com proporção muito baixa de carboidratos e muito alta de gordura⁶.

Infelizmente, não podemos e não conseguimos viver em jejum. Em 1921, Dr. Russell Wilder, na Clínica Mayo, foi o primeiro a publicar que o efeito benéfico do jejum para as crises epiléticas poderia ser obtido por outros meios e cunhou o termo “dieta cetogênica”⁷. Esta poderia ser mantida por um período prolongado de tempo. Em 1924, Dr. Peterman, também na Clínica Mayo, tornou efetivo o cálculo da DC, exatamente da mesma forma que calculamos a DC clássica (DCC) atualmente: 1g da proteína por quilo de peso nas crianças, 10g-15g de hidrato de carbono por dia e o restante das calorias em forma de gordura⁸.

A DC foi amplamente utilizada ao longo dos anos 1920 e 1930, sendo reportada sua eficácia no controle de mais de 50% das crises epiléticas em 60% a 75% das crianças, controle de mais de 90% das crises em 30% a 40% dos pacientes e ausência de melhora em 20% a 40%. Quando a difenil-hidantoína foi descoberta, em 1938, a atenção de médicos e pesquisadores voltou-se para os novos fármacos antiepiléticos (FAE). Os medicamentos eram mais

fáceis de administrar e a DC era considerada difícil, rígida e de maior custo. Com o passar do tempo, médicos e nutricionistas se esqueceram desse tratamento. A partir de 1970, a DC continuou sendo indicada de forma esporádica no Hospital Johns Hopkins, em Baltimore, por Dr. Samuel Livingston e sua nutricionista Millicent Kelly².

Huttenlocher *et al.*, em 1971, introduziram a dieta com triglicerídeos de cadeia média (DTCM), que permite uma produção maior de corpos cetônicos por caloria, permitindo uma restrição menor de carboidratos e proteínas, tornando a dieta mais palatável⁹.

Em 1993, nos Estados Unidos, com uma história real sobre uma criança de 2 anos, Charlie, com epilepsia não controlada após uso de fármacos e cirurgia, a DC recebeu atenção da mídia nacional. O pai de Charlie, Jim Abrahams, ao pesquisar tratamentos para a epilepsia por conta própria, encontrou uma referência à DC e levou o filho para o Johns Hopkins, em Baltimore, o único centro de epilepsia em que a DC continuava a ser realizada, na época por Dr. Freeman e a mesma nutricionista, Millicent Kelly, uma superespecialista no tratamento com a DC. Charlie ficou livre de crises e melhorou seu desenvolvimento. Jim Abrahams criou a Charlie Foundation, com o objetivo de difundir informações sobre a DC com vídeos para pais, bem como para médicos e nutricionistas, forneceu recursos para publicações e apoiou o primeiro estudo multicêntrico prospectivo sobre a eficácia da DC. Em 1997, Jim Abrahams dirigiu o filme *First Do No Harm* (no Brasil, *Pela vida do meu filho*), estrelado por Meryl Streep, sobre a luta de Charlie contra a epilepsia. Em 2004, Emma Williams fundou, no Reino Unido, a Matthew's Friends, em homenagem a seu filho, também no intuito de fornecer suporte para tratamentos dietéticos para a epilepsia, com extensões para África do Sul, Canadá e Holanda⁶. Em 2008, foi publicado, por Neal *et al.*¹⁰, o primeiro estudo randomizado e controlado que demonstrou a eficácia da DC em crianças com Epilepsia Farmacorresistente.

No Brasil, o primeiro programa de DC começou em 1984, no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, com Dra. Maria Joaquina Marques-Dias e a nutricionista Maria Aparecida Vieira. Foi iniciado de maneira um pouco urgente, porque destinava-se a atender uma criança normal, que apresentava 100 a 200 crises ao dia, a despeito do uso



de vários FAE. Desde que entrou em cetose franca, por meio do jejum, as crises diminuíram de maneira consistente e passaram a ser quase imperceptíveis, resultando em consequente melhoria do eletroencefalograma e do estado cognitivo. A partir desse primeiro paciente, a nutricionista conseguiu definir a fórmula ideal, que significava, realmente, uma DC 4:1, iniciando, nesse serviço, a fase científica da DC, em sua apresentação mais ortodoxa. Os pacientes internavam-se para realizar o jejum indutor da cetose e a realimentação com a DC. Por volta de 1994, iniciamos, nesse serviço, a indução da cetose pela introdução direta da DC, sem a necessidade de internação, iniciando DC 2:1 e DC 3:1, até chegarmos à cetose plena. Acreditamos que, dessa forma, poupamos muito sofrimento às crianças e recursos hospitalares, além de reduzirmos as chances de hipoglicemia e de outros riscos associados à hospitalização.

Desde o início dos anos 1990, foi observado um aumento dramático em artigos científicos sobre DC e, atualmente, a dieta cetogênica é um tratamento bem estabelecido e comprovadamente eficaz para a epilepsia. Hoje, a dieta é adotada em mais de 45 países e novas modalidades de DC estão disponíveis, como a dieta de Atkins modificada (DAM) e a dieta de baixos índices glicêmicos (DBIG), além de novas fórmulas cetogênicas, facilitando sua introdução e manutenção¹¹. Em 2009, foi publicado na revista *Epilepsia*, por Dr. Kossoff e outros médicos e nutricionistas especialistas na dieta cetogênica em todo o mundo, o primeiro consenso internacional para implementação desse tratamento¹².

A dieta de Atkins foi promovida pelo cardiologista Robert Atkins, em 1972. É rica em gorduras, pobre em carboidratos e induz a cetose. A DAM foi introduzida pela primeira vez em 2003, no Hospital Johns Hopkins, após o relato de uma mãe que iniciou o filho na dieta por conta própria, enquanto aguardava admissão hospitalar para início da DC, e obteve o controle das crises epiléticas. É uma variante mais palatável e menos restritiva, sendo indicada para crianças maiores, adolescentes e adultos¹³.

Por sua vez, a dieta de baixo índice glicêmico (DBIG) para tratamento de epilepsia foi relatada pela primeira vez em 2005¹⁴. Os primeiros pacientes tratados com a DBIG foram dois meninos adolescentes com Epilepsia Farmacorresistente, que, após o início DC clássica, obtiveram uma redução de mais de 90% na frequência de crises epiléticas, mas não toleraram as restrições.

Depois que a DCC foi interrompida, os pais notaram uma flutuação na frequência de crises, de acordo com o consumo de alimentos ricos em carboidratos, quando observavam um aumento da frequência de crises epiléticas. Após essa observação, ambos os meninos iniciaram uma dieta que permitia ingestão total de carboidratos maior que na DCC, mas com carboidratos limitados a alimentos com baixo índice glicêmico, que produzem, relativamente, pequena elevação na glicemia. Ambos obtiveram mais de 90% de controle das crises epiléticas.

Atualmente, novas aplicações estão sendo estudadas para o tratamento com a DC, como câncer, autismo, cefaleia e demência.



Capítulo 2

Mecanismos neurobioquímicos da dieta cetogênica

Os mecanismos de ação da DC, utilizada há quase 100 anos no tratamento da epilepsia, ainda não estão completamente esclarecidos. Os estudos, na maioria experimentais, em modelos animais *in vivo* e modelos *in vitro*, apresentam os prováveis mecanismos complexos da DC, que controlam as crises epiléticas, exercem efeito neuroprotetor e ocasionam diversas alterações metabólicas¹. A alta complexidade desses mecanismos neurobioquímicos permeia o órgão biológico mais obscuro, o cérebro, cercado de facetas ainda não descobertas. O cérebro torna-se ainda mais intrigante quando se estuda a epilepsia e o efeito de uma dieta completamente modificada, em comparação com os padrões dietéticos habituais.

2.1 Alterações metabólicas induzidas pela dieta cetogênica

A DC induz o organismo a utilizar a gordura como fonte de energia. Os lipídios são metabolizados no fígado em ácidos graxos e, posteriormente,

oxidados na mitocôndria do hepatócito, gerando um excesso de acetil-CoA. Em uma dieta habitual, a acetil-CoA segue para a via do ciclo de Krebs e produz energia, na forma de ATP. Na DC, devido à baixa concentração de oxaloacetato, a velocidade de oxidação por meio dessa via é reduzida, favorecendo a cetogênese, ou seja, a geração dos corpos cetônicos denominados acetoacetato, acetona e β -hidroxibutirato². Os corpos cetônicos atravessam a barreira hematoencefálica, por meio dos transportadores de ácido monocarboxílico³, e entram no ciclo de Krebs, sendo o substrato energético para o cérebro. Dessa forma, a oferta excessiva de gordura é capaz de manter o estado metabólico de jejum, situação em que os lipídios são usados como fonte energética, mantendo um estado de cetose.

As principais alterações metabólicas induzidas pela DC incluem o aumento dos corpos cetônicos no plasma, o efeito sedativo destes, o grau de acidose, a desidratação parcial, a estabilização dos níveis séricos de glicose, mudanças na concentração lipídica e a adaptação do cérebro.

O efeito direto dos corpos cetônicos, como antiepiléticos, foi demonstrado em vários modelos animais⁴. Apesar de ainda não ser conhecido o alvo molecular pelo qual os corpos cetônicos controlam as crises epiléticas, as evidências sugerem que a mitocôndria esteja envolvida⁵.

A concentração de corpos cetônicos totais pode ser avaliada na urina – medida da cetonúria – e/ou no sangue – medida da cetose capilar. Pode, também, ser avaliado no sangue o nível sérico do corpo cetônico específico, como a concentração sérica de β -hidroxibutirato. Para a cetose urinária, o objetivo são três cruzeiros com indicação de cor roxa (> 150mg/dl) e a cetose capilar de 3mmol/l a 6mmol/l^{6,7}. Nem sempre existe correlação entre os corpos cetônicos medidos na urina e no sangue. Também parece não haver uma correlação consistente entre os níveis plasmáticos dos corpos cetônicos e o controle das crises epiléticas, sugerindo o papel de outros mecanismos antiepiléticos, além da cetose^{8,9}.

Devido às alterações metabólicas, alguns indivíduos apresentam sonolência no início da DC, por um período que pode variar de três a quatro dias a até 20 dias.

O acúmulo excessivo de corpos cetônicos pode levar à redução significativa do pH sanguíneo, tornando-o muito ácido. A cetoacidose ou acidose

metabólica pode ocasionar efeitos adversos que, quando não tratados, impactam a adesão ao tratamento e podem evoluir com consequências maiores (vômitos recorrentes, inapetência, hipotonia, hipotensão). Nesse caso, é necessário intervir com administração de solução tampão, sendo comum o uso de bicarbonato de sódio, que atenua e estabiliza essa alteração metabólica⁷. A estabilização dos níveis séricos de glicose parece contribuir para o controle das crises epiléticas⁵.

2.2 Mecanismos antiepiléticos

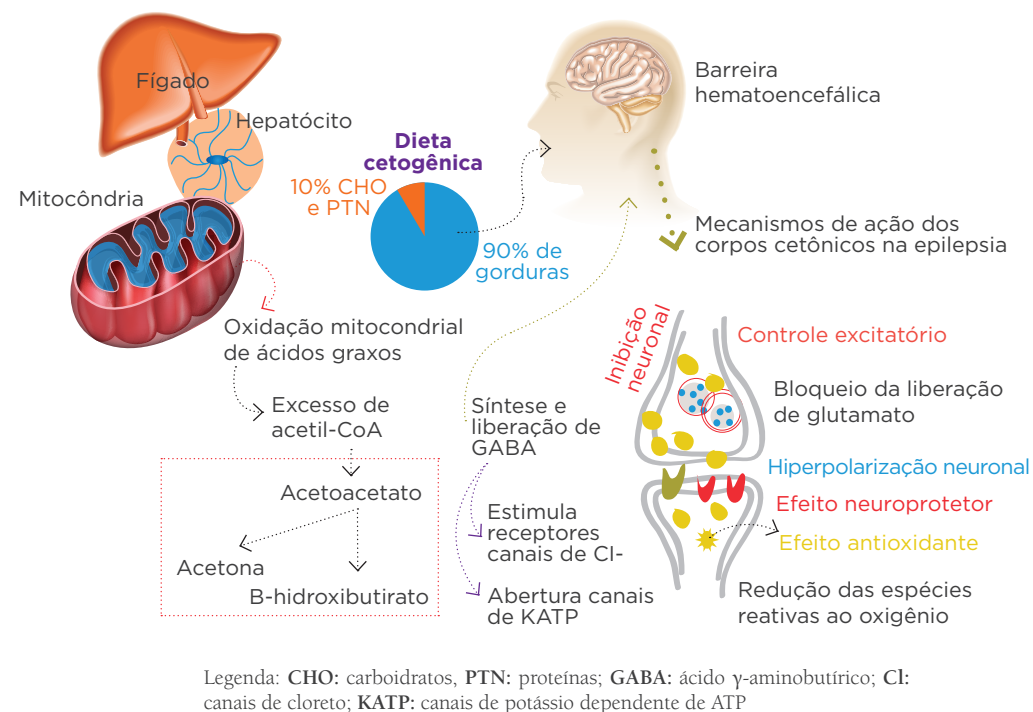
São sugeridos diferentes mecanismos pelos quais a DC exerce seu efeito antiepilético, e observa-se que, para determinada epilepsia, um mecanismo pode ser mais importante que o outro.

Estudos recentes sugerem que os tipos de ácidos graxos ofertados na DC podem interferir nesses mecanismos de forma diferenciada. Referem, ainda, que os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs), especialmente o ômega 3 e o ácido docosa-hexanoico (DHA), têm propriedades antiepiléticas e podem apresentar maior eficácia clínica no controle de crises epiléticas em comparação com os ácidos saturados^{10,11}.

Outros estudos em modelos animais sugerem uma mudança da composição da membrana celular que pode estar associada à ativação de receptores de proliferação do peroxissomos (PPARs), sugerindo efeito anti-inflamatório e maior controle de crises epiléticas¹².

De maneira geral, o efeito da DC está associado especialmente a modulação dos neurotransmissores, potencial de membrana, canais de íons, mudanças na concentração de monoaminas e ação neuroprotetora (figura 2).

Figura 2: Oxidação de lipídios e mecanismos neurobioquímicos dos corpos cetônicos



2.2.1 Modulação dos neurotransmissores

A concentração de neurotransmissores é a principal via estudada e a de maior evidência científica sobre o efeito da DC. Vários estudos referem que os corpos cetônicos modulam neurotransmissores e influenciam suas concentrações, especialmente as dos principais neurotransmissores excitatórios e inibitórios (glutamato e ácido γ -aminobutírico – GABA, respectivamente)^{13,14}.

Hipótese GABAérgica

Os corpos cetônicos parecem influenciar o metabolismo do glutamato, favorecendo o aumento da concentração do GABA. O GABA é um intermediário do α -cetoglutarato sintetizado no ciclo de Krebs via glutamato e

convertido em GABA pela glutamato descarboxilase³. Nessa via, os corpos cetônicos parecem estimular a ação dessa enzima, sendo uma das hipóteses associadas ao efeito dos corpos cetônicos na queda da concentração de aspartato, estimulando a glutamato descarboxilase e aumentando a síntese de GABA, que tem função inibitória, resultando, consequentemente, no controle das crises epiléticas¹⁵.

Em vias normais, o glutamato é captado por astrócitos, que convertem glutamato em glutamina por meio da enzima glutamina sintase. Posteriormente, a glutamina é transportada para os neurônios, sendo hidrolisada para glutamato, que pode ser convertido em GABA ou transaminado para aspartato, em uma reação que requer oxaloacetato¹⁶. Como a DC induz mudanças no metabolismo, reduzindo a concentração de oxaloacetato, devido à restrição de carboidrato e proteína, a geração de aspartato a partir de glutamato é diminuída, estimulando a via da glutamato descarboxilase e a biossíntese de GABA, fundamentando a hipótese GABAérgica.

Hipótese glutaminérgica

A razão glutamato-cetose pode modular as funções fisiológicas por meio dos transportadores vesiculares de glutamato (VGLUT). Foi observado que, *in vitro*, o cloro tem função alostérica sob VGLUT, que é competitivamente inibido pelos corpos cetônicos, sendo esse efeito devido, principalmente, ao acetoacetato e, em menor proporção, ao β -hidroxibutirato¹⁷.

Essa hipótese também foi verificada em um estudo recente *in vivo*. O acetoacetato, em doses altas (10nM), foi capaz de suprimir a liberação do glutamato e as crises epiléticas de ratos expostos a droga estimulante de crises epiléticas¹⁸. Estima-se que, em crianças, a DC promova concentração no líquido cefalorraquidiano (LCR) de 0,3mM, inferior às dosagens observadas nos modelos animais. Além disso, na via de produção de corpos cetônicos, o acetoacetato é convertido, principalmente, em β -hidroxibutirato, sendo provável que este também apresente algum efeito nessa via de controle de excitação neuronal.

Foi observado, ainda, o efeito dos corpos cetônicos na modulação de VGLUT 1 e VGLUT 2 e na regulação do Cl⁻¹⁹. Propõe-se que essa modulação seja fundamental no controle excitatório, entretanto, o mecanismo molecular envolvido nesse processo ainda precisa ser elucidado.

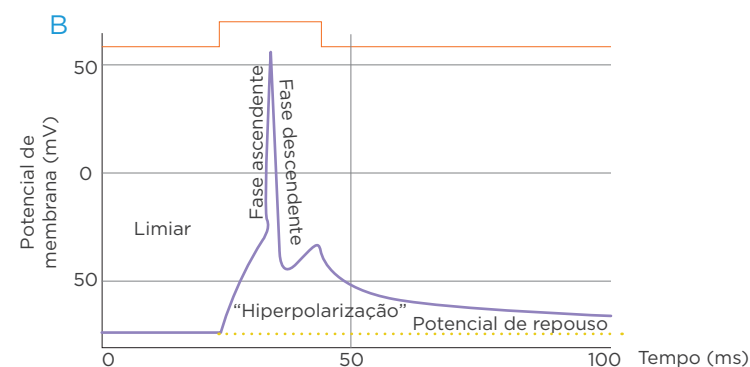
2.2.2 Potencial de membrana e canais de íons

O aumento da inibição ou redução da excitabilidade, se suficientemente intenso, também pode influenciar a função do cérebro, controlando as crises epiléticas e complementando os efeitos dos neurotransmissores²⁰. Conforme relatado, a alta concentração de GABA parece estimular os receptores dos canais de cloreto (Cl⁻), contribuindo para o aumento do influxo negativo de íons, modulando o potencial de ação e induzindo a hiperpolarização neuronal¹⁵.

A fase ascendente, de despolarização, é característica da epilepsia e das crises epiléticas, assim, a hiperpolarização é responsável por inibir a ativação dos canais de cálcio e sódio, atividades necessárias para a excitação neuronal²¹. Além disso, a indução da hiperpolarização neuronal também pode ser associada ao crescimento da abertura dos canais de KATP, também contribuindo para o controle da excitação neuronal²¹.

Estudos sugerem que a relação entre neurotransmissores, canais de íons e, consequentemente, a modulação do potencial de ação, essenciais para o impulso nervoso, é intensa na atividade elétrica anormal da epilepsia, favorecendo a fase ascendente (despolarização). A DC facilita a hiperpolarização da membrana neuronal, estabilizando o potencial de ação e o controle das crises epiléticas (figura 3).

Figura 3: Potencial de ação durante o impulso nervoso



Fonte: Quillfedt JA, 2005²²



2.3 Modelos animais em epilepsia

Outro mecanismo do efeito da DC investigado em modelos animais é a modulação das aminas biogênicas, especialmente norepinefrina e adenosina^{5,23-25}.

Em modelos animais, a concentração de norepinefrina aumentou em ratos que receberam a DC, sendo esse efeito dependente do transportador, pois aqueles que tiveram o transportador de norepinefrina danificado não apresentaram essa mesma resposta²⁵. Foi demonstrado, também, que a concentração de norepinefrina no hipocampo de ratos alimentados com DC foi maior que a de ratos alimentados com dieta normal²⁶.

Alguns autores consideram a adenosina como o principal neuromodulador inibitório das crises epiléticas²⁶. Foi observado que camundongos transgênicos que tinham deficiência de adenosina apresentaram crises eletrográficas no hipocampo²⁷. Há evidências sugerindo que a DC exerce efeito antiepilético, restaurando a concentração de adenosina e ativando receptores (A1R) por meio de mecanismos proporcionados pela baixa concentração de glicose²⁴.

Outros possíveis mecanismos podem estar associados. A redução de glicose, por si só, parece ser a hipótese alternativa e complementar. Os efeitos eletrofisiológicos da redução de glicose em neurônios piramidais na área CA3 do hipocampo foram observados e a restrição de glicose levou à liberação de ATP nesses neurônios. O aumento de ATP extracelular, mediante degradação por ectonucleotidases (nucleotídeos expressos na membrana plasmática) à adenosina, ativou receptores de adenosina A1, que foram acoplados à abertura de canais KATP, contribuindo para o controle da excitação neuronal²⁸.

2.4 Efeitos sobre o cérebro em desenvolvimento e diferenças em relação à idade

Os efeitos antiepiléticos da DC apresentam-se promissores especialmente na infância, devido ao período do desenvolvimento cerebral, cognitivo e neuropsicomotor. O controle precoce das crises epiléticas é fundamental para o bom desenvolvimento na infância e adolescência, repercutindo na vida adulta.

Em muitos estudos e na prática clínica, o melhor controle das crises epiléticas é observado em crianças e, de forma geral, as menores respondem

melhor que as maiores, demonstrando que, provavelmente, existem mecanismos associados à idade.

Alguns autores referem que essa resposta pode estar associada aos transportadores monocarboxílicos, que fazem o transporte dos corpos cetônicos pela barreira hematoencefálica para o cérebro^{29,30}. Estes seriam responsáveis por crianças menores apresentarem resposta clínica maior à DC, visto que a idade parece ser inversamente proporcional à eficácia ou à concentração desses transportadores, sendo que esta diminui com o desenvolvimento cerebral e a quantidade deles é menor na vida adulta³. Alterações metabólicas adaptativas em condições neuropatológicas podem resultar no aumento da concentração dos transportadores³¹.

2.5 Efeito neuroprotetor

Dentre todos os mecanismos, o mais questionado pelos familiares, pacientes e profissionais de saúde está relacionado à permanência do controle das crises epiléticas após a retirada da DC, excetuando os casos de erros inatos do metabolismo.

Os mecanismos neuroprotetores parecem ser associados a biogênese mitocondrial, controle de apoptose, controle das espécies reativas ao oxigênio (ROS), fatores de transcrição e outras proteínas.

A mitocôndria tem uma função importante no mecanismo de controle das crises epiléticas pela geração de adenosina trifosfato (ATP), controle de apoptose, manutenção da homeostase de cálcio e produção e detoxificação de ROS, que são geradas intensamente na epilepsia³², pois a doença está associada ao estresse oxidativo.

As mitocôndrias são organelas intracelulares, cuja função é produzir energia na forma de ATP. Este é gerado pela cadeia respiratória por meio da oxidação fosforilativa, que é composta por cinco complexos multienzimáticos (complexos I-V). A disfunção do complexo I pode fazer a produção de ATP reduzir, o que é, normalmente, observado em doenças neurológicas³³. Na epilepsia, esse desequilíbrio, a redução de ATP e o aumento de ROS contribuem para o processo de morte celular^{34,35}.



Em um estudo experimental com camundongos mantidos em DC por, pelo menos, três semanas, observou-se aumento da biogênese mitocondrial no hipocampo, em comparação com os controles, sugerindo uma alternativa nos estoques de energia³⁶.

Embora o papel antiepiléptico ligado à apoptose não esteja claro, alguns autores referem que esse mecanismo se deve, provavelmente, à restrição calórica⁸. Além dessa restrição, os corpos cetônicos também têm efeitos antioxidantes, e os ácidos graxos ativam as proteínas desacopladoras mitocondriais (UCPs)^{32,37-39}. A DC pode exercer efeito neuroprotetor pela redução de ROS por meio da ativação das UCPs^{38,39}. Além da ativação dessas proteínas, há um estímulo no fator de transcrição Nrf2, que parece melhorar os elementos de resposta antioxidante e promove aumento na razão glutatona reduzida/glutathione oxidada³².

Portanto, a DC parece apresentar um efeito antioxidante no cérebro, incluindo o período pós-dieta, pois as crianças respondedoras ao tratamento, que, empiricamente, é de dois a três anos, permanecem com esse efeito neuroprotetor mesmo após a conclusão do tratamento.



Tipos de dieta

Além da dieta cetogênica clássica, podemos utilizar diferentes tipos de DC para tratamento da epilepsia, como a dieta de Atkins modificada, a dieta cetogênica com triglicerídeos de cadeia média e a dieta de baixo índice glicêmico. Essas variantes foram desenvolvidas com o objetivo de melhorar a palatabilidade, viabilizar a diversificação de alimentos, favorecer a aderência ao tratamento e reduzir os efeitos adversos. Apesar de menos restritas que a DCC, são semelhantes quanto à composição de macronutrientes, sendo ricas em gordura e com baixo teor de carboidratos, que se encontram limitados a 20g-50g ao dia. Para todos os tipos de dieta é necessário o acompanhamento do médico e do nutricionista.

A DC requer dedicação, trabalho e organização da vida familiar para seu sucesso. As dificuldades, benefícios e efeitos adversos do tratamento com a dieta cetogênica devem ser avaliados e discutidos pelo médico e os familiares no início do tratamento. Como qualquer outro tratamento médico, a dieta tem efeitos adversos, que podem ser prevenidos e controlados.



3.1 Dieta cetogênica clássica

A DCC é a mais utilizada para epilepsia fármaco-resistente, de modo especial em lactentes, pré-escolares e nos casos de encefalopatias epilépticas^{2,12}. Tem alto teor de gordura, que corresponde a cerca de 90% do valor calórico total da dieta, composta principalmente por triglicerídeos de cadeia longa (TCL), baixo teor de carboidrato e teor adequado de proteínas, sendo o mínimo de 1g/kg/dia. É estritamente individualizada, minimamente calculada, baseada nas necessidades energéticas de cada indivíduo. De forma geral, é recomendado o cálculo de 80%-90% das necessidades calóricas da idade. Crianças muito ativas ou muito espásticas necessitam de mais calorias que aquelas com mobilidade reduzida⁵³. Todos os alimentos são pesados. A dieta é realizada nas proporções 3:1 (3g de gordura para 1g de carboidrato e proteína) e 4:1 (4g de gordura para 1g de carboidrato e proteína). Essa proporção pode ser modificada de acordo com a resposta clínica e a cetose do indivíduo. A DCC é a que promove os mais altos níveis de cetose⁵⁴. Há sempre a necessidade de suplementação de vitaminas e minerais^{2,12}. Acreditava-se que a restrição hídrica na DC favorecia o controle de crises, o que já se demonstrou não ser real. Atualmente, recomenda-se manter a ingestão hídrica em torno de 100% das necessidades diárias, podendo ser aumentada de acordo com a atividade e em climas mais quentes².

3.2 Dieta cetogênica com triglicerídeos de cadeia média

A dieta com TCM tem sido utilizada desde 1971⁹ como uma opção mais palatável e que possibilita a ingestão de maior quantidade de carboidratos, já que utiliza óleo rico em triglicerídeos de cadeia média^{9,55}. Os TCM são absorvidos de forma mais eficiente que os de cadeia longa (TCL), são transportados diretamente ao fígado pelo sistema porta e não necessitam de carnitina para o transporte intracelular na mitocôndria². Devido a essas diferenças metabólicas, são mais cetogênicos que o TCL. Dessa forma, uma quantidade menor de gordura é necessária na DTCM, correspondendo a 70% a 75% do valor calórico total proveniente de TCM e TCL, permitindo um aumento da quantidade de proteínas e carboidratos.

O cálculo da DTCM é baseado na quantidade de energia obtida por meio do TCM. Na DTCM originalmente proposta, 60% do valor calórico seriam obtidos pelo TCM, 10% por proteína, 15% a 19% de carboidratos e 11% a 15% de TCL. Essa alta quantidade de TCM provoca cólicas, diarreia e vômitos na maioria das crianças. Por essa razão, foi proposta uma DTCM modificada, em que 30% do valor calórico total são obtidos por meio do TCM e 30% por TCL¹⁰. Na prática, a quantidade de TCM deve ser adequada a cada indivíduo, de acordo com a resposta clínica e a cetose. A introdução lenta do TCM (aumentando a quantidade em cinco a dez dias) pode evitar desconforto abdominal, diarreia e vômitos. O TCM deve ser dividido em todas as refeições ao longo do dia. Há formulações prontas com TCM (ex.: Nutri TCM com AGE®; MCT com AGE®; Liquigen®, da Nutricia) que podem ser misturadas ao leite como bebida ou utilizadas em receitas. É necessária a suplementação de vitaminas e minerais.

O TCM pode ser utilizado, também, como um suplemento na DCC ou na DMA, para aumentar a cetose ou para resolver a constipação intestinal. Deve ser evitado em indivíduos em uso de valproato⁵⁶.

3.3 Dieta de Atkins modificada

Desenvolvida em 2003, no Hospital Johns Hopkins, em Baltimore, nos Estados Unidos⁵⁷, é uma dieta mais liberal, sendo livre a quantidade de calorias, gordura e proteína, mas a de carboidratos permanece restrita, com aumentos progressivos, de acordo com o controle das crises e a tolerabilidade. Cerca de 60% do valor calórico total são obtidos pela gordura. Na DMA, o treinamento é mais fácil, em relação à DCC, sendo introduzida mais rapidamente e com menor demanda da nutricionista. Os alimentos não precisam ser pesados. Permite mais flexibilidade e independência do paciente, incluindo alimentos que podem ser encontrados facilmente em restaurantes, cafeterias e lanchonetes da escola.

Sua proporção, em comparação com a da DCC, é de 1:1. Há melhor aceitação por adolescentes, adultos e crianças com transtornos comportamentais. Todos tipos de carboidratos podem ser usados, tanto em uma só



refeição quanto divididos em várias refeições⁵⁸. A fibra não é contabilizada na quantidade de carboidratos^{57,58}. É necessária a suplementação de vitaminas e minerais. A combinação com fórmulas cetogênicas no início do tratamento aumenta a relação cetogênica, beneficiando a cetose e o controle das crises epiléticas⁵⁹.

3.4 Dieta de baixo índice glicêmico

A DBIG foi desenvolvida em 2002, no Hospital Geral de Massachusetts, em Boston, Estados Unidos, com o objetivo de manter os níveis de glicemia estáveis e mais baixos, por meio do consumo exclusivo de carboidratos com índice glicêmico (IG) menor ou igual a 50^{2,14}. Esses carboidratos não permitem grandes flutuações da glicemia pós-prandial. Na DBIG é permitida a ingestão de 40g-60g de carboidratos ao dia, o que corresponde a aproximadamente 10% do valor calórico total e incentiva o consumo de gordura para a média de 60% do valor calórico total. O índice glicêmico pode ser alterado por variáveis como conteúdo de fibras, acidez e adição de gorduras e proteínas, sendo recomendado o consumo do carboidrato junto com a gordura e/ou proteína². É necessária a suplementação de vitaminas e minerais.

É mais fácil de ser realizada, os alimentos são em porções ou medidas caseiras e permite consumo de alimentos por todos da família e também em restaurantes². O paciente recebe uma lista dos carboidratos permitidos, com a respectiva porção. Os pais recebem uma tabela com os alimentos que são de baixo índice glicêmico. Na DBIG pode ou não ocorrer a cetose. Os efeitos adversos são leves, como perda de peso, acidose, refluxo gastroesofágico e constipação. Se o controle das crises epiléticas não for obtido com a DBIG, pode ser feita a transição para a DCC. Em nosso país, encontramos dificuldades para a orientação dessa dieta, pois não existe uma lista oficial com carboidratos de baixo índice glicêmico. Nos Estados Unidos, essa relação é encontrada no endereço eletrônico <www.glycemicindex.com>.

A tabela 1 mostra a composição de macronutrientes das várias dietas cetogênicas⁶⁰.

Tabela 1: Composição das dietas cetogênicas

Tipo de dieta	% Valor calórico total				Relação cetogênica
	Gordura	TCM	Proteína	Carboidrato	
Clássica 4:1	90	-	10		4:1
Clássica 3:1	87	-	13		3:1
DTCM clássica	11	60	10	19	1,2:1
DTCM modificada	41	30	10	19	1,2:1
DAM	60-70	-	20-30	6	1:1
DBIG	60	-	15-20	Alimentos IG < 50	

3.5 Como escolher o tipo de dieta

A equipe responsável pelo tratamento com a dieta cetogênica, neurologista e nutricionista, devem, em conjunto, avaliar e decidir qual é o melhor tipo de dieta a ser indicada para cada indivíduo²⁷. Antes de iniciar a DC, é necessário realizar uma avaliação médica detalhada, esclarecer a família e avaliar potenciais barreiras psicossociais (por exemplo: religião, diferenças culturais, distúrbios comportamentais, hábitos alimentares etc.) para a indicação precisa da dieta cetogênica².

Fatores como idade, via de alimentação, tipo de patologia, urgência de tratamento, dinâmica familiar, recursos financeiros e falhas com outros tipos de dietas são importantes na decisão da escolha da dieta ideal.

Em crianças menores de 2 anos, foi observada, de forma significativa, uma resposta melhor com a DCC, quando comparada à DMA. Esse grupo de pacientes necessita de um cálculo cuidadoso de calorias e proteínas, além de uma supervisão maior, que é facilmente obtida com a DCC. Nesse mesmo estudo, em crianças de 2 a 6 anos, o controle das crises epiléticas foi semelhante com a DCC e a DMA⁶¹⁻⁶³.

Para condições clínicas como a deficiência do transportador de glicose tipo 1 e a de piruvato desidrogenase ainda não está definido qual é o melhor tipo de dieta. De maneira geral, a indicação inicial é a dieta cetogênica clássica, porém, observa-se melhora com outros tipos de dieta⁶⁴.

Em crianças que recebem a dieta por gastrostomia, a melhor indicação é a DCC, na proporção 3:1 ou 4:1, que pode ser elaborada com alimentos caseiros processados ou com as fórmulas cetogênicas comerciais em pó, que facilitam a administração e evitam contaminação. Atualmente, no Brasil, estão disponíveis algumas dessas fórmulas, como, por exemplo, o KetoCal 4:1 (Danone), cujas proporções podem ser moduladas para 3:1, 2:1 ou 1:1, se necessário. Se necessário, a DTCM pode ser administrada via gastrostomia com alimentos caseiros processados, porém não existem fórmulas comerciais disponíveis para essa dieta. A DMA e a DBIG não são apropriadas para essa via de alimentação².

Crianças maiores, adolescentes, adultos, pacientes com dificuldade de acesso a um centro de epilepsia e crianças com distúrbios comportamentais são excelentes candidatos à dieta de Atkins modificada². No Hospital Johns Hopkins, em Baltimore, essa é a dieta de escolha para adultos com Epilepsia Farmacorresistente⁵⁷.

Para crianças em estado grave, internadas em unidades de terapia intensiva em estado de mal refratário, a dieta cetogênica clássica 4:1 deve ser introduzida, de preferência com período de jejum de 12h, para induzir a cetose mais rapidamente⁶⁵.

A DBIG pode ser indicada para indivíduos com dificuldade de seguir dietas mais restritivas ou enquanto aguardam para iniciar a DCC.

Nem sempre é necessário chegar à DCC na proporção 4:1. Se a criança ficar livre de crises na proporção 3:1, não é necessário progredir. Inclusive pode-se tentar a DMA. Há trabalhos que mostram igual eficácia entre a dieta clássica e a modificada de Atkins⁶².

Se na proporção 4:1 houver controle parcial das crises epiléticas e caso se acredite que uma intensificação da cetose ainda possa trazer benefícios (e não riscos!), pode-se tentar proporções maiores como 4,5:1.

Se a criança não foi capaz de aderir à DCC, é interessante propor a DMA ou a DBIG.

A escolha do tipo de dieta é sempre individual. Cada criança e cada família são diferentes. Escolher um tipo de dieta não obriga a prender-se a ela. Sempre podemos trocar entre as dietas se for necessário e se isso for contribuir para uma melhor aderência ao tratamento. Ter a convicção de que a dieta pode trazer benefícios à criança é o primeiro passo para que haja sucesso, independentemente do tipo escolhido.



Indicações da dieta cetogênica na epilepsia

A DC está indicada para pacientes desde a infância até a fase adulta com epilepsia de difícil controle, frequentemente com crises diárias ou semanais, que tenham falhado ao tratamento com dois ou três fármacos antiepilépticos, corretamente indicados, tolerados, utilizados em doses adequadas em monoterapia ou politerapia^{12,66,67}. Para estes pacientes é provável que a DC seja mais efetiva que a introdução de um novo fármaco antiepiléptico⁶⁸. Evidências sugerem que a DC pode também ser útil em pacientes com crises mensais em que os fármacos não estão sendo eficazes.

Para o melhor tratamento e orientação do paciente com epilepsia, é importante que se classifique a epilepsia com base no tipo de crise epilética: focal, generalizada, focal e generalizada ou desconhecida; tentar estabelecer o diagnóstico de uma síndrome epilética, que é um conjunto de

características clínicas, eletroencefalográficas, imagenológicas e etiológicas e, quando possível, determinar a etiologia da epilepsia. Este diagnóstico terá muita importância para o tratamento orientando a escolha do melhor fármaco, na possível indicação cirúrgica e na indicação da DC nas síndromes onde é considerada tratamento de primeira linha ou onde deve ser considerada de forma precoce no tratamento.

A DC é um tratamento bem estabelecido, eficaz e viável que deve ser bem conhecido e “lembrado” pelos neurologistas para que possa ser indicada no momento adequado, trazendo benefícios para o paciente e evitando sua deterioração neurológica.

Algumas situações podemos denominar como “super-responsivas” ao tratamento com a DC, são elas¹²:

1. Síndrome de Angelman
2. Doenças mitocondriais do complexo I
3. Síndrome de Dravet
4. Epilepsia mioclônico – atônica (Síndrome de Doose)
5. Síndrome da Deficiência da GLUT-1
6. “FIRES”- Estado de mal epilético induzido por febre
7. Deficiência da piruvato-desidrogenase
8. Espasmos epiléticos (Síndrome de West)
9. Síndrome de Ohtahara
10. Complexo Esclerose tuberosa
11. Estado de mal epilético super-refratário
12. Crianças e adultos recebendo somente fórmulas (lactentes ou pacientes em alimentação enteral)

Outras situações, podemos denominar como “moderadamente” responsivas ao tratamento com a DC, são elas¹²:

1. Deficiência de adenilsuccinato liase
2. Encefalopatia por CDKL5
3. Epilepsia ausência da infância
4. Malformação cortical
5. Epilepsia da infância com crises focais migratórias

6. Encefalopatia epiléptica com ponta-onda contínua durante o sono
7. Glicogenose tipo V
8. Epilepsia mioclônica juvenil
9. Doença de Lafora
10. Síndrome de Landau-Kleffner
11. Síndrome de Lennox-Gastaut
12. Deficiência de fosfofrutoquinase
13. Síndrome de Rett
14. Panencefalite esclerosante subaguda

A DC é considerada como primeira linha de tratamento, independente da quantidade de crises epiléticas na síndrome da deficiência do transportador de GLUT-1 e na deficiência complexo piruvato-desidrogenase¹². Em ambas, os corpos cetônicos servem como fonte de energia alternativa para o funcionamento cerebral.

A deficiência do transportador da GLUT-1 é uma síndrome rara em que o cérebro não adquire a energia necessária através do metabolismo da glicose porque não tem a enzima transportadora (GLUT-1). Os pacientes apresentam um grande espectro de fenótipos, com vários tipos de epilepsia, distúrbios de movimento, distonia, ataxia, espasticidade, discinesia paroxística induzida por exercício, disfunção autonômica induzida pelo esforço, hemiplegia alterna e disfunção cognitiva. Os sintomas tipicamente aparecem na infância^{69,70}. Pelo menos 1/3 das crianças com a deficiência do transportador da GLUT-1 apresentam episódios característicos de movimentos paroxísticos da cabeça e dos olhos como sintoma inicial no primeiro ano de vida, o que pode facilitar o diagnóstico precoce desta doença tratável⁷¹. O acometimento cognitivo também é variável, variando de sintomas mínimos a deficiência intelectual grave. Nestes casos a DC, através dos corpos cetônicos, seriam a nova fonte de energia. Por esse motivo, a DC deve ser iniciada o mais precoce possível sempre que se suspeite desta síndrome. Os pacientes com a síndrome da deficiência da GLUT-1 devem continuar a dieta cetogênica na adolescência devido a crescente demanda de energia do cérebro em desenvolvimento^{72,73}. Ainda não está claro se os adultos com síndrome da

deficiência de GLUT1 se beneficiarão da dieta cetogênica ao longo da vida. Cerca de 80% dos pacientes com esta doença ficam livres de crises⁷⁴.

A síndrome da deficiência da piruvato desidrogenase é uma rara doença mitocondrial de origem genética associada a acidose láctica, degeneração neurológica e neuromuscular progressiva, anormalidades estruturais do sistema nervosa central e geralmente morte durante a infância. Na maioria dos casos, o defeito genético consiste em mutações no gene *PDHA1*, localizado no cromossomo X. Apesar de predominar no sexo masculino, acomete também o sexo feminino, que pode se apresentar com um fenótipo mais grave e de início precoce, com malformação do sistema nervoso central (SNC) tais como: microcefalia, disgenesia de corpo caloso e ventriculomegalia. O tratamento é destinado a estimular o complexo piruvato desidrogenase ou fornecer uma fonte alternativa de energia ao cérebro, através do uso de tiamina e da DC⁷⁵.

As melhores respostas ao tratamento com a DC são observadas nos pacientes com epilepsia generalizada sintomática, principalmente em crianças com sequela de encefalopatia hipóxico-isquêmica, que recebem a DC por via gástrica. As crises tônico-clônica generalizada, ausência e mioclônicas respondem bem ao tratamento com a DC^{66,76}.

A síndrome de Doose, atualmente denominada epilepsia mioclônico – atônica, é uma síndrome epilética generalizada da infância caracterizada por múltiplos tipos de crises, incluindo crises mioclônico-atônicas, ausências, crise tônico-clônicas e, eventualmente, crises tônicas. São crianças previamente hígdas, que iniciam com crises epiléticas entre 18 e 60 meses de idade, com um pico em torno dos 3 anos e tem uma evolução variável^{77,78}. As mioclonias maciças e as crises atônicas levam a queda dos pacientes (“drop-attacks”) e podem ocorrer episódios de estado de mal não convulsivo e mioclônico. Fatores genéticos desempenham um papel importante nestes pacientes, mas causas estruturais também foram descritas⁷⁹. O prognóstico é imprevisível. Pode-se observar a remissão em alguns anos com evolução neuropsicológica normal e também são relatados pacientes com crises epiléticas refratárias e deterioração cognitiva. A maioria dos pacientes com a síndrome de Doose é tratada inicialmente com o ácido valproico, podendo ser associada a lamotrigina e outros fármacos como levetiracetam



e topiramato. A dieta cetogênica deve ser fortemente considerada no tratamento de pacientes com epilepsia mioclônico – atônica, após a falha terapêutica a dois fármacos antiepilépticos⁸⁰. Recentemente, foi observado que 5% das crianças com epilepsia com crises mioclônico-atônicas apresentam deficiência do transportador de Glut-1 com mutações do gene *SLC2A1*⁸¹.

A síndrome de Dravet é uma encefalopatia epilética rara, de origem genética e início na infância com múltiplos tipos de crises, estado de mal epilético, atraso do desenvolvimento motor e cognitivo^{82,83}.

Os pacientes com a síndrome de Dravet são quase invariavelmente refratários aos fármacos antiepilépticos mais convencionais. Os bloqueadores de canais de sódio - ou seja, carbamazepina, oxcarbazepina e lamotrigina - agravam tanto convulsões quanto EEG interictal e também podem provocar estado de mal epilético⁸⁴. O estiripentol foi licenciado sob o regime europeu de medicamentos órfãos em 2001 e - em combinação com valproato e Clobazam - é atualmente considerado como o "tratamento padrão-ouro"^{85,86}. Existem fortes evidências de que a DC controla de forma efetiva as crises epiléticas nos pacientes com a síndrome de Dravet^{87,88}, especialmente quando associada ao "tratamento padrão ouro"⁸⁹.

A epilepsia de ausência da infância é uma síndrome epilética idiopática, relacionada à idade, com múltiplas crises de ausência diárias e ocasionais crises tônico-clônica generalizadas. É inicialmente tratada com etossuximida, valproato e lamotrigina⁹⁰. A epilepsia ausência juvenil se inicia na adolescência e é frequentemente associada a crises tônico-clônicas generalizadas⁹¹. Os fármacos inicialmente utilizados para a epilepsia de ausência juvenil são geralmente valproato, lamotrigina e topiramato⁹¹. A maioria das crianças e adolescentes respondem rapidamente aos fármacos antiepilépticos.

No entanto, existem algumas crianças e adolescentes com epilepsia ausência da infância e ausência juvenil que são refratárias aos fármacos antiepilépticos. A DC e DMA parecem ser eficazes nesses pacientes, com melhora das crises epiléticas e períodos livres de crises epiléticas.

As epilepsias focais apresentam diferentes etiologias e evolução. A displasia cortical é uma etiologia frequente no grupo de pacientes com epilepsia focal refratária aos fármacos antiepilépticos e a DC pode ser eficaz no controle das crises epiléticas. Muitos desses pacientes são candidatos a

cirurgia de epilepsia, que é o melhor tratamento indicado. A DC Ela pode ser indicada enquanto o paciente, por algum motivo, aguarda para realização da cirurgia ou esta não pode ser realizada⁹².

Os espasmos epiléticos (EE), também conhecido como síndrome de West (SW) constituem um tipo crise que geralmente começa na infância acompanhado de regressão do desenvolvimento neurológico e um padrão de EEG com hipsarritmia. O prognóstico é muitas vezes desfavorável e a maioria dos pacientes evolui com atraso de desenvolvimento⁹³.

O tratamento dos EE até os dias atuais é tema de discussão e os fármacos utilizados, dose, duração do tratamento é bastante variável entre os estudos. De acordo com as recomendações recentemente publicadas, esteroides (hormônio adrenocorticotrópico ou prednisolona) ou vigabatrina (VGB) deve ser considerado para o tratamento dos espasmos epiléticos, sendo os esteróides considerado preferencialmente sobre VGB em casos de etiologia desconhecida⁹⁴. Ambos esses agentes, apesar de serem amplamente utilizados como tratamento de primeira linha, têm efeitos colaterais significativos que limitam seu uso, além do alto custo.

A DC tem sido relatado como uma valiosa opção não farmacológica para o tratamento de EE, especialmente quando o tratamento convencional não foi eficaz⁹⁵. A maior coorte foi relatada por Hong et al. e consistiu em 104 lactentes com espasmo epilético intratável⁹⁵. Neste estudo, os autores relataram redução de 50% de EE em 64% dos indivíduos do estudo aos 6 meses e 77% após 1 a 2 anos. Um total de 37% tornou-se livre de EE durante pelo menos um período de 6 meses após o início da dieta. O mesmo grupo relatou o uso da DC para EE recém diagnosticados⁹⁶. Tendo em conta a sua baixa frequência de efeitos adversos, a DC é considerada seguro, mesmo em crianças pequenas. Até que os ensaios controlados randomizados comparem sua eficácia com terapias farmacológicas convencionais, a dieta pode ser usada como terapia de segunda ou terceira linha para EE⁹⁷.

A síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é uma encefalopatia epilética⁹⁸, com crises epiléticas frequentes e refratária aos fármacos antiepilépticos, caracterizada por uma tríade de sintomas: (1) crises epiléticas: tônica axial, atônica e ausência atípica, (2) anormalidades no EEG: surtos de complexos lentos ponta -onda lenta difusa durante a vigília e, surtos de espículas,



multiespículas e ritmo rápido generalizado em torno de 10Hz durante o sono e (3) atraso do desenvolvimento cognitivo e transtornos de personalidade. O espectro etiológico é amplo, incluindo causas estruturais, congênitas ou adquiridas, metabólicas, infecciosas e outras, além daqueles de etiologia desconhecida. O SLG pode evoluir a partir da síndrome de West ou de epilepsias não especificadas, ou pode representar a também a primeira manifestação da epilepsia. As crises epiléticas se iniciam antes da idade de 8 anos, com um pico entre 3 e 5 anos. O início após 10 anos de vida é raro. A DC tem sido recomendada por vários autores para crianças com a SLG^{99,100}, com uma boa resposta geral em termos de frequência de crises epiléticas e tolerabilidade, não apenas no grupo criptogênico, mas também no grupo estrutural⁶⁸. A DC deve ser considerada precocemente no tratamento da SLG e não como último recurso, após o uso de inúmeros fármacos.

No complexo da esclerose tuberosa, uma síndrome neurocutânea autossômica dominante caracterizada pela formação de hamartomas em múltiplos órgãos. O sistema nervoso central é frequentemente afetado na esclerose tuberosa, com a presença de nódulos subependimários ou astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA), hamartomas glioneurais (tubérculos corticais) e heterotopia de substância branca¹⁰¹. Esses achados estão presentes em aproximadamente 90% das crianças com esclerose tuberosa e estão associados ao atraso do desenvolvimento cognitivo e epilepsia¹⁰². Devido à associação entre epilepsia, atraso de desenvolvimento e evolução neuropsiquiátrica, o tratamento das crises epiléticas é um foco de interesse imediato. A epilepsia desenvolve em 96%-99% de pacientes com esclerose tuberosa¹⁰³. O espasmo epilético é o subtipo de convulsão inicial mais comum, embora 54% dos pacientes desenvolvam vários tipos de crises, incluindo crises focais, sem ou com comprometimento da consciência e generalização secundária. O controle precoce das crises epiléticas é importante na prevenção da encefalopatia epilética e das consequências cognitivas e neuropsiquiátricas¹⁰⁴. Embora o tratamento da epilepsia em pacientes com esclerose seja complexo e muitas vezes multimodal, a DC deve ser considerada após a ausência de resposta a dois ou três fármacos antiepiléticos ou enquanto o paciente aguarda para a cirurgia. Em grupo de 12 pacientes com esclerose tuberosa tratados com a DC, 92% das crianças

apresentaram uma redução de > 50% das crises epiléticas com 6 meses de DC e 67% apresentaram redução de > 90% das crises com 5 meses de tratamento¹⁰⁵. Os efeitos específicos da DC foram descritos em três meninos com esclerose tuberosa e crises focais refratárias, que iniciaram a DC entre 3,5-6 anos de idade¹⁰⁶ a DC controlou efetivamente e completamente as crises em dois pacientes e diminuiu significativamente a frequência de crises atônicas no terceiro paciente, enquanto ele estava entre procedimentos cirúrgicos.

No consenso de DC ocorrido em 2018, algumas síndromes epiléticas como síndrome de Doose, síndrome de Dravet, espasmos infantis, complexo esclerose tuberosa entre outras, a DC pode ser indicada precocemente, após ausência de resposta aos fármacos de primeira linha¹². É importante também lembrar sua importância no estado de mal epilético super-refratário tanto em crianças como adultos com resultados favoráveis^{12,107}.



Capítulo 5

Contraindicações da dieta cetogênica

Existem algumas condições neurológicas em que a DC não pode ser realizada.

As contraindicações absolutas são¹²:

1. Deficiência primária da carnitina
2. Deficiência da carnitina palmitoiltransferase (CPT) tipo I ou II
3. Deficiência da carnitina translocase
4. Defeitos da beta-oxidação:
 - a) Deficiência da acildesidrogenase de cadeia média (MCAD);
 - b) Deficiência da acildesidrogenase de cadeia longa (LCAD);
 - c) Deficiência da acildesidrogenase de cadeia curta (SCAD);
 - d) Deficiência da 3-hidroxiacil-CoA de cadeia longa;
 - e) Deficiência da 3-hidroxiacil-CoA de cadeia média.

5. Deficiência de piruvato carboxilase
6. Porfiria

As contraindicações relativas são¹²:

1. Inabilidade de manter nutrição adequada
2. Possibilidade de cirurgia ressectiva identificada pelo Vídeo-EEG ou neuroimagem
3. Não aceite da DC pelos pais e cuidadores
4. Uso concomitante de propofol (aumento do risco da síndrome de infusão do propofol)

A adaptação metabólica da DC envolve a troca do uso de carboidratos para lipídios como fonte primária de energia. Para tanto, um paciente com um erro de metabolismo de lipídios pode piorar o seu estado no início da DC ou no jejum. Antes de iniciar a DC, a criança deve ser submetida a um *screening* para doenças do transportador dos ácidos graxos e defeitos da beta-oxidação.

A suspeita clínica de um erro de metabolismo incluindo atraso de desenvolvimento, cardiomiopatia, hipotonia, intolerância ao exercício, mioglobulinúria, hiperamonemia, disfunção hepática, hipoglicemia hipocetótica, predisposição à fadiga devem ser investigados antes do início da DC, pelo risco do paciente apresentar alguma das doenças contra-indicadas.

Os ácidos graxos são transportados através da membrana da mitocôndria pela carnitina, facilitado pela carnitina palmitoiltransferase (CPT) I e II e acilcarnitina translocase. Uma vez na mitocôndria, os ácidos graxos são oxidados em duas unidades de carbono do Acetil-CoA que também pode entrar no ciclo do tricarboxílico e ser utilizado como produção de energia ou formação de corpos cetônicos. Um erro metabólico neste ponto da cadeia pode desencadear crises catabólicas, gerando coma e morte.

A deficiência da piruvato carboxilase, uma enzima mitocondrial que catalisa a conversão do piruvato para oxaloacetato, prejudicará a função do ciclo do ácido tricarboxílico e a produção de energia nos pacientes com DC.

Por fim, a DC é contraindicada na porfiria, uma doença da biossíntese do heme em que há a deficiência da porfobilinogênio-deaminase. A pequena quantidade de carboidratos na DC pode exacerbar uma porfiria aguda intermitente.

A deficiência da acilcarnitina translocase é usualmente presente no período neonatal com hipoglicemia hipocetótica, hiperamonemia, arritmia ou cardiomiopatia, disfunção hepática e encefalopatia.



Avaliação pré-dieta

O tratamento com a DC exige comprometimento da família e deve ser cuidadosamente monitorado pelo médico e pelo nutricionista, devido aos possíveis efeitos adversos e restrições alimentares. É altamente recomendado o acompanhamento multidisciplinar: neurologista infantil/pediatra, nutricionista e, quando possível, profissional de enfermagem, farmacêutico, psicólogo e assistente social.

O objetivo do tratamento é:

- » Controlar as crises epiléticas;
- » Evitar ingestão calórica insuficiente e deficiência de macro e micronutrientes, com uma dieta calculada de acordo com a idade da criança;
- » Manter uma curva de crescimento adequada;
- » Evitar e prevenir efeitos adversos relacionados a DC.

A realização de grupos de pacientes no centro de DC para que os candidatos ao tratamento e seus familiares tenham o primeiro contato com a dieta é algo de grande valor para a implementação, a adesão ao tratamento e a criação de vínculo com a equipe. Durante a reunião, é importante que

o paciente seja introduzido ao tratamento levando em conta sua história, a eficácia, os benefícios e os riscos da dieta, os alimentos a serem consumidos e os que devem ser eliminados, o padrão de refeições, os cuidados a serem tomados, os materiais necessários para realização da dieta e o esclarecimento de suas dúvidas e expectativas. Quando possível, é agregadora a participação de pacientes e cuidadores que estão em tratamento com a DC para compartilhar e trocar experiências.

Antes de iniciar a dieta cetogênica, devemos seguir alguns passos e, também, identificar condições que contraindiquem ou que devam ser corrigidas.

6.1 História médica

Realizar detalhada anamnese, determinando a idade de início das crises epiléticas e fazendo a classificação quanto a tipo de crise, síndrome epilética e etiologia. É importante tentar classificar a epilepsia de acordo com as recomendações da ILAE^{109,110}:

- » Como foi a evolução da epilepsia;
- » Fármacos antiepiléticos utilizados, na ordem cronológica, e as doses utilizadas;
- » Medicamentos antiepiléticos atuais e dosagens;
- » Outros tratamentos realizados para epilepsia;
- » Exames realizados: EEG, neuroimagem, LCR, testes metabólicos e exames genéticos;
- » Antecedentes pessoais: presença de outras patologias, comorbidades, outros fármacos utilizados, cirurgias realizadas;
- » Verificar se o paciente apresenta refluxo gastroesofágico (RGE), que pode ser agravado pela DC¹¹¹, dificuldade de esvaziamento gástrico ou alteração da motilidade do esôfago;
- » Antecedentes familiares: doenças hereditárias, antecedentes de dislipidemia, cardiopatias, nefrolitíase;
- » Nível socioeconômico e cultural da família: saber quem será o responsável pela DC, quantas pessoas moram na casa; tios, avós, cuidadores que podem colaborar (ou prejudicar) com o tratamento. Nível

educacional dos pais ou cuidadores, capacidade de leitura e cálculos matemáticos simples. Muitos irmãos pequenos e gravidez materna são fatores de risco que podem prejudicar a implementação da DC. É difícil iniciar a DC durante a gravidez materna, pois, ao nascimento do irmão, além de ter de dar atenção ao recém-nascido, não é fácil privar o filho de alimentos, enquanto este já sente carência de atenção. Perguntar sobre atividades escolares e discutir qual será a melhor forma de adaptação;

- » A constipação intestinal, comum em pacientes com problemas neurológicos, pode ser devida a pouca mobilidade, baixo conteúdo de fibras na dieta habitual e pouca ingestão de líquidos. Na DC, a quantidade de fibras é baixa. Orientar o uso de alimentos compatíveis com a DC, que possuam pouco carboidrato e maior quantidade de fibras, como sementes (chia), abacate, espinafre, cogumelos, brócolis e couve-flor. Se necessário, o uso de laxativos (sem carboidratos) deve ser indicado antes do início da DC, para melhorar a constipação, e pode ser mantido durante o tratamento com a DC;
- » Nesse primeiro contato, é importante solicitar que seja feito um registro diário das crises epiléticas, de acordo com o tipo de crise. Alguns pacientes já o fazem. É um importante parâmetro para a avaliação da eficácia da dieta.

6.2 História alimentar e avaliação nutricional

Antes da introdução da DC, é necessário verificar possíveis restrições alimentares do paciente, como alergia à proteína do leite de vaca, ao ovo ou a outros alimentos, intolerância a lactose, questões religiosas que impeçam o consumo de certos alimentos, aversões e preferências alimentares. Para isso, há métodos de avaliação alimentar, como o registro alimentar de três dias, o recordatório de 24 horas ou o levantamento diário da alimentação habitual. Em casos de relatos de alergias e intolerâncias, é importante checar se o diagnóstico foi realizado de forma correta e se, realmente, é necessária a exclusão dos alimentos da dieta. Preferências pessoais e familiares podem ser incorporadas à DC para melhorar a aceitação e a aderência ao tratamento.



Outro quesito importante é saber a consistência da alimentação habitual do paciente e a via de administração (oral, enteral ou parenteral), para realizar as adaptações necessárias. A presença de problemas oromotores, como dificuldade de mastigação e deglutição, é frequente, aumenta o risco de aspiração e, normalmente, requer um tempo de alimentação prolongada. A textura dos alimentos deve, portanto, ser adaptada de acordo com a recomendação de um especialista fonoaudiólogo, e pode ser indicado o uso de espessantes.

Pacientes com histórico de má alimentação, tanto pelas dificuldades já relatadas como por falta de apetite, podem ser favorecidos com essa dieta, já que as quantidades são reduzidas devido ao elevado teor calórico dos alimentos ricos em gordura.

Nesse primeiro encontro, é importante rever as expectativas em relação à DC, as considerações financeiras, o padrão da dieta, as repercussões sociais e as habilidades práticas e técnicas relacionadas à dieta^{112,113}.

Antes da orientação formal da DC, enquanto os exames são realizados, podemos orientar a família que para já prepare a criança, com a introdução dos alimentos que serão mais consumidos na dieta cetogênica:

Alimentos fontes de proteínas

Carnes de boi, aves, porco, ovos, peixes, embutidos e queijos



Alimentos ricos em gordura

Bacon, óleos vegetais e azeite, maionese, creme de leite e manteiga



Alimentos com baixos teores de carboidrato

Legumes, verduras, alimentos integrais etc.



Pequenas quantidades destes alimentos podem ser incluídas nas refeições: abacate, azeitona e nozes.



Outras dicas:

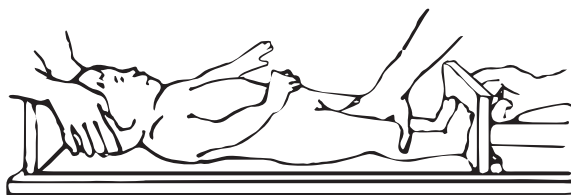
- » Eliminar o açúcar e alimentos que o contêm;
- » Distribuir as refeições em quatro, ao longo do dia: café da manhã, almoço, lanche da tarde e jantar;
- » Evitar lanches, para não diminuir o apetite para as refeições;
- » Beber seis a oito copos de água ao dia.

Deficiências nutricionais, como desnutrição, anemia e hipovitaminoses, devem ser corrigidas antes do início da DC. A utilização de suplementos vitamínicos e minerais é de grande importância, visto que a dieta cetogênica não atinge as recomendações dessas substâncias. Vale lembrar que esse suplemento deve ser livre de carboidrato.

A avaliação antropométrica do paciente deve ser feita para calcular uma dieta que atenda às necessidades nutricionais do indivíduo. A DC é única, calculada individualmente para cada paciente.

Para crianças com até 24 meses de idade, a aferição do comprimento deve ocorrer da seguinte maneira: criança deitada, cabeça perpendicular ao plano em que está apoiada, com o pescoço reto e o queixo afastado do peito. Os dois joelhos devem estar estendidos e os braços estendidos ao longo do corpo. Unir os pés, fazendo um ângulo reto com as pernas. Deve-se, por fim, levar a parte móvel da régua antropométrica até a planta dos pés, com cuidado para que não se mexam (figura 4).

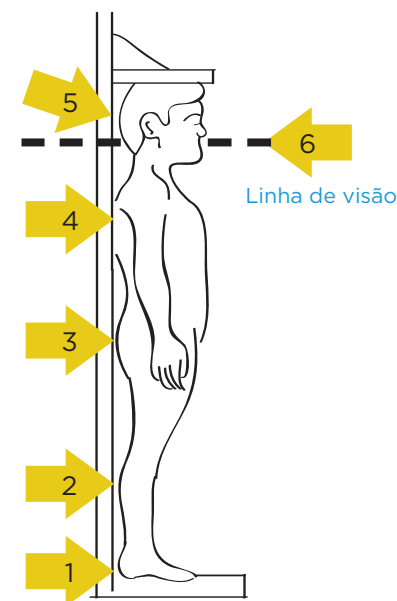
Figura 4



Para pacientes acima de 2 anos, deve-se verificar a estatura no estadiômetro com a criança descalça ou com meia fina, em pé. Pés unidos e calcanhares e panturrilhas encostados no objeto de medida (1 e 2); a cabeça deve estar no plano horizontal de Frankfurt* (6). Braços relaxados, com a palma da mão voltada para o corpo; as nádegas (3), escápulas (4) e parte posterior do occipital (5) encostadas no objeto de medida. É importante sempre verificar se o estadiômetro está fixado em uma parede lisa e sem rodapé (figura 5).

Quando não for possível encostar os cinco pontos (calcanhares, panturrilhas, nádegas, escápulas e parte posterior do occipital) na superfície posterior do estadiômetro, posicionar ao menos três deles (calcanhares, nádegas e costas) e manter a cabeça no plano de Frankfurt.

Figura 5



*Plano de Frankfurt: linha imaginária que passa, lateralmente, no corno superior do maxilar e na borda do malar, e inferiormente, nos ângulos inferiores da orbital. Utilizado para posicionar a cabeça de modo a exibir o maior eixo que se pode traçar no crânio.

Em indivíduos com deformidades esqueléticas significativas, quando não for possível medir a estatura da forma habitual, pode-se medir a tíbia ou o comprimento do joelho para estimar a altura.

Comprimento da tíbia (CT): medida da borda súpero-medial desde a tíbia até a borda do maléolo medial inferior com fita inextensível¹¹⁴ (figura 6).

A fórmula utilizada é: $E = (3,26 \times CT) + 30,8$.

Figura 6: Comprimento da tíbia



Altura do joelho (AJ): comprimento entre o calcanhar e a superfície anterior da perna na altura do joelho (côndilo do fêmur), como se vê na figura 7¹¹⁵.

» **Meninas:**

(Brancas) = $43,21 + (2,15 \times AJ)$

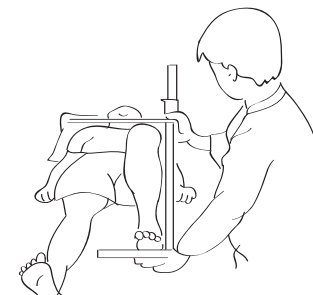
(Negras) = $46,59 + (2,02 \times AJ)$

» **Meninos:**

(Brancos) = $40,54 + (2,22 \times AJ)$

(Negros) = $39,6 + (2,18 \times AJ)$

Figura 7



Em Pediatria, também podem ser utilizados os parâmetros de circunferência do braço e suas respectivas variações (circunferência muscular do braço e área muscular do braço) e a dobra cutânea tricipital como partes da avaliação antropométrica.

Circunferência do braço (CB): o indivíduo deve estar ereto, com os braços relaxados ao lado do corpo. A região do ombro e o braço devem estar desnudos. Cúbito flexionado a 90°. Localizar o processo acromial (prolongamento da escápula) e o olécrano (extremidade da ulna). Medir a distância entre os pontos anatômicos e marcar o ponto médio na lateral do braço (figura 8).

Dobra cutânea tricipital (DCT): medir a dobra sobre o ponto médio marcado entre o acrômio e o olécrano do braço direito e pinçar 1cm acima do ponto médio. Obter três medidas e usar a média (figura 9).

Figura 8

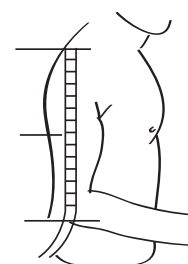
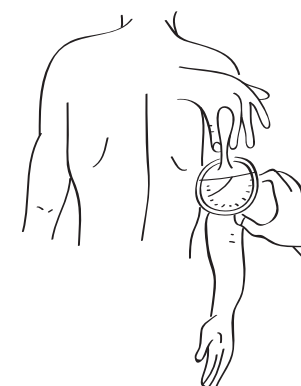


Figura 9



A partir da CB e da DCT é possível calcular a CMB (circunferência muscular do braço), a AGB (área gordurosa do braço) e a AMB (área muscular do braço)¹¹⁶.

A DC não tem como objetivo ganho ou perda de peso, mas pacientes com sobrepeso e obesidade podem se beneficiar com a redução de peso antes e no início da dieta, já que ela é calculada com o valor calórico ideal. Já os indivíduos abaixo do peso podem ser orientados a aumentar a quantidade de gordura na dieta habitual, possibilitando o aumento de peso e a preparação para o início da DC. Por fim, pessoas com magreza acentuada não devem realizar a dieta até a recuperação do estado nutricional.

Para a classificação antropométrica do paciente, utilizamos a referência da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2006/2007)^{117,118}.

Tabela 2: Classificação antropométrica (OMS, 2006/2007)

Faixa etária	Crianças de 0 a 5 anos incompletos	Crianças de 5 a 10 anos incompletos	Adolescentes
Índice antropométrico	Peso para idade	Peso para idade	-
	Peso para estatura	-	-
	IMC para idade	IMC para idade	IMC para idade
	Estatura para idade	Estatura para idade	Estatura para idade

A avaliação do peso para idade expressa a relação existente entre a massa corporal e a idade cronológica da criança. É muito adequada para o acompanhamento do ganho de peso e reflete a situação global da criança,

mas não diferencia o comprometimento nutricional atual (ou agudo) dos pregressos (ou crônicos). Por isso, é importante complementar essa avaliação com outro índice antropométrico.

O índice de peso para estatura revela a harmonia entre as dimensões de massa corporal e estatura. É utilizado tanto para identificar o emagrecimento quanto o excesso de peso da criança.

Já o índice de massa corporal (IMC) para idade expressa a relação entre o peso da criança e o quadrado da estatura. Utilizado principalmente para identificar o excesso de peso entre crianças e adolescentes, tem a vantagem de ser um índice empregado em outras fases da vida.

A estatura para idade expressa o crescimento linear da criança. Na condição de índice que melhor aponta o efeito cumulativo de situações adversas sobre o crescimento da criança, é considerado o indicador mais sensível para aferir a qualidade de vida de uma população¹¹⁹.

No programa de DC do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, utilizamos os parâmetros de peso para estatura para crianças menores de 2 anos e IMC para idade para as maiores, sempre verificando o crescimento e a fase de desenvolvimento do paciente.

Tabela 3: Pontos de corte de peso para estatura para crianças

Valores críticos		Diagnóstico nutricional
< Percentil 3	< Escore Z -2	Peso baixo para estatura
≥ Percentil 3 e < Percentil 97	> Escore Z -2 e < Escore Z +2	Peso adequado ou eutrófico
≥ Percentil 97	≥ Escore Z +2	Peso elevado para estatura

Tabela 4: Pontos de corte de índice de massa corpórea (IMC) por idade para crianças

Valores críticos		Diagnóstico nutricional
< Percentil 3	< Escore Z -2	Baixo IMC para idade
≥ Percentil 3 e < Percentil 85	> Escore Z -2 e < Escore Z +1	IMC adequado ou eutrófico
≥ Percentil 85 e < Percentil 97	> Escore Z +1 e < Escore Z +2	Sobrepeso
≥ Percentil 97	≥ Escore Z +2	Obesidade

Tabela 5: Pontos de corte de peso por idade para crianças

Valores críticos		Diagnóstico nutricional
< Percentil 0,1	< Escore Z -3	Peso muito baixo para a idade
> Percentil 0,1 e < Percentil 3	> Escore Z -3 e < Escore Z -2	Peso baixo para a idade
≥ Percentil 3 e < Percentil 97	> Escore Z -2 e < Escore Z +2	Peso adequado ou eutrófico
≥ Percentil 97	≥ Escore Z +2	Peso elevado para idade

Tabela 6: Pontos de corte de estatura por idade para crianças

Valores críticos		Diagnóstico nutricional
< Percentil 3	< Escore Z -2	Baixa estatura para a idade
≥ Percentil 3	≥ Escore Z -2	Estatura adequada para a idade

Tabela 7: Pontos de corte de IMC por idade para adolescentes

Valores críticos		Diagnóstico nutricional
< Percentil 3	< Escore Z -2	Baixo IMC para idade
≥ Percentil 3 e < Percentil 85	> Escore Z -2 e < Escore Z +1	IMC adequado ou eutrófico
≥ Percentil 85 e < Percentil 97	> Escore Z +1 e < Escore Z +2	Sobrepeso
≥ Percentil 97	≥ Escore Z +2	Obesidade

Tabela 8: Pontos de corte de estatura por idade para adolescentes

Valores críticos		Diagnóstico nutricional
< Percentil 3	< Escore Z -2	Baixa estatura para a idade
≥ Percentil 3	≥ Escore Z -2	Estatura adequada para a idade

6.3 Avaliação da medicação concomitante

Toda a medicação concomitante deve ser avaliada quanto ao conteúdo de carboidratos. Recomenda-se observar a formulação utilizada e substituir, quando necessário, por fórmulas livres de carboidratos, adotando, de preferência, sempre comprimidos.

6.4 Avaliação da qualidade de vida e do estado cognitivo

Durante o tratamento com a DC, é possível ver a melhora do desenvolvimento, da qualidade de vida e do estado cognitivo dos pacientes. Para uma melhor avaliação desses parâmetros, alguns instrumentos estão disponíveis e devem ser utilizados antes do início do tratamento com a DC e, posteriormente, a cada seis a 12 meses, para comparação.

Um dos métodos é a Escala de Desenvolvimento de Denver II, padronizada em 1992, que avalia o desenvolvimento motor grosseiro e o fino adaptativo, além do desenvolvimento da linguagem e o pessoal-social em lactentes e crianças até os 6 anos de vida¹²⁰. É aplicada por meio da observação direta da criança e pelas informações da mãe ou cuidador sobre se a criança realiza ou não determinada tarefa.

A Denver II apresenta bons índices de validade e confiabilidade (0,99 interobservador e 0,9 em teste-reteste) e, portanto, é largamente utilizada, tanto em pesquisas quanto na prática clínica^{121,122}. Apresenta certas limitações: não tem validação no Brasil, oferece resultados com pouco valor prognóstico e parece insuficiente para avaliar mudanças qualitativas ao longo do tempo e detectar precocemente alterações psicomotoras sutis¹²³.

Outro método de triagem de aplicação mais rápida, o Teste de Triagem Sobre o Desenvolvimento de Milani-Comparetti, elaborado em 1967 e modificado em 1992, tem o objetivo de avaliar o nível funcional da criança e detectar precocemente algum atraso ou déficit neuromotor. Esse teste de triagem avalia o desenvolvimento motor desde o nascimento até 24 meses e pode ser realizado em quatro a oito minutos. A confiabilidade interobservador mostra uma porcentagem de concordância de 89% a 95% e a do teste-reteste de 82% a 100%¹²⁴.

Em relação à qualidade de vida, as crianças diferem de adultos em sua visão. Enquanto os adultos estão centrados em funções básicas do cotidiano, em habilidades de viver de forma independente, as crianças costumam relacionar a qualidade de vida com atividades que seus pares são capazes de fazer, adotando, assim, uma atitude mais sonhadora¹²⁵. Crianças com doenças incapacitantes, do ponto de vista neurológico, não estão aptas a fornecer informações e, nesses casos, a participação dos pais torna-se necessária para a obtenção de informações sobre a qualidade de vida desses pacientes^{126,127}.

Existem, atualmente, poucos instrumentos construídos ou traduzidos e validados para a Língua Portuguesa com o intuito de avaliar a qualidade de vida em crianças. Em sua maioria, avaliam sob a ótica dos cuidadores, geralmente os pais¹²⁷.

O *Autoquestionnaire Enfant Imagé* – AUQUEI é um instrumento genérico para a avaliação da QV sobre a ótica da criança, validado para o Brasil¹²⁸. Por

sua vez, o inventário *Qualidade de Vida da Criança com Epilepsia* – QVCE-50, desenvolvido por Maia Filho^{127,129,130}, trata-se de um instrumento específico para epilepsia, no qual a qualidade de vida da criança é avaliada sob a visão dos pais. O QVCE-50 teve suas propriedades psicométricas analisadas, com valores aceitáveis de confiabilidade e validade.

Para adolescentes e adultos podemos utilizar a *Escala de Qualidade de Vida no Adolescente e Adulto com Epilepsia* – QOLIE-31¹³¹, e em alguns pacientes, ou para fins de pesquisa clínica, pode ser necessária uma avaliação neuropsicológica detalhada.

6.5 Compromisso do paciente

É importante que o paciente, os cuidadores e todos os envolvidos se comprometam a realizar a DC durante, no mínimo, três meses. Esse é o período recomendado para avaliar a eficácia da dieta¹². Nessa fase, é fundamental que o paciente e a família estejam informados e conscientes desse processo, da importância da adesão estrita ao tratamento, da necessidade de suplementação de vitaminas, do conhecimento dos efeitos adversos e de como será o seguimento. Em serviços de referência no tratamento de epilepsia fármaco-resistente, nos quais existe um número maior de pacientes candidatos à DC, essa informação pode ser transmitida em reuniões com pequenos grupos, permitindo a interação e troca de dados entre os indivíduos. A presença, nessas reuniões, de pacientes que já realizaram ou estão em tratamento com a DC contribui para o melhor entendimento, a adesão e o sucesso do tratamento.

Ao final dessa avaliação, a equipe de DC, com neurologista e nutricionista (idealmente, também com enfermeiro, psicólogo e assistente social), se reúne e decide qual será o melhor tipo de DC para o paciente. Em seguida, são solicitados os exames complementares.



Exames complementares

A avaliação bioquímica do sangue e outros exames complementares são essenciais para avaliação inicial e monitoramento do estado nutricional durante a DC, assim como para detecção de anormalidades funcionais ou orgânicas que podem ser afetadas pela dieta. Os exames são solicitados antes do início e durante o seguimento da dieta cetogênica. A análise dos exames laboratoriais é mais efetiva quando ocorre de forma seriada. Resultados de exames laboratoriais isolados devem ser interpretados com cautela.

7.1 Exames complementares iniciais

Inicialmente, em especial nos indivíduos sem diagnóstico conhecido e com quadro clínico sugestivo de erro inato do metabolismo, deve-se verificar se existe contraindicação absoluta para a adoção da DC. Sintomas sugestivos incluem: atraso de desenvolvimento, cardiomiopatia, hipotonia, intolerância ao exercício, mioglobulinúria e fadigabilidade¹². Quanto às alterações laboratoriais sugestivas, percebe-se hipoglicemia, mioglobulinúria e elevação de amônia.

Para avaliar a presença dos defeitos relacionados à oxidação dos ácidos graxos, os exames considerados padrão-ouro são: dosagem de carnitina total e livre, perfil de acilcarnitinas no plasma, além da dosagem de acilglicinas na urina. Contudo, é possível adaptar a investigação mínima para os defeitos da oxidação dos ácidos graxos (DOAG) nos países em desenvolvimento, como o Brasil, principalmente nos lugares em que tais exames não são disponíveis. Nesse contexto, é possível solicitar o perfil Tandem (dosagem de aminoácidos e acilcarnitinas em papel de filtro), técnica de triagem para a detecção dos DOAG, rápida e econômica, disponível em alguns laboratórios de triagem neonatal (para mais informações acesse <<http://www.testedopezinhosuper.com.br/?p=area-medica#>>). Vale ressaltar que a melhor amostra para essa triagem é a obtida até as primeiras 48 horas de vida, pois, após esse período, as taxas de detecção podem cair¹³².

Sintomas sugestivos de porfiria são dores abdominais intermitentes, para as quais não há explicações, e/ou sintomas neuropsiquiátricos. Para o diagnóstico de porfiria aguda intermitente, alguns dos exames a serem solicitados na suspeita clínica são: PBG (porfobilinogênio) e ALA (ácido δ -aminolevulínico) urinário durante a crise e o sequenciamento do gene *HMBS* (hidroximetilbilano sintase)¹³³.

Nas tabelas 9, 10 e 11 encontramos os exames a serem solicitados inicialmente para avaliação dos estados metabólico e nutricional^{134,135}.

Tabela 9: Exames de sangue

Exame	Interpretação
Hemograma	Verificar a presença de anemia, alteração de leucócitos.
Glicemia	Necessário saber se foi realizado em jejum ou não. Durante a DC, os níveis são mais baixos que o normal e flutuam menos. Nível normal durante DC, sem jejum: 50mg-80mg.
Sódio (Na ⁺)	Equilíbrio eletrolítico, desidratação e intoxicação hídrica. Hipernatremia ocorre na desidratação. Hiponatremia pode estar associada aos FAE, como oxcarbazepina e carbamazepina.
Potássio (K ⁺)	» Importante para o controle da função do coração, dos músculos e do sistema nervoso. Regula o balanço hídrico e o equilíbrio ácido-base no sangue e nos tecidos. Cofator de várias reações, principalmente envolvendo a produção de energia, a formação de músculos e a calcificação óssea;

Continuação

Exame	Interpretação
	» Deve ser monitorado durante o tratamento da acidose; » Hipocalemia severa pode causar fraqueza muscular, crescimento do risco de hiponatremia com confusão mental, crises epiléticas e arritmia, com aumento do intervalo QT. Os níveis aumentam com acidose metabólica, por exemplo, e caem com uma dieta pobre em K ⁺ ou perda de K ⁺ associada perda de água (vômitos ou diarreia, sudorese, diuréticos). Na dieta 4:1, pode ser fornecido em quantidade insuficiente, dependendo da alimentação.
Cálcio (Ca ⁺)	» É o principal cofator nos sistemas enzimáticos, da contração muscular, da neurotransmissão e da coagulação. FAE, como fenobarbital e fenitoína, podem predispor à hipocalcemia; » Na dieta 4:1, é ofertado inadequadamente.
Fósforo (PO ₄)	Microelemento essencial. A hipofosfatemia está associada a vômitos, doença hepática, abuso de antiácidos e administração de glicose EV. O fósforo entra na célula com a glicose, podendo cair rapidamente. Outras causas da deficiência de fósforo são hiperparatireoidismo, deficiência de vitamina D, desnutrição severa e doença tubular renal. Sinais e sintomas de hipofosfatemia incluem manifestações neuromusculares, psiquiátricas, gastrointestinais, esqueléticas e cardiopulmonares. Inadequado na DC 4:1.
Magnésio (Mg)	É o quarto mineral mais abundante no organismo, em uma distribuição 50%/50% entre os ossos e a reserva intracelular. Hipomagnesemia: pobre absorção GI (diarreia, baixa oferta) e aumento de perda renal. O mineral é necessário nas reações bioquímicas e ajuda a regular a glicemia, a pressão arterial, o metabolismo energético e a síntese proteica. Inadequado na dieta 4:1.
TGO	Aspartato aminotransferase – doença do parênquima hepático.
TGP	Alanina aminotransferase – função hepática: danos aos hepatócitos.
Ureia	Formada no fígado, produto da proteólise. Avalia a função renal. Aumenta na cetoacidose e na desidratação.
Creatinina	Sua concentração reflete a eficácia da filtração e excreção renais.
Ácido úrico	Produto final do metabolismo das purinas; aumenta nas doenças renais, em jejum e após exercício. Reduz com a ingestão de altas doses de aspirina ou corticoide, na doença de Fanconi ou em caso de intoxicação por metais pesados.

Continuação

Exame	Interpretação
Colesterol total e frações	Avaliar o risco de coronariopatia. Colher após 12 horas de jejum. Na DC, observamos aumento do colesterol e redução do HDL.
Triglicerídeos	Reserva de gordura no sangue. O aumento de triglicerídeos pode ser efeito adverso do uso de VPA e exacerbar-se com a DC. Quando extremamente elevados, sugerem a possibilidade de pancreatite.
Proteína total e frações	Albumina e globulinas. Avaliar o estado nutricional e a função hepática. Aumentam com a desidratação e doença hepática crônica. Diminuem com cirrose, doença hepática, hidratação venosa, desnutrição etc. Quando muito baixas resultam em edema.
Gasometria venosa	Equilíbrio hidroeletrólítico. Bicarbonato. Acidose é mais frequente na DC, principalmente em combinação com inibidores da anidrase carbônica (topiramato, zonisamida e acetazolamida).
Vitamina D	Pró-hormônio com função em múltiplas vias: cognitiva, imune, saúde óssea etc. Sua deficiência reduz a absorção de cálcio e fósforo, prejudicando a mineralização óssea. O uso de FAE também atrapalha a conversão da vitamina D. A acidose metabólica da DC causa osteopenia. Inadequada na dieta 4:1. Suplementação altamente recomendada.
Zinco	Múltiplas vias metabólicas. Perda aumentada na diarreia. A deficiência leva a problemas de crescimento e desenvolvimento, queda de cabelo, diarreia, perda de apetite e hipogonadismo. Inadequado na 4:1.
Selênio	Micronutriente cofator de redução das enzimas antioxidantes. Deficiência associada a cardiomiopatia durante a DC. Inadequado na 4:1.
Carnitina total e livre	Aminoácido essencial, necessário na betaoxidação dos ácidos graxos de cadeia longa e na produção de energia na mitocôndria. Os níveis baixos reduzem a capacidade dos tecidos de utilizar a gordura como fonte de energia. As deficiências primárias são geneticamente determinadas. A secundária ocorre quando a demanda é maior que a capacidade de síntese (DC). Vários FAE têm sido associados à redução dos níveis de carnitina. Ocorre fraqueza muscular e acúmulo de lipídios no músculo e outros tecidos.
Nível sérico dos fármacos antiepiléticos	Avaliar aderência ao tratamento, efeitos adversos e possível impacto da DC.

Tabela 10: Exames de urina

Urina rotina	Verificar infecção, hematúria.
Relação cálcio-creatinina	» Se < 0,2 (0,0 – 0,19), considerar diminuir a relação, aumentar calorias e suplementar com citrato de potássio; » Pode ser necessário bicarbonato de sódio por pouco tempo; » Solicitar ultrassom renal se houver sinais ou sintomas de cálculo renal (e encaminhar ao nefro).

Tabela 11: Outros exames

Ultrassom renal	Avaliar a presença de cálculo renal, principalmente quando houver história familiar positiva.
Eletrocardiograma	Avaliar mudança de intervalo QT.
Ecocardiograma	Avaliar presença de cardiomiopatia.
Densitometria óssea	» Avaliar a presença de osteopenia e osteoporose; » Importante quando houver história de fraturas, uso crônico de FAE e paralisia cerebral; » Se anormal, checar a ingestão de cálcio e de vitamina D (e também o nível desta) e magnésio. Ajustar a suplementação.

Outros exames, como dosagem de vitaminas A, B1 e E, folato, ferritina e cobre, podem ser solicitados para investigações específicas.

7.2 Exames complementares no seguimento

No seguimento, a maioria dos centros de DC solicita os exames de sangue e urina a cada três meses, no primeiro ano de tratamento, e, depois, a cada seis meses. Os lactentes devem ser avaliados no seguimento com maior

supervisão, realizando os exames após o primeiro mês de dieta e, depois, a cada três meses. Quando necessário, assim como nas crianças com problemas alimentares, alteração no crescimento ou outras intercorrências, tais exames devem ser feitos com mais frequência¹³⁶.

O controle da cetose na urina e/ou sangue será abordado em outro tópico.

O ultrassom renal deve ser feito para verificar a presença de cálculos renais a cada seis meses ou antes, na presença de sintomas clínicos, se necessário.

A densitometria óssea deve ser feita uma vez ao ano.

7.3 Regiões com recursos limitados: exames complementares obrigatórios

Com o foco nos custos relacionados ao tratamento com a DC, e sabendo da limitação econômica de algumas regiões, o grupo de estudo em DC da ILAE se propôs a definir o que é absolutamente necessário para a realização da dieta cetogênica, mantendo a segurança do paciente e a eficácia da dieta¹³⁷. Os exames laboratoriais considerados obrigatórios no início e no seguimento do tratamento com a DC em crianças, adolescentes e adultos encontram-se na tabela 12.

O seguimento deve acontecer de forma habitual, a cada três a seis meses. Se não for possível a visita presencial, telemedicina ou contato telefônico podem ser adotados, se a distância da residência do paciente ao centro de tratamento que instituir a DC for significativa.

Tabela 12: Exames laboratoriais iniciais e no seguimento para crianças, adolescentes e adultos em tratamento com a DC em regiões com recursos limitados

	Exames iniciais (pré-DC)	Seguimento
Obrigatórios	Sódio, potássio, bicarbonato (CO ₂), cloro, ureia, creatinina, glicemia; testes metabólicos para identificar etiologia, especialmente quando quadro clínico e história familiar sugestiva.	Sódio, potássio, bicarbonato (CO ₂), cloro, ureia, creatinina, glicemia, perfil lipídico, urina rotina.
Recomendados	Hemograma (especialmente em regiões onde a anemia é frequente), cálcio, vitamina D (principalmente em uso de FAE de primeira geração), perfil lipídico (altamente recomendado se houver história pessoal ou familiar de hiperlipidemia, fator de risco cardiovascular), função hepática (obrigatório se em uso de FAE metabolizados no fígado).	Função hepática (se em uso de FAE metabolizados no fígado), vitamina D, hemograma, cálcio, carnitina livre (altamente recomendado se em uso de FAE como valproato).
Opcionais, mas não necessários	Carnitina livre, selênio, magnésio, fósforo, urina rotina, nível sérico de FAE.	Selênio, magnésio, fósforo, nível sérico de FAE, ultrassom renal, relação Ca/Cr na urina, densitometria por DEXA.



Capítulo 8

Iniciando a dieta cetogênica

Antes da introdução, algumas etapas importantes já foram cumpridas: o recrutamento e a informação ao paciente sobre as vantagens e dificuldades da DC; o registro da história clínica; a definição da via de administração da dieta; os exames bioquímicos e de imagem iniciais; o diário de registro de crises epiléticas durante o mês prévio; a substituição dos medicamentos que contenham açúcares em sua composição; e a escolha do tipo de dieta a ser seguida. Quando a família reside longe do centro de DC, é importante que o neurologista e o pediatra do local de origem sejam informados, pois serão parte da equipe e podem contribuir com o tratamento. Nos dias atuais, é importante que os pais e cuidadores tenham acesso a e-mail (para troca de e-mails com neurologista e nutricionista), facilitando o monitoramento e a comunicação rápida com a equipe, e serviço de internet, para acesso a páginas de DC, receitas etc. A família deve estar comprometida a manter a dieta durante três meses, para avaliação de seu resultado. O próximo passo é definir como a DC será iniciada.

A dieta cetogênica é desequilibrada em macronutrientes e micronutrientes, visto que, para a produção de corpos cetônicos, responsáveis pelo estado de cetose, existe a necessidade de um aporte de gorduras bem maior em comparação com a quantidade de carboidratos e proteínas, em uma relação rigorosa e constante.

Essa relação entre macro e micronutrientes deve ser monitorada com frequência e cuidadosamente para evitar desequilíbrios nutricionais, tanto por seu excesso, como ganho de peso ou aumento do perfil lipídico, como por sua deficiência, como perda de peso ou muscular e falta de vitaminas e minerais, que pode comprometer o crescimento e o desenvolvimento dos pacientes pediátricos.

Assim, é muito importante que o nutricionista calcule uma dieta que promova a ingestão adequada de calorias, macro e micronutrientes. O aporte hídrico também é essencial para evitar desidratação, constipação e aparecimento de cálculos renais.

Ao implementar um centro de DC, é muito importante que cada serviço defina seu protocolo para introdução e monitoramento do tratamento.

8.1 Jejum x não jejum

O jejum não é absolutamente necessário para o início da DC e, na maioria das vezes, é um importante fator de estresse para a criança e para os pais, representando um fator de risco significativo. Para o jejum é sempre necessária a internação. O início gradual sem a realização de jejum permite uma introdução mais suave, reduzindo o tempo ou eliminando a internação hospitalar, assim como o custo médico e para a família.

O estudo realizado no Children’s Hospital of Philadelphia por Dra. Bergqvist mostrou, com boas evidências, que a eficácia no controle das crises epiléticas no seguimento de três meses é a mesma, com ou sem a realização do jejum no início da DC. O jejum funciona como uma “dose de carga” da dieta cetogênica. Nesse estudo, como esperado, o grupo que realizou o jejum entrou em cetose mais precocemente, porém, ao longo fase inicial (seis dias), não foi observada diferença entre os grupos. Com o início gradual, os efeitos adversos foram mais leves e menos frequentes, sendo o tratamento mais bem tolerado, de forma geral¹³⁸.

8.2 Início em hospital x domicílio

A DCC e a DTCM podem ser iniciadas de forma ambulatorial (introduzindo a DC em domicílio) ou durante a internação hospitalar. A escolha depende das condições e da experiência de cada serviço. Se você está iniciando um centro de dieta cetogênica, é importante determinar qual será o modelo adequado a seu serviço. A DMA e a DBIG são sempre iniciadas de forma ambulatorial. Em crianças menores de 1 ano de vida, a DC deve ser iniciada sempre durante internação hospitalar, de forma gradual e sem a realização do jejum inicial¹³⁹.

Atualmente, no programa de dieta cetogênica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a DC é iniciada de forma gradual e ambulatorial, para a maioria dos pacientes com mais de 1 ano de vida. Nesse centro são orientadas, principalmente, as DCC e DMA.

Para a orientação da DCC, no primeiro encontro, é solicitada a presença dos pais/cuidadores e outras pessoas envolvidas no preparo da alimentação do paciente. Devem comparecer com uma balança digital, fitas para medir a cetose na urina e um caderno simples, em que serão realizadas as anotações da DC (figura 10).

Figura 10: Materiais necessários para a orientação da dieta cetogênica



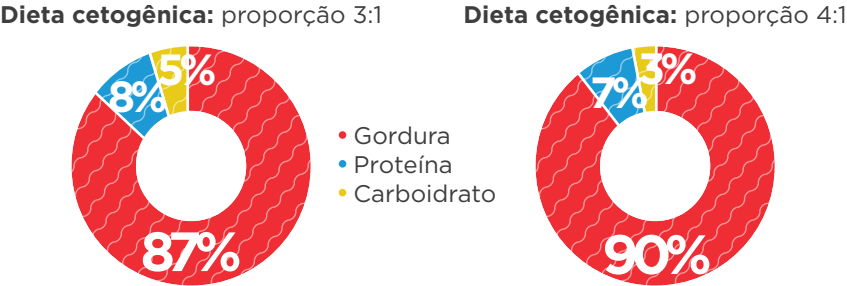
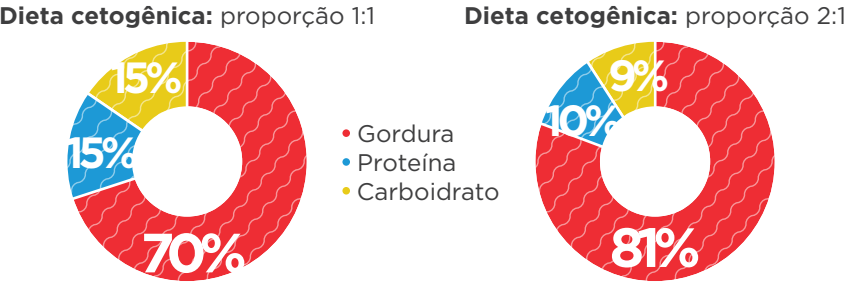
Nesse encontro, orienta-se a DCC na proporção 2:1 para crianças maiores de 1 ano de vida e, gradualmente, na segunda semana há o acréscimo de gordura para a proporção 3:1 e na quarta semana, para a proporção 4:1 (tabela 13). Algumas crianças apresentam resposta ao tratamento na proporção 3:1, não sendo necessário evoluir para a 4:1. Essas proporções contemplam a relação entre gordura, carboidrato e proteína somados (figura 11). Em crianças menores de 1 ano, durante a internação, iniciamos a DC na proporção 1:1, com a quantidade total de calorias diárias, evoluindo para a proporção 2:1 no segundo dia e no terceiro dia para a proporção 3:1.

Orientamos também, nesse primeiro encontro, sobre o uso da balança e como registrar no caderno a dieta, a medida da cetose e as crises epilêpticas. Solicitamos que, no primeiro mês, a cetose urinária seja realizada quatro vezes ao dia, quando possível, antes das refeições. Para crianças que usam fralda, é necessário colocar um algodão dentro desta, evitando que toda a urina seja absorvida.

Tabela 13: Cronograma de introdução ambulatorial da DC

Período	Proporção da DC
1ª semana	Dieta 2:1
2ª e 3ª semanas	Dieta 3:1
4ª semana em diante	Dieta 4:1

Figura 11: Proporções da dieta cetogênica



A dieta iniciada de forma ambulatorial tem como vantagem a redução da ansiedade dos pais e da criança, facilitando o dia a dia dos familiares e cuidadores, que não precisam se ausentar de suas casas e dos cuidados com os outros familiares, principalmente em regiões com recursos limitados, pois diminui os custos associados à hospitalização¹².

No hospital norte-americano Johns Hopkins, de Baltimore, a DC é introduzida durante a internação por três dias, sendo comum (mas nem sempre) realizar o jejum por 18 horas (de domingo à meia-noite até segunda às 17h), visando atingir a cetose mais rapidamente. Às 17h do primeiro dia de admissão, a DC é iniciada com metade das calorias diárias (proporção 4:1 para crianças maiores e 3:1 para crianças menores). No segundo dia de internação, às 17h, as calorias são dobradas, atingindo a necessidade diária, e no terceiro dia, os pacientes recebem alta após o almoço. São admitidas quatro crianças simultaneamente, proporcionando o suporte para as famílias, em grupo, para que não se sintam isoladas nessa nova jornada. A internação proporciona aos pais e cuidadores a oportunidade de focar na DC, receber orientação e treinamento durante três a quatro horas por dia, encontrar outras famílias e criar vínculos com a equipe para o novo desafio².

Outros centros optam por iniciar a DC durante a internação, sem a realização do jejum. No primeiro dia, a DC é introduzida com a quantidade total de calorias diárias na proporção 1:1, no segundo dia, 2:1, no terceiro, 3:1, e no quarto dia, na proporção 4:1, sendo o paciente liberado para o domicílio no quinto dia¹³⁸.

8.3 Cálculo da dieta cetogênica

O nutricionista irá aferir o peso e comprimento/estatura para calcular a dieta cetogênica adequada para cada paciente, conforme a idade, o estado nutricional e a via de administração da dieta.

Com essas informações, o nutricionista deverá realizar um plano dietético individualizado, com cardápios variados, que estejam de acordo com as necessidades calóricas, com a proporção adequada de macronutrientes e com a via de administração da dieta.

Para estimar o gasto energético basal e, em definitivo, as necessidades calóricas totais diárias, o ideal seria a realização de calorimetria indireta no momento da introdução da dieta e periodicamente, para ajustar os requerimentos de maneira individualizada. Porém, como a maioria dos centros não dispõe dessa tecnologia, temos que recorrer à DRI (2002/2005), em função da idade e do peso do paciente, bem como da estatura e do fator de atividade física¹⁴⁰.

Inicialmente, calculamos o requerimento energético estimado (REE) por meio do gasto energético (GE), da taxa metabólica basal (TMB) e do coeficiente de atividade física (AF), como se vê nas tabelas 14 e 15.

Tabela 14: Equações para estimar o requerimento energético para crianças e adolescentes

Idade	Requerimento energético estimado (REE = GE + TMB)
0-3 meses	{89 x P(kg) - 100} + 175
4-6 meses	{89 x P(kg) - 100} + 56
7-12 meses	{89 x P(kg) - 100} + 22
1-3 anos	{89 x P(kg) - 100} + 20
3-8 anos	» Meninos: 88,5 - (61,9 x idade em anos) + AF x (26,7 x peso em kg + 903 x estatura em metros) + 20 » Meninas: 133,5 - (30,8 x idade em anos) + AF x (10 x peso em kg + 934 x estatura em metros) + 20
9-18 anos	» Meninos: 88,5 - (61,9 x idade em anos) + AF x (26,7 x peso em kg + 903 x estatura em metros) + 25 » Meninas: 133,5 - (30,8 x idade em anos) + AF x (10 x peso em kg + 934 x estatura em metros) + 25

Tabela 15: Coeficiente de atividade física para determinar requerimento energético em crianças e adolescentes de 3 a 18 anos

Nível de atividade física	Meninos ♂	Meninas ♀
Sedentário*	1	1
Baixa atividade**	1,13	1,16
Ativo***	1,26	1,31
Muito ativo****	1,42	1,56

*Atividade diária de rotina
** Atividade diária de rotina + 30 a 60 minutos de atividade moderada diária, como caminhar 5km a 7km/dia
*** Atividade diária de rotina + > 60 minutos de atividade moderada diária
**** Atividade diária de rotina + > 60 minutos de atividade moderada diária + 60 minutos de atividade rigorosa ou + 120 minutos de atividade moderada

Certos autores definem o cálculo dos requerimentos de energia entre 80% a 90% da DRI para crianças maiores de 3 anos, mas isso não é um consenso¹³⁴. Esse valor deve ser individualizado para cada paciente e pode ser alterado a qualquer instante no decorrer do tratamento. Mesmo para pacientes menores de 3 anos com restrição significativa de movimento, pode ser necessário o cálculo com menor aporte calórico, pois tendem a ganhar peso facilmente.

Um monitoramento cuidadoso da antropometria permitirá realizar ajustes individualizados. O aporte proteico será estimado conforme as recomendações proteicas diárias⁴. Em geral, calcula-se 1g/kg/dia de proteínas para crianças maiores de 1 ano e 1,2g a 1,5g/kg/dia para as menores de 1 ano devido ao crescimento acelerado nessa fase, que aumenta as necessidades proteicas (tabela 16)¹⁴¹.

Tabela 16: Necessidade de proteínas segundo a faixa etária

Idade	Necessidade de proteínas
0-6 meses	1,52g/kg/dia
6-12 meses	1,2g/kg/dia
1-3 anos	1,05g/kg/dia
4-8 anos	0,95g/kg/dia
9-13 anos	Meninos: 0,85g/kg/dia Meninas: 0,95g/kg/dia
14-18 anos	Meninos: 0,85g/kg/dia Meninas: 0,85g/kg/dia
Adultos	0,8g/kg/dia

Alguns serviços orientam o uso da tabela abaixo para o cálculo de líquidos para crianças de até 1 ano de vida (tabela 18).

Tabela 18: Recomendação diária para ingestão de líquidos por crianças de até 1 ano de vida em tratamento com DC

Idade (meses)	Peso (kg)	ml/kg/dia
1-3	3,8-5,9	150-140
4-6	6-7,9	120-110
7-12	8-10	100-90

Fonte: Ketogenic Diet Guidelines for infants with refractory epilepsy, 2016¹⁴⁴

8.4 Cálculo de líquidos

No passado, a restrição de líquidos também era preconizada na DC, pela ideia de que uma desidratação leve poderia aumentar sua eficácia e facilitaria a medição da cetose urinária, pela maior concentração da urina. Entretanto, acredita-se, hoje, que a desidratação tem um efeito negativo nas crises epiléticas, bem como propicia efeitos adversos, como litíase renal¹⁴². Sabemos, também, que a dieta cetogênica, por limitar a ingestão de frutas e hortaliças, oferece um aporte de fibras deficitário, que, adicionado à falta de líquidos, pode ocasionar uma constipação grave. A quantidade de líquidos deve ser calculada de acordo com as necessidades basais (tabela 17).

Tabela 17: Cálculo das necessidades basais de líquidos (Holliday-Segar)¹⁴³

Peso	Quantidade diária de líquidos
≤ 10kg	100ml/kg
11kg-20kg	1.000ml + 50ml/kg*
> 20kg	1.500ml + 20ml/kg**

*Para cada kg, a partir de 10kg
**Para cada kg, a partir de 20kg

8.5 Cálculos e menus de acordo com o tipo de dieta

A unidade dietética (UD) é como se fosse a peça que constrói a DC. A unidade dietética da dieta 4:1, por exemplo, significa que há 4 gramas de gordura para cada grama da soma de proteína e carboidrato.
Cada grama de gordura fornece 9 calorias, assim: 9 x 4 = 36. A proteína e o carboidrato vão fornecer 4 calorias por grama (4 x 1 = 4). Portanto, as calorias por UD da dieta com a proporção 4:1 serão o resultado da soma 36 + 4 = 40.

Tabela 19: Cálculo de calorias por unidade dietética

Proporção	Gorduras	Calorias	Carboidrato + proteína	Calorias por unidade dietética
2:1	2g x 9kcal/g	18	1g x 4kcal/g = 4	18 + 4 = 22
3:1	3g x 9kcal/g	27	1g x 4kcal/g = 4	27 + 4 = 31
4:1	4g x 9kcal/g	36	1g x 4kcal/g = 4	36 + 4 = 40

Exemplo de cálculo

Criança com 2 anos, sexo masculino. Será introduzida a dieta cetogênica 3:1.

Peso: 12kg

Estatura: 88cm

Estado nutricional: eutrofia

Aporte calórico diário, segundo faixa etária:

1-3 anos	{89 x P(kg) - 100} + 20
	{89 x 12 - 100} + 20 = 988kcal/dia

- 1) Composição calórica por unidade dietética
3g de gordura x 9 calorias/g = 27 calorias
1g de proteína + carboidrato x 4 calorias/g = 4 calorias
27 calorias + 4 calorias = 31 calorias
- 2) Número total de unidade dietética por dia
Divide-se o valor total de calorias por dia pelo teor calórico de cada caloria por unidade dietética (no exemplo de dieta 3:1 será 31): 988 ÷ 31 calorias = 31,87UD
- 3) Teor de gordura
Multiplica-se o número de unidades dietéticas pela quantidade de gordura da proporção, no caso 3 (dieta 3:1): 31,87 x 3 = **95,61g**
- 4) Teor de carboidrato + proteína
Multiplica-se o número de unidades dietéticas pela quantidade de carboidrato + proteína da proporção, no caso 1 (dieta 3:1): 31,87 x 1 = **31,87g**
- 5) Proteína
Adequada para faixa etária: 1,05g x 12g = **12,6g**
- 6) Carboidrato
Se carboidrato + proteína = 31,87 e a proteína = 12,6, temos:
31,87 - 12,6 = **19,27g**

	Gordura	Proteína	Carboidrato
Gramas por dia	95,61	12,6	19,27
Gramas por refeição (4 ref./dia)	23,90	3,15	4,82

Planejando o cardápio

A DC é composta, basicamente, por alimentos ricos em gordura (creme de leite, toucinho, maionese, óleos em geral), proteicos (carnes em geral, ovos, queijos) e uma pequena quantidade de carboidratos, que provêm, normalmente, de frutas, legumes e verduras.

Geralmente, são oferecidas quatro refeições por dia (café da manhã, almoço, lanche da tarde e jantar), mas esse número pode variar de três a cinco refeições por dia, dependendo da necessidade e dos hábitos de cada paciente e família. Crianças menores de um ano, em DC com fórmula industrializada, devem receber seis refeições ao dia².

Para pacientes com necessidade de alimentação via sonda ou gastrostomia é importante adequar o cardápio à consistência mais pastosa/liquidificada para evitar obstruções na via.

Todos os alimentos devem ser pesados em uma balança digital, sempre crus (com exceção dos ovos). Em substituição ao açúcar é recomendado o uso de adoçantes, sem lactose, frutose, maltodextrina e sorbitol.

Exemplo de esquema alimentar da dieta cetogênica 3:1 (café da manhã/lanche da tarde e almoço/jantar)

Tabela 20: Alimentos de cada refeição e suas quantidades e composição de macronutrientes

Refeição		Total previsto		
		23,90	3,15	4,82
Café da manhã e lanche da tarde	Quantidade em gramas	Gordura (g)	Proteína (g)	Carboidrato (g)
Creme de leite fresco	65	22,75	1,5	1,37
Ovo	13	1,27	1,47	0,35
Mamão	38	0,04	0,19	3,15
Total		24,06	3,16	4,87

Refeição		Total previsto		
		23,93	3,15	4,82
Almoço e jantar	Quantidade em gramas	Gordura (g)	Proteína (g)	Carboidrato (g)
Carne	9	2,29	1,44	0,00
Toucinho fresco	21	18,69	0,63	0,00
Abobrinha	72	0,14	0,72	3,96
Alface	30	0,06	0,39	0,87
Óleo	3	3,00	0,00	0,00
Total	-	24,18	3,18	4,83

Lista de substitutos

Para o cálculo da lista de substitutos é necessário dividir os alimentos em diferentes grupos. A dieta apresenta, basicamente, os grupos das frutas, dos vegetais e das carnes. Para o cálculo devem ser considerados os seguintes pontos: soma do teor de carboidrato + proteína e adequação da quantidade de gorduras.

1) Soma do teor de carboidrato + proteína (CHO + PTN)

A quantidade ofertada do alimento substituto deverá apresentar o mesmo total de carboidrato e proteína do alimento escolhido para base de cálculo.

Voltando ao exemplo anterior...

Mamão: temos uma oferta de 38g, sendo 3,34g de CHO + PTN (3,15 + 0,19). Assim, os alimentos da lista de frutas deverão apresentar a mesma quantidade de CHO + PTN, portanto o cálculo se dá por este equivalente:

Morango como substituto do mamão

3,34 (CHO+PTN) — 38g de mamão
3,34 (CHO+PTN) — morango (?)

Multiplica-se a quantidade de CHO + PTN por 100 e divide-se pela de CHO + PTN em 100g do substituto: 3,34 do mamão x 100 ÷ 9,30 CHO + PTN do morango em 100g = 35,9g de morango.

- 2) Adequação da quantidade de gorduras
Deverá ser feita para a lista de alimentos do grupo de carne, após realizado o cálculo de equivalente de CHO + PTN conforme o exposto anterior, devido à variação de quantidade de gorduras diferentes entre as carnes, aves, peixes e ovos.

Frango como substituto da carne

Seguindo o mesmo raciocínio, 11g de frango equivalem a 12g de carne de vaca, entretanto temos a seguinte diferença:

9g de carne de vaca — 2,29g de gordura
11g de frango — 1,12g de gordura

2,29 - 1,12 = 1,17 = 1ml de óleo.

Dessa forma, quando for utilizado o frango na dieta, deve-se acrescentar 1ml de óleo vegetal ou azeite para fornecer a mesma quantidade de gordura.

Atualmente, todos os cálculos, bem como o esquema alimentar com cardápio e lista de substituições, podem ser feitos por meio da Ketocalculadora, disponível pelo site: <ketocalculadora.com.br>.

8.6 Cálculo da dieta enteral

Para pacientes em uso de sonda ou gastrostomia como via de alimentação, a dieta cetogênica deve ser adaptada. Há três opções de dieta enteral: caseira, modulada e industrializada. O cálculo dos valores calórico, proteico e lipídico da dieta, nesses casos, tem que seguir as mesmas recomendações utilizadas para o cálculo da dieta via oral. Aqueles que possuem baixa mobilidade, como os acamados e cadeirantes, poderão ter suas necessidades energéticas ajustadas com mais frequência, visto que possuem gasto energético menor.

Dieta enteral caseira

A dieta enteral caseira ou artesanal pode ser preparada com os mesmos alimentos utilizados na dieta via oral, substituindo apenas alimentos mais consistentes pelos menos consistentes, para facilitar a passagem pela sonda/gastrostomia, como substituir o toucinho pela maionese ou creme de leite e

o ovo inteiro pela gema do ovo. Assim como na dieta oral, a enteral caseira também é restrita em micronutrientes, que devem ser suplementados.

Instruções de preparo:

- » Prepare a dieta em local limpo, em horários que não coincidam com o preparo de outros alimentos;
- » Lave as mãos com água e sabão antes de iniciar o preparo da dieta;
- » Higienize os utensílios antes e após o preparo da dieta;
- » Escolha as frutas, legumes e verduras da lista e lave-os bem;
- » Cozinhe o ovo, separe a gema e pese;
- » Pese todos os outros alimentos e bata tudo no liquidificador com a água. Peneire, se preciso;
- » Injete lentamente a dieta pela sonda;
- » Lave a sonda com água fervida e resfriada após a administração da dieta.

Dieta enteral modulada

Outra opção de dieta enteral é a modulada: são misturados módulos de proteína, carboidrato e lipídio com água. Nesse caso, deve-se observar a homogeneidade da mistura, já que, quando se utiliza o óleo vegetal, ele fica separado em fases e pode não ser infundido corretamente, interferindo no tratamento. O uso de emulsões de lipídios é uma boa opção, principalmente para uso hospitalar. Uma alternativa é a utilização de composições industrializadas (fórmulas infantis de partida ou seguimento, poliméricas ou hidrolisadas, por exemplo) como fontes de carboidrato (e um pouco de proteínas e lipídios) acrescidas de módulos de proteínas e lipídios, de acordo com a necessidade.

Dieta cetogênica com fórmulas comerciais

A DC com fórmula comercial é a melhor opção para lactentes, pacientes com alimentação via gastrostomia e para uso em unidade de terapia intensiva para indivíduos com estado de mal epiléptico. É mais segura, do ponto de vista higiênico-sanitário, líquida e de fácil preparo, além de fornecer todos os nutrientes necessários, não sendo necessário realizar a suplementação de micronutrientes, dependendo da quantidade e da

frequência com que é utilizada. O cálculo da quantidade de fórmula é realizado conforme o valor calórico estipulado para o paciente e a proporção que se quer atingir; a diluição deve seguir a recomendação do fabricante. Pode ser adotada, também, de forma mista, com a alimentação caseira, para variar o cardápio com receitas; como opção de alimentação fora de casa, já que os alimentos caseiros são mais perecíveis; e durante internações hospitalares ou intercorrências infecciosas, contribuindo para que a DC seja mantida nessas ocasiões¹⁴⁵.

As fórmulas comerciais possuem boa palatabilidade, são de fácil cálculo, requerem menor tempo de treinamento dos pais e/ou cuidadores, têm menor possibilidade de erro em sua preparação (assegurando a proporção adequada da DC), evitam a administração de suplementos e asseguram o aporte de líquidos para indivíduos que, habitualmente, apresentam dificuldade para alcançar suas necessidades basais².

Em nosso país, temos disponível atualmente algumas fórmulas industrializadas, como, por exemplo, o KetoCal 4:1 (Danone).

Pacientes em uso de dieta enteral caseira ou modulada podem realizar a transição para a fórmula cetogênica industrializada.

Tabela 21: Sugestão de transição da dieta caseira ou modulada para KetoCal 4:1

Transição da dieta enteral prévia para Ketocal 4:1			
Fase	Tempo	Dieta enteral artesanal/modulada	Ketocal 4:1
1	1-2 dias	75% de energia	25% de energia
2	1-2 dias	50% de energia	50% de energia
3	1-2 dias	25% de energia	75% de energia
4	1-2 dias	0% de energia	100% de energia

Fonte: Vander Iouw EJTM, et al. In: Watson RR et al. Eds. Nutrition in infancy: 2nd ed. Nutrition and Health. Springer and Science + Business Media New York 2013;

Neal E, et al. Efficacy and acceptability of a nutritionally complete ketogenic formula used to administer the classical 4:1 ketogenic diet in children with refractory epilepsy. IEC February 2011. Poster;

Hurk ThAM, et al. Dietary treatment guideline for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy. University Medical Center Utrecht, The Netherlands, department Nutritional Science and Dietetics. 2010. ISBN 9789081215626.

KetoCal®4:1 (Danone): Fórmula cetogênica láctea nutricionalmente completa em pó. Contém 4g de gordura para cada 1g de carboidratos + proteínas, com adição de todas as vitaminas e minerais em quantidades balanceadas, contribuindo para o alcance e manutenção do estado de cetose e a obtenção das metas nutricionais. Pode ser consumida pura, misturada a outros alimentos ou em preparações culinárias. Não contém glúten. O pó deve ser misturado à água, conforme a orientação do rótulo, em diluição padrão. Diluição padrão 100ml = 21,3g de pó + 79ml de água.

KetoVOLVETM 4:1: Fórmula cetogênica láctea nutricionalmente completa em pó. É composta por 100% de proteína do soro de leite e 20% de TCM. Consiste de óleo de palma, óleo de coco fracionado, proteína do soro de leite, maltodextrina, vitaminas e minerais. Sem adição de glúten, frutose e caseína. É adequada para uso como fonte exclusiva de nutrição para crianças entre 1 e 8 anos de idade. O pó deve ser misturado à água, conforme a orientação do rótulo, em diluição padrão. Pode ser consumida pura, misturada a outros alimentos ou em preparações culinárias.

8.7 Monitoramento durante o início da dieta cetogênica

Os primeiros meses da dieta são cruciais para saber se a DC é eficaz. O profissional deve saber orientar o responsável/cuidador da melhor maneira possível e se atentar às informações fornecidas para eliminar, ao máximo, os possíveis erros. O médico também deve ser acessível para esclarecimentos de dúvidas, fornecendo um meio de comunicação rápida para os responsáveis pelo paciente.

O início da dieta é gradativo, e todas as informações sobre alimentação, cetose/cetonúria, quantidade, frequência e intensidade das crises devem ser monitoradas, para que se estabeleça a melhor proporção da dieta e o melhor tratamento para o paciente. Esses dados precisam ser anotados diariamente pelo responsável e levados às consultas para análise.

No início da DC, o paciente deve ser orientado e monitorado quanto às possíveis complicações que podem acontecer, para que saiba reconhecer e como proceder caso ocorram.

8.7.1 Glicose

No início da DC, apesar de incomum na ausência de doença metabólica, existe o risco de hipoglicemia. Orientamos os pais e/ou cuidadores de pacientes com início ambulatorial da DC a observar os sintomas de hipoglicemia: tremores, hipotonia, letargia, palidez, recusa alimentar, hipotermia e cianose. Se o indivíduo possui o aparelho medidor de glicemia, a recomendação é realizar a checagem diariamente, pela manhã, ou com mais frequência, se houver recusa alimentar ou vômitos. Na presença desses sintomas, orientamos que se ofereça 30ml-60ml de suco de laranja ou maçã.

Quanto a pacientes em internação hospitalar ou com a realização do jejum, inicialmente, a glicemia deve ser aferida a cada duas horas, se menores de um ano, e a cada quatro horas, nos maiores (ou com base nos sintomas de hipoglicemia), e a frequência deve ser ajustada conforme a aceitação da dieta e a estabilização dos níveis de glicemia. Níveis de glicemia menores ou iguais a 50mg/dl devem ser tratados imediatamente com solução de glicose a 10% (crianças menores de 4 meses) ou com 30ml-60ml de suco de fruta. Pacientes com nível de glicose superior a 50mg/dl, mas com sintomas de hipoglicemia, devem receber o mesmo tratamento (tabela 22). A glicemia deve ser recheada 15-30 minutos após o tratamento e, se necessário, tratada novamente¹³⁴. A hipoglicemia não tratada pode levar a cetose excessiva.

Tabela 22: Sintomas de hipoglicemia

Sintomas de hipoglicemia
Tremores
Hipotonia, letargia, palidez
Recusa alimentar
Hipotermia
Cianose

8.7.2 Cetonas

Durante a transição para a DC, o nível dos corpos cetônicos no sangue vai aumentar. O monitoramento da cetose garante o alcance do nível terapêutico, sem o risco de sintomas de seu excesso, que são: taquicardia, respiração rápida, rubor facial, irritabilidade, vômitos, letargia e recusa alimentar (tabela 23). A cetose excessiva pode ser tratada com a administração de glicose, como já descrito.

Tabela 23: Sintomas de aumento excessivo da cetose

Respiração rápida, taquicardia
Rubor facial
Irritabilidade
Vômitos
Letargia
Recusa alimentar

A cetose é um parâmetro importante, que deve ser acompanhado rigorosamente nos primeiros meses de adoção da dieta cetogênica, pois permite comprovarmos que o organismo está produzindo a cetose esperada e a adesão ao tratamento. No decorrer do tratamento, quando a DC já está bem estabelecida, o paciente aceita bem a dieta e os familiares/cuidadores já se acostumaram com o preparo, podemos medir a cetose menos frequentemente. Essa medida ao longo do tratamento é importante principalmente quando o número de crises epilêpticas aumenta, para verificar alterações da cetose e escapes da DC.

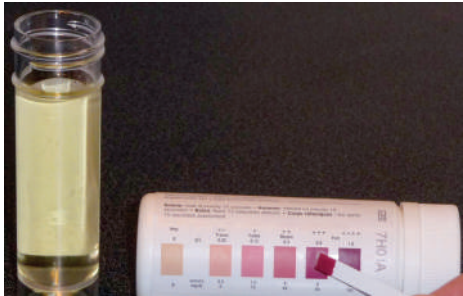
Pode-se medir a cetose no sangue ou na urina, e, após o início do tratamento, ela tende a estabilizar em dez a 20 dias. Sua medição no sangue tem acurácia maior e não é afetada pela diluição da urina ou outras alterações do balanço hídrico que possam ocorrer. É feita por meio do sangue capilar, com aparelho (o mesmo utilizado para medir a glicose no sangue) e fita apropriada para a medida da cetose. Deve ser feita duas vezes ao dia.

Figura 11: Medida da cetose no sangue



A medição da cetose na urina também é realizada com fita apropriada, e, inicialmente, orientamos sua aferição quatro vezes ao dia, antes das refeições. A cetonúria desejada é de +++ e deve ser mantida estável ao longo do dia. Frequentemente observamos cetonúria de ++ na primeira urina do dia, por ser mais diluída.

Figura 12: Medida da cetose na urina



As características das duas formas de medir a cetose são comparadas na tabela seguinte.

Tabela 24: Comparação entre a medida de cetonas no sangue e na urina

Método	Corpo cetônico aferido	Valor ideal na dieta cetogênica	Limitações do método
Aparelho de medir cetose no sangue	Beta-hidroxibutirato	2-5mmol/	» Desconfortável para criança e pais; » Custo das fitas de cetose.
Fitas de urina	Acetoacetato	80mg/dl - 160mg/dl (3-4+)	» Depende da presença da urina; » Menor acurácia: reflete a cetose passada; » Depende da diluição da urina.

Atualmente, a cetona pode ser medida pela respiração, por meio de aparelho próprio, denominado Ketonix®, que não está disponível para venda em nosso país.

Figura 13: Medida da cetona respiratória



8.7.3 Outros fatores

- » **Hidratação:** é importante assegurar que o paciente receba a quantidade de líquido recomendada;
- » **Fome:** o indivíduo pode reclamar de fome no início da DC, pois a quantidade de alimentos é menor do que a usual. Além disso,

não poderá mais “beliscar” fora dos horários das refeições, o que é comum entre as crianças. Porém, deve-se lembrar que os alimentos ricos em gorduras são mais calóricos, dão mais saciedade e o cálculo da dieta deve ser feito conforme as recomendações, então, pode-se orientar o consumo de bebidas sem carboidrato nos intervalos ou fracionar mais as refeições. Os pais e/ou cuidadores devem ser orientados a maximizar a quantidade de alimentos, colocando vegetais de maior volume e frutas. Deve-se usar uma pequena espátula, para garantir que toda a gordura e creme de leite sejam consumidos, pois tendem a aderir ao prato. Pode-se avaliar um *snack* cetogênico entre as refeições para reduzir a fome. Em alguns dias, essa sensação de fome irá passar. A cetose diminui o apetite e as crianças se adaptam à menor quantidade de alimento. Caso a fome persista, os pais/cuidadores devem ser orientados a distingui-la de um comportamento manipulador. Uma forma seria retirar a criança do local de alimentação assim que terminar de comer e envolvê-la em outras atividades. Se a fome realmente persistir, o nutricionista deve reavaliar o cálculo calórico e aumentá-lo nas refeições. Caso o paciente esteja perdendo peso em excesso, deve-se também rever o cálculo e ajustar as calorias;

- » **Constipação:** por ser uma dieta restrita em fibras, a DC pode causar constipação ou agravar o quadro em pacientes previamente constipados. Isso pode ser amenizado com a indicação de alimentos que possuem mais fibras, como abacate, semente de chia e mexerica, aumento da ingestão hídrica e, se possível, a realização de atividade física. Pode-se utilizar, também, o triglicerídeo de cadeia média (TCM) como parte dos lipídios da dieta, pois contribui para melhorar a constipação. O uso de módulos de fibras pode ser orientado, porém deve-se levar em consideração a quantidade de carboidratos, se presentes. Se a constipação não melhorar, o uso de medicamentos laxativos sem carboidrato deve ser orientado;
- » **Diarreia:** para pacientes que não estão acostumados com alimentos gordurosos, a DC pode causar diarreia e desconforto abdominal. Normalmente, essa situação melhora em alguns dias. Caso persista, a

proporção de gordura deve ser reduzida. A oferta de alimentos ricos em fibras deve ser desestimulada nessa fase. Em alguns casos, pode ser consequência de alguma intolerância alimentar, como à lactose. Nessa situação, os alimentos que contêm lactose devem ser substituídos. Deve-se, sempre, aumentar a oferta de líquidos durante os episódios de diarreia;

- » **Refluxo gastroesofágico ou vômitos:** a grande quantidade de gorduras na dieta pode causar ou agravar o refluxo e vômitos. Nesse caso, deve-se alterar a postura do paciente ao receber a dieta (não oferecer com o paciente deitado ou inclinado) e evitar a ingestão de líquido junto às refeições. Outra opção é diminuir a proporção de gordura da dieta. Quando a dieta for administrada por via enteral, deve ser infundida lentamente, respeitando o volume total tolerado para cada refeição. O uso de medicamentos para refluxo também pode auxiliar;
- » **Problemas psicológicos:** a necessidade da recusa em dar o alimento que o paciente pede é difícil e sofrida para os pais e/ou cuidadores. É importante o suporte da equipe e de outros familiares.

8.7.4 Ajuste fino

O ajuste fino da dieta tem como objetivo alcançar o melhor nível de cetose, o melhor controle das crises e o melhor planejamento alimentar para a criança. Normalmente, ocorre nos primeiros meses da dieta, mas pode também ser necessário após anos do início².

Devemos observar, principalmente:

- » **Calorias:** a perda ou ganho excessivo de peso podem interferir no tratamento, portanto, é importante realizar os ajustes necessários, caso isso ocorra;
- » **Distribuição das refeições:** as refeições devem ser distribuídas ao longo do dia, a cada três ou quatro horas, adaptando os horários sempre que necessário, de acordo com a rotina do paciente;
- » **Patologias:** em condições de estresse emocional ou fisiológico a cetose pode ser alterada, bem como as crises convulsivas. Os pais ou responsáveis devem estar cientes disso e tentar, na medida do possível, eliminar ou amenizar essas situações;

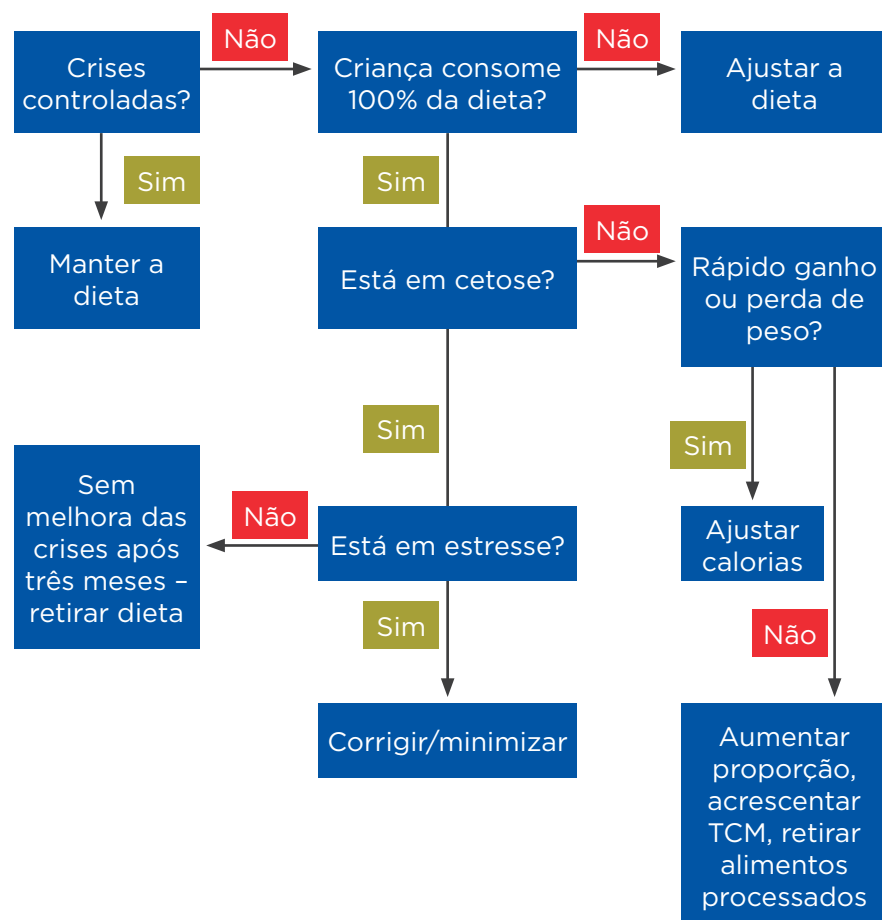
- » **Proporção da dieta:** o avanço ou não da dieta deve ser avaliado individualmente para alcançar a melhor proporção para cada pessoa;
- » **Incorporar a criatividade nas refeições:** diferentes receitas devem ser calculadas para cada criança, no intuito de permitir a variação. A preferência de cada uma vai determinar os ajustes necessários para melhorar a aceitação e a palatabilidade. Algumas preferem uma quantidade maior de creme de leite e menos manteiga ou gordura vegetal. Esse aumento reflete na quantidade de carboidrato e proteína dos vegetais ou frutas da refeição. Outras preferem beber óleo vegetal ou consumir mais manteiga. Receitas criativas, como tacos feitos de clara de ovo, pizza em crosta de berinjela, *itokonnyaku* com molho de tomate e diferentes formas de preparar o creme de leite tornam a DC mais interessante;
- » **Alimentos industrializados:** ao longo do tratamento com a dieta cetogênica, certos alimentos industrializados vão ser incorporados, com o objetivo de variar a alimentação e melhorar a aceitação da criança, mas é preciso orientar o responsável a ler adequadamente os rótulos para se informar sobre a presença ou não de carboidratos. Em caso de dúvida ou falta de informações, deve-se evitar o alimento;
- » **Cuidado com “carboidratos escondidos”:** atenção para alimentos e medicações que podem conter carboidratos. Carboidratos não açúcares incluem manitol, sorbitol, dextrina, maltose, lactose, frutose, sucrose e dextrose, que podem ser convertidos em glicose e devem ser considerados no cálculo da DC. Certos alimentos, como algumas balas, são rotulados como *sugar-free*, mas não são livres de carboidratos e não devem ser usados na DC. Se estiver em dúvida, não utilize;
- » **Balança:** é um utensílio muito utilizado para a pesagem dos alimentos na DCC, portanto, deve estar sempre calibrada e em boas condições de uso;
- » **Base de dados:** para o cálculo do cardápio da criança, o profissional deve ter um banco de dados com informações confiáveis e sempre atualizadas para que a quantidade de nutrientes seja exatamente a recomendada para a criança;

» **Medicamentos:** todos os fármacos prescritos para a criança devem ser isentos de carboidratos ou ter o mínimo possível, para que não interfiram no tratamento.

Recomenda-se fazer um ajuste por vez e esperar, pelo menos, uma semana para observar os resultados antes que seja realizada outra alteração².

Conheça, a seguir, a árvore de decisões para o ajuste fino da dieta cetogênica (figura 14)¹³⁴.

Figura 14: Árvore de decisões



8.8 Treinamento dos pais e/ou cuidadores

O papel dos pais e/ou cuidadores é fundamental para o tratamento com a DC, já que eles serão os responsáveis pela compra, pesagem, preparo e fornecimento da alimentação para a criança. Por isso, devem ser treinados para administrar a dieta da melhor maneira possível e para saber lidar com todos os tipos de situações.

Antes do início da DC, o profissional que acompanha o caso deve explicar o que é a dieta cetogênica, quais são os alimentos permitidos e proibidos, o cronograma, como os fármacos vão ser administrados, quais são os exames necessários e qual é a frequência das consultas. É importante, também, verificar as expectativas reais da família em relação à dieta: diminuição das crises, dos medicamentos ou melhora do comportamento/desenvolvimento, por exemplo. O especialista deve explicar que nem todos os pacientes respondem bem à dieta e que nem todos se tornam livres de crise ou de medicamentos² e informar o tempo mínimo, de três meses, para verificar o efeito da dieta e o tempo total estimado do tratamento, que fica em torno de dois anos.

Os pais e/ou cuidadores devem ser orientados, também, quanto às informações que estão disponíveis na internet, pois nem todos os sites, blogs e grupos são confiáveis e podem apresentar informações errôneas, que prejudicam o tratamento. Por outro lado, se selecionados os sites corretos, as famílias podem obter dados, receitas e dicas de outros familiares que também adotaram a dieta, o que pode contribuir muito para o sucesso do tratamento.

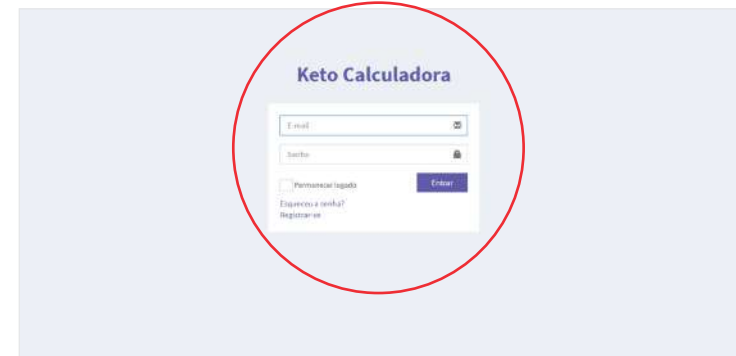


1) Acesse: www.ketocalculadora.com.br

a. Clique em “usar calculadora”



b. Realize o cadastro (lembre-se: a Ketocalculadora é de uso exclusivo de profissionais de saúde – médicos ou nutricionistas)



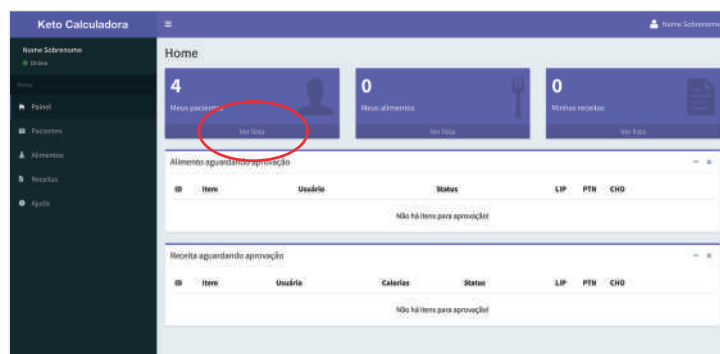
KetoCalculadora

A KetoCalculadora é uma ferramenta desenvolvida pela Danone Nutricia, em parceria com nutricionistas especializadas em dieta cetogênica, e tem como objetivo facilitar o cálculo de dietas cetogênicas, através de um cálculo sistematizado, com possibilidade de registro de histórico dos pacientes e formação de um banco de dados de alimentos e receitas.

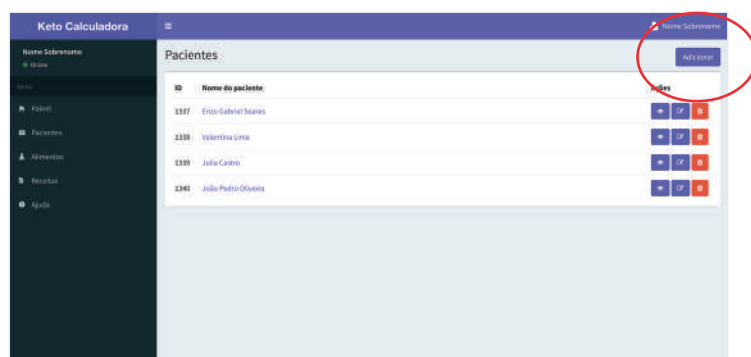
O software é de uso online, passa por constantes atualizações e favorece o trabalho do nutricionista, pois permite que o mesmo elabore as dietas mais rapidamente, podendo dar mais atenção na orientação da dieta ao paciente, favorecendo a sua adesão ao tratamento.

Para o acesso inicial, siga os seguintes passos:

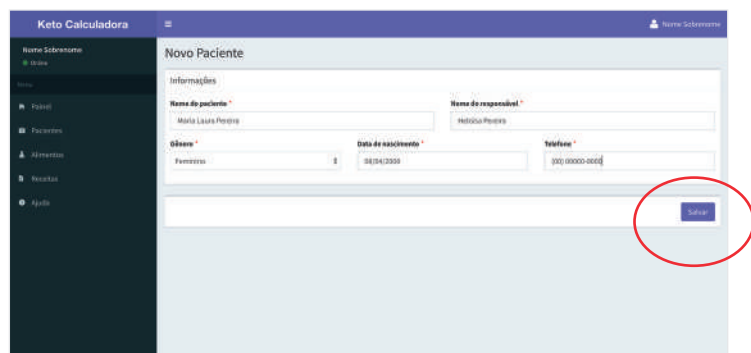
2) Para incluir um novo paciente, clique em “Meus pacientes”.
(Ver lista)



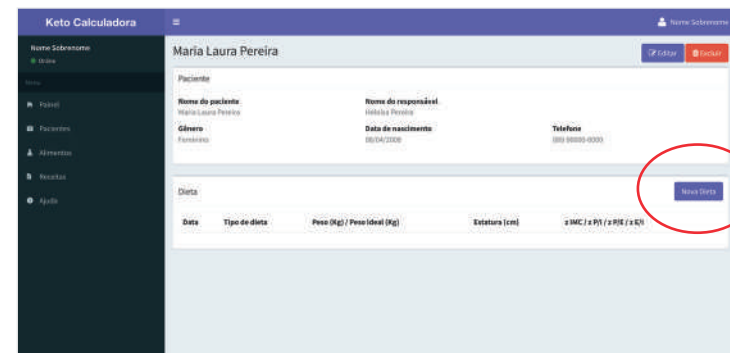
a. Clique em “adicionar”



b. Inclua os dados do paciente e salve (“Salvar”)

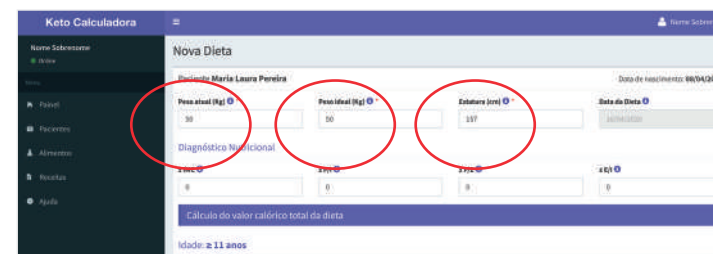


3) Para incluir uma dieta para esse paciente, escolha “Nova Dieta”



a. Insira os dados nutricionais do paciente:

i. peso atual, peso ideal e estatura são itens obrigatórios. Os campos de diagnóstico nutricional (zIMC, zP/I, zP/E e zE/I) são opcionais e de preenchimento do usuário



ii. o cálculo do valor calórico total (VCT) será feito automaticamente, considerando o peso ideal informado



- b. escolha o tipo de alimentação:
- i. oral
 - i.i escolha a distribuição de macronutrientes (proporção da dieta)
 - a. 1:1
 - b. 2:1
 - c. 2,5:1
 - d. 3:1
 - e. 3,5:1
 - f. 4:1
 - g. 4,5:1
 - h. 5:1
 - ii.i Selecione a quantidade de proteína por kilo por dia (de 0,7 a 1,5g/kg/dia) ("PTN(g)")
 - iii.i escolha o número de refeições no dia ("Refeições")
 - a. 3 a 8 refeições/ dia

- b. Nomeie cada refeição (em palavras ou números/ horas)
- c. Clique em "Adicionar alimentos" para iniciar o planejamento da dieta
- d. Localize o alimento manualmente ou use a caixa de busca. Assim que encontrar, clique no ícone "+" para adicioná-lo ao planejamento

- e. Coloque a quantidade em gramas (ou ml) do alimento desejado. Insira quantos alimentos forem necessários para alcançar as metas de macronutrientes da linha "Total por horário (necessário)"

- f. Repita o procedimento acima para todas as refeições programadas para o paciente
- g. Clique em "Salvar dieta"
- ii. Enteral/ Mista
 - i.i escolha o tipo de proporção da dieta
 - a. 4:1 (somente essa relação disponível)
 - ii.i Selecione a quantidade de proteína por kilo por dia (de 0,7 a 1,5g/kg/dia)

- iii.i escolha o fracionamento da dieta
 - a. 3 a 8 refeições/ dia
- iv.i Em “Fracionamento”:
 - a. Nomeie cada refeição (em palavras ou números/ horas)
 - b. Insira a quantidade de Ketocal 4:1 em pó que corresponda a quantidade de lipídeos, proteínas e carboidratos descrita na linha “Total por horário (atual)” e “Total por horário (necessário)”
 - c. Repita o procedimento acima para todas as refeições programadas para o paciente
 - d. Clique em “Salvar dieta”

Opção de alimentação

Externa

Distribuição de macronutrientes

Nome da dieta

Ketocal 4:1

Quantidade

40

Quantidade Real

32.50

LIP (g)

290.00

PTM (g)

18.00

CHO (g)

27.50

4 Fracionamentos

Total por horário

62.50

8.75

8.88

Fracionamento

Medida

g

Quantidade

0

LIP

0.00

PTM

0.00

CHO

0.00

CHO + PTM

0.00

KETOCAL 4:1 PÓ

0

0.00

0.00

0.00

0.00

Água

0.00

0.00

0.00

0.00

0.00

Volume reconstituído

0.00

0.00

0.00

0.00

0.00

Total por horário (atual)

62.50

8.75

8.88

Total por horário (necessário)

62.50

8.75

8.88

4) Salvar e imprimir

Após “Salvar a dieta”, é possível imprimir (ou salvar) dois tipos de dieta: a via para o paciente (“Imprimir – Paciente”) e a via para o profissional (“Imprimir – Profissional”)

A via para o paciente: na primeira página, aparecem os dados cadastrais do paciente e também os parâmetros antropométricos utilizados para a dieta calculada. A partir da segunda página, aparecem as refeições e os alimentos substitutos. E, na última página, orientações sobre o manejo da dieta e dicas de marcas de produtos industrializados:

Refeição

Desjejum/8:00

Alimento

Abacate

Qte

10 g

Lista de alimentos permitidos - quantidades e substitutos

Frutas - substitutos e quantidades para Abacate 10g

Alimento

Quantidade (g)

Alimento

Quantidade (g)

Abacaxi

13

Água de coco

17

Ameixa

7

Ameixa seca, desidratada, não cozida

1

Amora preta

7

Banana prata

3

Caju

6

Caqui

4

Carambola

8

Castanha do Brasil

3

Figo

5

Goiaba

4

Kiwi

5

Laranja

7

Maçã

5

Hamão

3

Manga

5

Melancia

13

Melão

11

Mexerica/bergamota

7

Morango fresco

10

Pêra fresca

5

Pêssego

8

Uva

4

Almoço/12:00

Alimento

Acelga

Qte

20 g

Lista de alimentos permitidos - quantidades e substitutos

Hortaliças Grupo II - substitutos e quantidades para Acelga 20g

Alimento

Quantidade (g)

Alimento

Quantidade (g)

Agrão

24

Alface

34

Ameirão

25

Azeitona preta

53

Azeitona verde

33

Cebola

15

Cebolinha verde crua

16

Chicória

23

Escarola

25

Pepino

35

Pimentão

17

Rabanete

24

Tomate sem semente

27

Lanche/16:00

A via para o profissional apresenta algumas diferenças: na primeira página, além das informações de cadastro do paciente, é apresentado, também, o diagnóstico nutricional e os cálculos relacionados à dieta, como valor calórico total do dia e distribuição de macronutrientes.

Dieta para Maria Laura Pereira		Keto Calculadora	
16/04/2020			
Informações do paciente		Informações do Especialista	
Nome do paciente Maria Laura Pereira		Nome Nome Sobrenome	
Data de nascimento 08/04/2008		Especialidade Nutricionista	
Gênero Feminino		Registro Profissional 12345	
Nome do responsável Heloisa Pereira		E-mail alagapaco@nutricao@gmail.com	
E-mail (00) 00000-0000			
Telefone (00) 00000-0000			
Informações da Dieta			
Data da Dieta 16/04/2020	Peso atual (Kg) 50	Peso ideal (Kg) 50	Estatura (cm) 157
Diagnóstico Nutricional			
z IMC 0	z P/I 0	z P/E 0	z E/I 0
Cálculo do valor calórico total da dieta			
Kcal/Kg 50	VCT 2500		
Distribuição de macronutrientes			
Tipo de dieta 4:1	LIP (g) 250		
Kcal/Unidade 40	PTH (g) 35		
Qte Uni Kcal 62,50	CHO (g) 27,5		

Nas páginas referentes às refeições, as informações dos alimentos são apresentadas com mais detalhes.

Refeição						LIP	PTN	CHO
Desjejum/8:00						1.93	0.21	0.56
Alimento	Qte	LIP	PTN	CHO	CHO + PTN			
Abacate	10 g	1.93	0.21	0.56	0.77			
Almoço/12:00						LIP	PTN	CHO
						0.08	0.32	1.12
Alimento	Qte	LIP	PTN	CHO	CHO + PTN			
Acelga	20 g	0.08	0.32	1.12	1.44			
Lanche/16:00						LIP	PTN	CHO
						14.77	7.74	4.84
Alimento	Qte	LIP	PTN	CHO	CHO + PTN			
Amendoim cru	30 g	14.77	7.74	4.84	12.58			
Jantar/20:00						LIP	PTN	CHO
						3.00	1.80	0.00
Alimento	Qte	LIP	PTN	CHO	CHO + PTN			
Bacon fatiado Sadia	10 g	3	1.8	0	1.8			

Caso não queira imprimir ou salvar a dieta calculada, clique novamente em “Salvar Dieta” e o planejamento dietético estará finalizado.



Quantidade de água

Quantidade total de água: 2100 ml

Observações

DIETA ORAL

Marcas de creme de leite com 35g de gordura/lípidos em 100g de produto:

- Salute
- Fazenda Bela Vista
- Vigor
- Paulista
- Elegê (Nata)
- Tirolez
- Frimesa

Marcas de Malonese:

- Malonese Hemmer

Orientações para a Dieta Cetogênica

- As proporções de Macronutrientes são iguais independente do tipo de refeição. O número de refeições doces e salgadas devem ser escolhidas.
- Todos os alimentos devem ser pesados crus, exceto o ovo.
- Pode-se usar essência de baunilha ou de frutas no creme de leite.
- Pode-se usar adoçantes artificiais sem lactose, sem frutose, sem sorbitol.
- Pode-se dar chá de erva-doce, camomila, erva-cidreira, sem açúcar.
- A quantidade de líquido usada no preparo de chás e sopas deve ser descontada da quantidade total de líquido calculado para o dia. Nos dias quentes: não desconte essa água.
- Para facilitar o preparo do toucinho, pese as quantidades necessárias para cada refeição e congele.
- Com os alimentos que constam em cada refeição, pode-se preparar: sopas, frituras, saladas, cozidos ou assados.
- Não utilize alimentos que não estão na lista.
- Não prepare duas ou mais refeições e depois divida. Prepare cada uma separadamente.
- Não use alimentos de uma lista como substitutos de outra.
- Ofereça todas as refeições nos horários estabelecidos.
- Caso a criança não aceite toda a refeição ou um de seus componentes, despreze-os, não ofereça em nenhum outro horário ou refeição.
- Se a criança apresentar obstipação: dê preferência à oferta de hortaliças como pepino, abobrinha, pimentão e berinjela, couve-flor, quiabo, repolho e acelga. Frutas: mamão, ameixa, abacate.
- Registre diariamente num caderno anotando:
 - Sempre o horário das refeições, alimentos oferecidos e sua aceitação,
 - Leitura da cetonúria
 - Os números de crises convulsivas.
 - Os outros problemas de saúde quando houver.

5) Inclusão de alimentos e receitas

É possível adicionar alimentos e receitas para uso pessoal ou que possam ser disponibilizadas para a comunidade que tem acesso à Ketocalculadora (nesse caso, as inclusões passam por avaliação de um time de especialistas, antes de serem liberadas na rede). O passo a passo é o seguinte:

Keto Calculadora

Nome Sobrenome

Idade

Sexo

Dieta

Alimentos

Receitas

Ajuda

Alimentos

Alimentos globais

Meus alimentos

Adicionar

ID	Item	Status	LIP	PTN	CHO
83	Abacate	Ativo	13.3	2.1	5.4
84	Abacaxi	Ativo	0.5	9.3	5.8
49	Abóbora	Ativo	0.2	0.6	7.4
50	Abobrinha	Ativo	0.2	1	5.3
51	Acelga	Ativo	0.4	1.8	5.4
104	Achocolatado diet Gold	Ativo	0	6.66	43.30
189	Açúcar refinado	Ativo	0	0	39.77
148	Adoçante Linear Liquid®	Ativo	0	0	0
128	Adoçante Linear® Forno e Fuglio sem pó	Ativo	0	0	11.08
52	Agrão	Ativo	3.4	2.8	3.3
145	Água com gás	Ativo	0	0	0
152	Água de coco	Ativo	0.20	0.72	3.71
146	Água sem gás	Ativo	0	0	0
129	Albúmina natural Naturalis	Ativo	0	19.57	1.14
53	Alface	Ativo	0.3	1.3	2.9
504	Alfafa (alfafa)	Ativo	0	4.50	90
105	Alho	Ativo	0.10	6.36	13.07
54	Almeirão	Ativo	0.2	1.7	4.3
153	Almôndega carne Salto	Ativo	9.87	12	10
85	Amêijoas	Ativo	0.6	0.2	10.7
287	Amêijoas torcas, desfilhetado, não cozidas	Ativo	0.38	2.18	13.88
149	Amêijoas sem pele	Ativo	52.52	21.40	18.07

- a. Clicar em “Alimentos” no painel principal do lado esquerdo. Em seguida, clicar em “Adicionar”.
- i. Preencher as informações solicitadas e “Salvar”

Keto Calculadora

Nome Sobrenome

Idade

Sexo

Dieta

Alimentos

Receitas

Ajuda

Novo alimento

Recomendamos utilizar como base nutricional a Tabela de Composição Química dos Alimentos da UNICESP. Clique aqui para baixar.

Tratamento deve ser aprovado com o médico de referência para 100g/ml

Nome *

Unidade de Medida *

Categoria *

LIP *

PTN *

CHO *

Adicionar

b. Clicar em “Receitas” no painel principal do lado esquerdo. Em seguida, clicar em “Adicionar”.

i. Preencher as informações solicitadas e “Salvar”

ii. Note que no painel principal – “Receitas”, existem duas abas: uma com “Receitas globais” (são receitas aprovadas para uso de todos os usuários da Ketocalculadora) e “Minhas receitas” (receitas de uso pessoal que não estão disponíveis para os demais usuários).



Suplementação na dieta cetogênica

Durante os diferentes estágios da vida, o correto aporte de vitaminas e minerais é essencial para um bom funcionamento do organismo¹⁴⁶. A infância, período de rápido crescimento e imaturidade fisiológica, é uma fase de vulnerabilidade às deficiências nutricionais, assim como a adolescência, pela necessidade de manutenção do crescimento e do desenvolvimento¹¹⁹.

O tratamento dietético da epilepsia com a DC, assim como o farmacológico, produz efeitos adversos. Por ser uma dieta restritiva, um dos efeitos que pode ser observado é a deficiência de micronutrientes¹².

Os alimentos fontes de vitaminas e minerais, como frutas, verduras, legumes, leite e derivados lácteos, são excluídos ou limitados na dieta cetogênica, não permitindo o alcance das recomendações diárias. Dessa forma, é essencial e obrigatório que, durante o tratamento com a DC, a suplementação com micronutrientes faça parte do protocolo de atendimento, como estratégia de prevenção e/ou controle de possíveis deficiências nutricionais¹².



Nos pacientes em uso da dieta, além da restrição já imposta pelo tratamento, outras situações demandam maior atenção, como¹⁴⁷:

- » A ocorrência de ingestão inadequada, por baixa aceitação alimentar ou por anorexia, decorrente de alguma intercorrência ou do uso de medicamento, fazendo com que os alimentos consumidos não sejam suficientes para atingir as recomendações de consumo;
- » O aumento da necessidade individual de determinado nutriente, como em algumas patologias (doença inflamatória intestinal, doença celíaca, pancreatites, infecções virais e bacterianas) que podem estar presentes além da epilepsia e que se caracterizam por alta demanda metabólica;
- » Presença de mudança na digestão e/ou absorção, decorrente de uma patologia ou pelo uso de medicamentos, quando pode ocorrer um aumento da necessidade nutricional;
- » A ocorrência de um desequilíbrio no consumo entre os vários nutrientes, favorecendo interações entre eles e, possivelmente, menor utilização de um deles;
- » Aumento da excreção de um nutriente específico provocada por uma patologia ou pelo uso de algum medicamento.

Na prática clínica, essas situações podem ocorrer de forma isolada ou combinada, portanto, é essencial seu reconhecimento para o manejo adequado da suplementação.

Alguns fármacos antiepiléticos (FAE) podem contribuir para a ocorrência de anorexia e, também, interferir na absorção e excreção de alguns nutrientes, principalmente do cálcio¹⁴⁸. Na literatura, algumas interações de FAE com determinados nutrientes são descritas e estão apresentadas na tabela seguinte (tabela 25).

Tabela 25: Interações de fármacos antiepiléticos e nutrientes

FAE	Nutriente	Interação
Carbamazepina	Biotina	Inibição competitiva de absorção, aumento da degradação e queda na reabsorção tubular.
	L-carnitina	Possível aumento do metabolismo ou diminuição da síntese.
	Ácido fólico	Queda na absorção intestinal e indução de enzimas microssomais hepáticas, que induzem o aumento do metabolismo do ácido fólico.
	Cálcio e vitamina D	Aumento da taxa de metabolismo da vitamina D, que leva à diminuição de seus níveis e, conseqüentemente, reduz a absorção de cálcio.
	Vitamina K	A indução de enzimas hepáticas pode aumentar o metabolismo de vitamina K, produzindo uma diminuição significativa de seus níveis em recém-nascidos.
	Vitamina E	As crianças que recebem CBZ parecem ter níveis mais baixos.
Fenitoína / Fosfenitoína	Biotina	Inibição competitiva da absorção, aumento de degradação e queda na reabsorção tubular.
	Ácido fólico	Absorção reduzida, aumento do metabolismo e da demanda por folato como coenzima na indução do sistema microssomal hepático.
	L-carnitina	Possível aumento do metabolismo ou diminuição da síntese.
	Nicotinamida	Mecanismo desconhecido.
	Tiamina (vitamina B1)	Mecanismo desconhecido.
	Vitamina B12	Queda na absorção de vitamina B12.
	Cálcio e vitamina D	Aumento da taxa de metabolismo de vitamina D, causando a diminuição de seus níveis. A fenitoína também pode aumentar a excreção renal dos metabólitos dessa vitamina. Níveis menores de vitamina D reduzem a absorção de cálcio.

Continuação

FAE	Nutriente	Interação
	Vitamina E	Crianças que recebem fenitoína parecem ter níveis baixos de vitamina E.
	Vitamina K	A indução de enzimas do fígado pode aumentar o metabolismo de vitamina K, produzindo uma redução significativa nos níveis dessa vitamina em recém-nascidos.
	Zinco	Pode quelar o zinco e reduzir sua absorção.
Fenobarbital, Primidona	Biotina	Inibição competitiva da absorção, aumento da degradação e queda na reabsorção tubular renal.
	Ácido fólico	Absorção reduzida, aumento do metabolismo e demanda por folato como coenzima na indução do sistema microssomal hepático.
	Vitamina B12	Queda na absorção.
	L-carnitina	Possível aumento do metabolismo ou diminuição da síntese.
	Vitamina E	Crianças que tomam fenobarbital parecem ter níveis mais baixos de vitamina E.
	Cálcio e vitamina D	Aumento da taxa de metabolismo da vitamina D, que leva à diminuição dos níveis de vitamina D e reduz a absorção de cálcio.
	Vitamina K	A indução de enzimas hepáticas pode aumentar o metabolismo de vitamina K, produzindo uma diminuição significativa nos níveis de vitamina K em recém-nascidos.
Ácido valproico	Ácido fólico	Mecanismo desconhecido.
	L-carnitina	Possível aumento do metabolismo ou diminuição da síntese.
	Nicotina-mida	Mecanismo desconhecido.
	Zinco	Quela o zinco, diminuindo sua absorção.

Fonte: Suplementação Nutricional na Prática Clínica¹⁴⁷

Na prática clínica, durante o tratamento da epilepsia somente com FAE, existem poucas evidências sobre a necessidade de suplementação. Quanto aos pacientes com Epilepsia Farmacorresistente e em uso da DC, as evidências de suplementação de micronutrientes já estão bem estabelecidas na literatura e fazem parte dos protocolos de tratamento como estratégia de controlar possíveis deficiências nutricionais decorrentes, em especial, da ingestão inadequada de vitaminas e minerais inerente ao tratamento^{12,149-152}.

Recomendações do grupo internacional de estudos em DC, visando a um ótimo manejo clínico em crianças, indicam que atenção especial deve ser dada à suplementação de vitaminas do complexo B, vitamina D e cálcio devido à baixa ingestão de cereais, frutas, verduras, legumes e alimentos fonte de cálcio na dieta. Conforme esse mesmo estudo, suplementações adicionais de zinco, selênio, magnésio e fósforo seriam opcionais, pois, apesar de alguns membros sugerirem a suplementação desses nutrientes, ainda faltam evidências para que sua recomendação seja feita de forma adicional ao que é fornecido por um suplemento polivitamínico e mineral. Suplementações com citrato de potássio oral, com o objetivo de minimizar o risco de formação de cálculos renais, bem como a suplementação com carnitina, quando seus níveis estão baixos, foram consideradas estratégias opcionais e extras à suplementação consideradas universais¹².

A suplementação de nutrientes é prescrita por médico neurologista/ pediatra ou nutricionista, de maneira profilática, com suplementos vitamínicos e minerais livres de carboidratos. Essa prescrição não deve apresentar dosagens superiores às recomendações de nutrientes diárias propostas pelas Dietary Reference Intake – DRIs (<<http://www.nal.usda.gov/fnic/dietary-reference-intakes>>), respeitando a idade e sexo do paciente (tabela 26).

Tabela 26: Recomendações de vitaminas, minerais e oligoelementos segundo a Recommended Dietary Allowances (RDA)¹⁵³⁻¹⁵⁸

Nutriente	0m-6m	7m-12m	1a-3a	4a-8a	9a-13a	14a-18a	9a-13a	14a-18a
					♂	♂	♀	♀
Na (g)*	0,12	0,37	1	1,2	1,5	1,5	1,5	1,5
K (g)*	0,4	0,7	3	3,8	4,5	4,7	4,5	4,7
Cl (g)*	0,18	0,57	1,5	1,9	2,3	2,3	2,3	2,3
Ca (mg)	200	260	700	1.000	1.300	1.300	1.300	1.300
P (mg)	100	275	460	500	1.250	1.250	1.250	1.250
Mg (mg)	30	75	80	130	240	410	240	360
Fe (mg)	0,27	11	7	10	8	11	8	15
Cu (µg)	200	220	340	440	700	890	700	890
Zn (mg)	2	3	3	5	8	11	8	9
Se (µg)	15	20	20	30	40	55	40	55
Mn (mg)	0,003	0,6	1,2	1,5	1,9	2,2	1,6	1,6
Mb (µg)	2	3	17	22	34	43	34	43
Fl (mg)	0,01	0,5	0,7	1	2	3	2	3
I (µg)	110	130	90	90	120	150	120	150
Cr (µg)	0,2	5,5	11	15	25	35	21	24
Vit. A (µg)	400	500	300	400	600	900	600	700
Vit. D (µg)	10	10	15	15	15	15	15	15
Vit. E (mg)	4	5	6	7	11	15	11	15
Vit. C (mg)	40	50	15	25	45	75	45	65
Tiamina (mg)	0,2	0,3	0,5	0,6	0,9	1,2	0,9	1
Riboflavina (mg)	0,3	0,4	0,5	0,6	0,9	1,3	0,9	1
Niacina (mg)	2	4	6	8	12	16	12	14
Vit. B6 (mg)	0,1	0,3	0,5	0,6	1	1,3	1	1,2
Folato (mg)	65	80	150	200	300	400	300	400
Vit. B12 (µg)	0,4	0,5	0,9	1,2	1,8	2,4	1,8	2,4
Ác. pant. (mg)	1,7	1,8	2	3	4	5	4	5
Biotina (µg)	5	6	8	12	20	25	20	25
Colina (mg)	125	150	200	250	375	550	375	400
Vit. K (µg)	2	2,5	30	55	60	75	60	75

*Valores de referência segundo a Adequate Intake (AI) | Fonte: Dietary Reference Intake

10.1 Cálculo da suplementação de vitaminas e minerais

O cálculo da suplementação de nutrientes durante o tratamento com a dieta cetogênica deve ser feito de maneira cautelosa. Algumas ferramentas utilizadas na prática clínica do nutricionista, que visam à avaliação do consumo e ao planejamento alimentar, ainda que não específicas para o contexto da DC, podem ser utilizadas e adaptadas de forma a auxiliar no manejo adequado da suplementação, prevenindo tanto a carência quanto o excesso de um determinado nutriente¹⁵⁹. Essas ferramentas são:

- » **Avaliação do consumo alimentar:** após a estabilização da cetose urinária e o estabelecimento da proporção de gorduras para carboidratos e proteínas a ser utilizada durante a manutenção da DC, o responsável pelo paciente deve ser orientado a fornecer registros alimentares com informações detalhadas dos alimentos consumidos e suas respectivas quantidades. As informações contidas em, pelo menos, três registros alimentares de dias não consecutivos podem ser utilizadas para estimar o consumo habitual de nutrientes para aquele indivíduo. Essa avaliação deverá ser feita com o auxílio de *softwares* que mensuram o consumo ou com o auxílio de tabelas de composição de alimentos. Apesar da limitação do uso dessa ferramenta, os dados obtidos por meio dela permitem conhecer o perfil de nutrientes que está sendo fornecido pela dieta, bem como a quantidade consumida. Quando comparados esses dados com os valores propostos nas recomendações é possível calcular e estimar o quanto de nutriente suplementar o indivíduo necessita para atingir a recomendação.
- » **Estimativa da necessidade de nutrientes pela prescrição dietética individual:** por meio da prescrição dietética individual de alimentos e suas respectivas quantidades é possível calcular a média de nutrientes que cada grupo de alimentos contém. Essa avaliação também é realizada por *softwares* ou tabelas de composição de alimentos. Na prescrição podem ser obtidos os dados de quantas vezes é recomendado o consumo de um alimento específico de cada grupo alimentar. Considerando o número de vezes de consumo recomendado e utilizando a média de nutrientes do alimento de cada grupo

alimentar é possível obter um consumo médio diário do nutriente. De forma semelhante à citada anteriormente, é possível comparar os dados da prescrição média com as recomendações e estimar o quanto de suplementação o paciente necessita.

Essa avaliação deve ser feita rotineiramente, de acordo com as alterações da prescrição dietética, sejam decorrentes de mudanças próprias da idade e/ou por alterações no estado nutricional, que levam a modificações nas necessidades energéticas individuais e na distribuição de macro e micronutrientes.

Em conjunto com a avaliação de nutrientes consumidos ou prescritos, é necessário que seja feita uma avaliação da probabilidade de adequação ou inadequação de certo nutriente. Pode-se realizar essa avaliação utilizando as recomendações de nutrientes propostas pelas Dietary Reference Intake (DRIs), que englobam quatro valores de referência de ingestão dietética utilizados para avaliação ou planejamento das dietas dos indivíduos¹⁶⁰:

- 1) **EAR (Estimated Average Requirement)**: obtido pelas medianas e curvas de consumo. Consiste no valor médio de ingestão diária de um nutriente estimado para atender às necessidades de 50% da população saudável. Assim, esse valor de referência pode ser utilizado apenas para a avaliação da dieta, indicando a probabilidade de adequação do consumo habitual de um nutriente e não deve ser utilizado como meta de ingestão;
- 2) **RDA (Recommended Dietary Allowance)**: estabelecida pelas medianas de curvas de distribuição normal acrescidas de dois desvios padrão, compreende o valor médio de ingestão diária de um nutriente estimado para atender às necessidades de aproximadamente 97,5% da população saudável. Considerando o alcance de quase toda a população, esse valor de referência, quando aplicado a indivíduos, pode ser utilizado como meta de ingestão, e quando atingido ou superado, pode-se interpretar que o indivíduo apresenta pequena probabilidade de inadequação;

3) **AI (Adequate Intake)**: é o valor médio de ingestão de um nutriente para o qual os estudos disponíveis ainda não permitiram o estabelecimento de RDA e EAR. Assim como ocorre com a RDA, também podem ser utilizados pelos indivíduos como meta de ingestão e têm a mesma interpretação dos resultados;

4) **UL (Tolerable Upper Intake Level)**: é o nível máximo de ingestão diária de um nutriente tolerável biologicamente, não trazendo riscos de efeitos adversos à saúde. Em indivíduos, assim como a EAR, pode ser utilizado na avaliação da dieta e não deve ser adotado como meta de ingestão. Consumo com valores iguais ou superiores a essa recomendação indicam que a pessoa está em risco de toxicidade e efeitos adversos a ela relacionados.

O conhecimento dos usos e aplicações das DRIs, seja para o planejamento ou para a avaliação da dieta, é essencial para a correta interpretação da probabilidade de adequação e/ou inadequação e para o estabelecimento de metas de suplementação na DC. Dessa forma, após realizar a avaliação do consumo ou do aporte de micronutrientes prescritos na DC, apenas os dados de RDA e AI devem ser utilizados como metas de suplementação. Durante o tratamento, é preciso rever essas necessidades e o consumo de nutrientes oriundos da dieta e da suplementação deve ser rotineiramente avaliado pela utilização dos valores propostos de EAR e UL, permitindo analisar a probabilidade de adequação e de risco de toxicidade, respectivamente¹⁶¹. Esse manejo deve ser feito em todos os pacientes, em especial naqueles que fazem uso de suplementação com fórmulas comerciais, que, por apresentarem diversas vitaminas e minerais, geram maiores dificuldades de adequação e estabelecimento de ajustes finos, de acordo com as necessidades individuais¹⁶².

De acordo com o protocolo de tratamento utilizado no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, não é necessário iniciar a suplementação na proporção 2:1, adotada no princípio da dieta. Os pacientes são mantidos nessa fase pelo período de uma semana, correspondente a uma etapa de adaptação, em que o risco de estabelecer alguma carência nutricional é baixo. Na segunda semana, quando é iniciada a dieta 3:1, deve-se introduzir a suplementação. Esta deve ser mantida



durante todo o tratamento dietético e calculada segundo a proporção utilizada na manutenção do tratamento. Todo o suplemento prescrito, seja em formulações comerciais ou manipuladas, deve, obrigatoriamente, ser livre de carboidratos, como sorbitol, maltodextrina, lactose ou glicose. Na prescrição de fórmula manipulada, deve-se ter atenção às possíveis interações nutriente-nutriente que possam ocorrer, e recomenda-se que a manipulação seja feita em laboratórios confiáveis.

No decorrer do tratamento com a DC, o paciente pode vir a apresentar um quadro clínico de deficiência específica de algum nutriente, confirmada por exame laboratorial. Nesses casos, além da suplementação profilática, o médico poderá prescrever uma suplementação terapêutica, vista como um medicamento com doses posológicas diárias superiores à ingestão diária recomendada.

10.2 Polivitamínicos

No Brasil, ainda não existem suplementos alimentares específicos para atender às necessidades de micronutrientes de indivíduos em tratamento com a DC. A escolha entre um suplemento comercial com formulação polivitamínica e de minerais ou uma formulação manipulada vai depender das necessidades individuais.

Entre as fórmulas comerciais, devemos escolher sempre as que não têm carboidratos ou possuem-nos em quantidade mínima. A mais utilizada em nosso meio é o Centrum® de A a Zinco (Wyeth), cujas informações estão na tabela 27, apresentada em comprimidos que podem ser triturados, se necessário. Como essa fórmula não supre totalmente as necessidades de cálcio, orientamos sua suplementação, assim como a de vitamina D.

Se o paciente não aceitar essa formulação, deve ser feita a manipulação das vitaminas e minerais, calculadas de acordo com a faixa etária e as necessidades nutricionais.

Tabela 27: Informação nutricional do conteúdo de carboidratos, vitaminas e minerais do suplemento comercial Centrum® de A a Zinco

Porção de 1.320g (1 comprimido)			
Quantidade por porção			%VD (*)
Carboidratos	0	g, dos quais	0%
Açúcares	0	g	**
Vitamina A (Betacaroteno + Retinol)	400	mcg	67%
Vitamina B1 (Tiamina)	1,2	mg (1)	100%
Vitamina B2 (Riboflavina)	1,3	mg	100%
Vitamina B3 (Niacina)	16	mg	100%
Vitamina B5 (Ácido pantotênico)	5	mg	100%
Vitamina B6 (Piridoxina)	1,3	mg	100%
Vitamina B9 (Ácido fólico)	240	mcg	100%
Vitamina B12 (Cianocobalamina)	2,4	mcg	100%
Vitamina C	45	mg	100%
Vitamina D	5	mcg	100%
Vitamina E	6,7	mg	67%
Vitamina H (Biotina)	30	mcg	100%
Vitamina K	65	mcg	100%
Cálcio	250	mg	25%
Cloro	320	mcg	**
Cobre	450	mcg	50%
Cromo	18	mcg	51%
Ferro	8,1	mg	58%
Fósforo	125	mg	18%***
Iodo	33	mcg	25%
Magnésio	100	mg	38%
Manganês	1,2	mg	52%
Molibdênio	23	mcg	51%
Potássio	10	mcg	**
Selênio	20	mcg	59%
Zinco	7	mg	100%

Não contém quantidade significativa de valor energético, carboidratos, proteínas, gorduras totais, gorduras trans, fibra alimentar e sódio.
 *% Valores diários de referência com base em uma dieta de 2000kcal ou 8400kJ. Seus valores diários podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades energéticas.
 **Valor diário não estabelecido.
 ***Menor que 25% do valor diário recomendado.
 (1) Como cloridrato de tiamina.
 Fonte: Site do produto. Disponível em: <www.centrum.com.br>

Outras formulações sem carboidratos e específicas para o tratamento com a DC não disponíveis em nosso país são: NanoVM® (Solace Nutrition), FruitVits (VitaFlo®) e PhlexyVits® (Nutricia).

Em pacientes que usam fórmulas cetogênicas comerciais de forma exclusiva (KetoCal® e KetoVOLVE®) é provável que a oferta de micronutrientes esteja de acordo com as recomendações. A suplementação faz-se necessária apenas se a fórmula cetogênica comercial for utilizada de forma mista: DC realizada com fórmula cetogênica e alimentos caseiros. Para indivíduos nesse caso a suplementação deve acontecer de forma individual. É importante saber quanto o paciente recebe de fórmula por dia e calcular individualmente, segundo as necessidades diárias. A leitura do rótulo da fórmula comercial utilizada permitirá obter as informações necessárias sobre a necessidade ou não de suplementação.

10.3 Cálcio e vitamina D

O cálcio é o mineral mais abundante no organismo, essencial para a estrutura dos ossos e dentes e também está envolvido nas funções vasculares e neuromusculares.

Os FAE interferem no metabolismo do cálcio e da vitamina D, e alguns pacientes apresentam limitação de movimento, fatores que contribuem para a desmineralização óssea^{163,164}. A DC é um elemento de risco a mais para os indivíduos com Epilepsia Farmacorresistente em uso de FAE^{136,165}.

As fontes de cálcio são limitadas na DC. A suplementação desse mineral e de vitamina D garante que o paciente receba a DRI recomendada para sua idade, apesar de ainda não estar claro se a suplementação das duas substâncias favorece a absorção do cálcio. Suplementos de cálcio são encontrados nas farmácias em comprimidos, que podem ser triturados, geralmente com 500mg ou 600mg de cálcio e vitamina D.

A vitamina D também é importante para os ossos e não é encontrada em muitos alimentos. É sintetizada na pele por meio da exposição solar e ajuda na absorção do cálcio e do fósforo. Quanto aos alimentos, a vitamina D pode ser obtida no óleo de fígado de bacalhau, no salmão, no arenque, no ovo cozido, no fígado de galinha, nas sardinhas enlatadas e nos cogumelos.

O cálcio e a vitamina D também podem ser administrados de forma separada, em comprimidos de carbonato de cálcio de 500mg e suplementos comerciais de vitamina D. Na tabela 28 são apresentados alguns suplementos medicamentosos que podem ser prescritos durante o tratamento. Devemos utilizar sempre, de preferência, as formulações livres de carboidratos.

Tabela 28: Suplementos medicamentosos contendo vitamina D

Medicamento	Empresa	Apresentação
D-Fort	Marjan	Cápsula gelatinosa 1 cápsula = 230mg = 200UI
DePura (colecalfiferol)	Sanofi-Aventis	Solução oral 5.600UI/ml 1 gota = 220UI
DePura Kids (colecalfiferol)*	Sanofi-Aventis	Solução oral 5.600UI/ml 1 gota = 200UI
Vitamina D3 (colecalfiferol)**	Biovea	Minicápsulas 1 cápsula = 2.000UI
DeSol (colecalfiferol)*	Apsen	Solução oral 1 gota = 200UI
Addera D3 (colecalfiferol)	Farmasa	Solução oral 1 gota = 132UI
Addera D3 (colecalfiferol)***	Farmasa	Comprimido revestido 10mg = 1.000UI 70mg = 7.000UI 500mg = 50.000UI
Ad-til (colecalfiferol e acetato de retinol)	Takeda Pharma	Solução oral 1 gota = 1.250UI vitamina A e 250UI de vitamina D

*Apresenta aromatizantes em sua formulação (necessita de avaliação do conteúdo de açúcares e carboidratos). **Apresenta gelatina em sua composição (necessita da avaliação do conteúdo de açúcares e carboidratos). ***Apresenta lactose em sua formulação; seu uso deve ser avaliado.
Fonte: Site comercial do fabricante.

As recomendações para ingestão de cálcio e vitamina D, segundo a RDA e o Upper Intake Levels (UL) desses nutrientes, encontram-se descritas nas tabelas 29 e 30.

Tabela 29: Valores de referência da recomendação da ingesta de cálcio propostas pela RDA e UL segundo faixa etária e sexo

Idade	RDA (mg/dia)	UL (mg/dia)
0-6 meses	200*	1.000
6-12 meses	260*	1.500
1-3 anos	700	2.500
4-8 anos	1.000	2.500
9-13 anos (♂/♀)	1.300	3.000
14-18 anos (♂/♀)	1.300	3.000

*Valores de referência segundo a Adequate Intake (AI). RDA: Recommended Dietary Allowance (RDA). UL: Upper Intake Levels (UL).
Fonte: Dietary Reference Intake.

Tabela 30: Valores de referência da recomendação de ingesta de vitamina D propostas pela EAR, RDA e UL, segundo faixa etária

Idade	EAR (IU/dia)	RDA (IU/dia)	UL (IU/dia)
0-6 meses	VND	400*	1.000
6-12 meses	VND	400*	1.520
1-3 anos	400	600	2.520
4-8 anos	400	600	3.000
9-13 anos (♂/♀)	400	600	4.000
14-18 anos (♂/♀)	400	600	4.000

VND: Valores de referência não definidos nas DRIs. *Valores de referência segundo Adequate Intake (AI). EAR: Estimated Average Requirement. RDA: Recommended Dietary Allowance. UL: Upper Intake Levels.
Fonte: Dietary Reference Intake.

Para indivíduos com deficiência de vitamina D, o tratamento com dose diária recomendado é¹⁶⁶:

- » Menores de 1 mês: 1.000UI/dia por dois a três meses.
- » Entre 1 e 12 meses: 1.000UI a 5.000UI/dia por dois a três meses.
- » Maiores de 12 meses: 5.000UI/dia por dois a três meses.

10.4 Citratos orais

Os citratos orais alcalinizam a urina e solubilizam o cálcio urinário, reduzindo a formação de cálculos renais¹⁶⁷. Alguns centros de DC prescrevem o citrato como suplemento de forma empírica para todos os indivíduos em tratamento com a DC. No Hospital Johns Hopkins, o citrato de potássio é prescrito de forma rotineira para os pacientes que vão iniciar a DC, sendo que a maioria das crianças recebem a dose de 2mEq/kg/dia em duas vezes. De forma geral, para crianças menores (< 20kg), 15mEq, duas vezes ao dia; para as maiores (> 20kg), 30mEq, duas vezes ao dia¹⁶⁸.

Outros centros de DC monitoram a relação cálcio/creatinina na urina e prescrevem o citrato quando essa relação está alterada (tabela 31) e na presença de sintomas de cálculo renal e história familiar de nefrolitíase.

Tabela 31: Valores normais da relação cálcio/creatinina na urina de acordo com a idade⁶⁰

Idade	Relação cálcio/creatinina
< 6 meses	< 0,8mg/mg
7-12 meses	< 0,6mg/mg
13-24 meses	< 0,5mg/mg
> 2-4 anos	< 0,28mg/mg
> 4 anos	< 0,2mg/mg

No Brasil, encontramos disponível comercialmente o citrato de potássio (Litocit[®]), em comprimidos de 5mEq ou 10mEq. Em nosso serviço, para crianças, preferimos manipular o citrato de potássio 43%, em solução sem carboidrato, na qual 1ml = 4,3mEq. Iniciamos na dose de 0,5mEq/kg/dia a 1mEq/kg/dia em duas tomadas e aumentamos, conforme a tolerabilidade, até 2mEq/kg/dia.

10.5 Carnitina

O transporte dos ácidos graxos de cadeia longa através da membrana interna da mitocôndria é realizado com ajuda da carnitina¹⁶⁹, proveniente de biossíntese endógena (25%) e de fontes alimentares (75%), armazenada

principalmente nos músculos. A L-carnitina é o isômero biologicamente ativo da carnitina, e suas principais fontes alimentares são de origem animal, como leite, carne e ovos¹⁷⁰. A deficiência de carnitina tem sido descrita em indivíduos com epilepsia em tratamento com múltiplos FAE, incluindo o valproato, ou com valproato utilizado de forma isolada¹⁷¹. A hipocarnitinemia também é relatada em indivíduos tratados com outros FAE, como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital. Outros estudos não confirmaram essas alterações^{172,173}.

Para avaliar essa condição, deve ser feita a dosagem plasmática de carnitina livre. A deficiência é considerada quando a concentração plasmática de carnitina livre é menor ou igual a 20µM/L em crianças maiores que 1 semana de vida após o termo¹⁶⁹.

De acordo com o consenso de especialistas, os indivíduos em DC não devem ser suplementados rotineiramente com a carnitina, exceto se apresentarem sintomas ou deficiência bioquímica¹². Os sintomas de deficiência de carnitina são apatia, náuseas, vômitos, constipação, fraqueza e hipotonia¹⁷⁴.

Quando necessário, a suplementação deve ser feita na forma de L-carnitina, em formulação livre de carboidratos, iniciando em dose baixa, com aumentos graduais. A dose inicial frequentemente utilizada na DC é de 10mg/kg/dia, com aumentos graduais, se necessário, até 50mg/kg/dia. Quando se inicia o tratamento com doses altas, o indivíduo pode apresentar má absorção, diarreia ou aumento do número de crises^{170,174}.

10.6 Ômega 3

O ômega 3 é um ácido graxo poli-insaturado essencial. Os ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 (PUFAs ômega 3) compreendem: ácido docosa-hexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido alfa-linolênico (ALA)¹⁷⁵.

As principais fontes dietéticas de DHA e EPA são de origem marinha: salmão, sardinha, arenque e cavala. O ALA é encontrado, principalmente, em alimentos de origem vegetal, como sementes de linhaça, nozes, amêndoas, cânhamo e óleos vegetais¹⁷⁶.

O DHA, além de ser obtido em fontes alimentares, também pode ser sintetizado nos seres humanos em pequenas quantidades, a partir do ALA. Porém, essa conversão é muito pequena, o que faz necessária sua obtenção a partir da dieta¹⁷⁷.

Em um contexto geral, os efeitos benéficos associados ao consumo de ômega 3 existem, principalmente, pelo fato de que, ao final da sua via metabólica, os PUFAs ômega 3 geram eicosanoides das séries ímpares, que favorecem a síntese de mediadores celulares que auxiliam o sistema cardiovascular e o cérebro¹⁷⁸.

Na epilepsia, os estudos têm sugerido que os PUFAs poderiam apresentar efeitos benéficos no controle de crises^{177,180,181}. Tais efeitos estariam associados a sua capacidade de: estimular a biogênese mitocondrial, estabilizar a função sináptica e aumentar a fluidez de membrana neuronais¹⁷⁷. Estudos *in vitro* sugerem que o efeito anticonvulsivante promovido pelo ômega 3 está associado ao crescimento do limiar do potencial de ação e ao prolongamento dos períodos refratários dos neurônios, provavelmente resultante da inibição parcial de canais iônicos de sódio e cálcio¹⁷⁹.

Na Epilepsia Farmacorresistente, o tratamento com a DC induz alterações do perfil lipídico: aumento de colesterol total (CT), das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e de triacilgliceróis (TG) e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL-C)^{150,181,182}. A incorporação de alimentos ricos em ácidos graxos poli-insaturados ômega 3, bem como a redução da oferta daqueles abundantes em ácidos graxos saturados, causou efeitos positivos no perfil lipídico, com a redução significativa de CT e LDL em crianças com epilepsia tratadas com DC¹⁸³. Outros estudos com perfil de consumo mediterrâneo da DC, que apresenta conteúdo significativo de PUFAs, também apresentou efeitos positivos similares. Dessa forma, além dos efeitos associados do ômega 3 ao controle de crises epiléticas, efeitos adicionais, como melhorias nos parâmetros lipídicos, devem ser considerados.

Segundo a atualização da *Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose*, em um contexto geral, o uso da suplementação com ômega 3 tem sido proposto como estratégia de tratamento não medicamentoso para as dislipidemias. O grau de recomendação e seu nível de evidência científico são apresentados na tabela 32¹⁸⁴.



Tabela 32: Recomendações e evidências para o consumo de ácidos graxos ômega 3

Ômega 3	Grau de recomendação	Nível de evidência
O consumo > 2 porções de peixes ricos em EPA e DHA por semana está associado à diminuição do risco cardiovascular entre indivíduos em prevenção primária e secundária.	I	A
O uso de suplementos de EPA e DHA pode ser considerado na prevenção cardiovascular.	IIb	B
Suplementação com EPA e DHA (2g e 4g) deve ser recomendada para hipertrigliceridemia grave (> 500mg/dl) na vigência do risco de pancreatite, refratária a medidas não farmacológicas e a tratamento medicamentoso.	I	A
Suplementação com EPA e DHA (1g a 5g) pode ser recomendada para hipertrigliceridemia leve e moderada.	IIb	B
Suplementação com EPA e DHA (1g/dia) pode ser recomendada na insuficiência cardíaca.	IIa	B

EPA: eicosapentanoico. DHA: docosa-hexaenoico. Recomendação I: existe consenso e evidência em favor da indicação; IIa: existe divergência, mas a maioria aprova; IIb: existe divergência e divergência de opiniões; III: não se recomenda. Nível de evidência A: múltiplos ensaios clínicos controlados, aleatorizados; B: um único estudo controlado e aleatorizado, estudos clínicos não aleatorizados ou estudos observacionais bem desenhados; C: consenso de especialistas.
Fonte: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (2017)¹⁸¹

Na DC, ainda não existe consenso e recomendações para a suplementação com ômega 3, porém os pacientes podem se beneficiar com alterações na dieta que visem à redução da oferta de alimentos fontes de gordura saturada, como o toucinho, carnes vermelhas e embutidos, e a maximização da oferta de alimentos ricos em PUFA, como peixes e óleos vegetais (o de canola, por exemplo).

As DRIs fornecem dados de referência para a ingestão de ômega 3 (ácido alfa-linolênico – ALA) quanto ao percentual energético, sendo o valor de referência de 0,6% a 1,2% da oferta desse ácido graxo em relação ao valor energético para a faixa etária de 1 a 18 anos de idade¹⁸⁵.

Quando a opção for por suplementar com EPA e DHA, é necessário que seja feita, primariamente, uma avaliação criteriosa da dose a ser suplementada. Apesar dos efeitos benéficos associados ao ômega 3, os estudos sobre os efeitos

adversos e níveis de segurança de consumo, em crianças e adolescentes, são escassos. Veja, na tabela seguinte, um resumo das considerações de organismos internacionais relativas à segurança de ingestão de EPA e DHA.

Tabela 33: Resumo das avaliações realizadas por organismos internacionais sobre os limites de segurança da ingestão de EPA e DHA

Instituição	Considerações	Limite de segurança
Food and Drug Administration (2000)	O FDA estabeleceu que o consumo diário de EPA e DHA não deveria exceder 3g/dia devido a possíveis efeitos adversos sobre tempo de sangramento, controle glicêmico e níveis de colesterol de baixa densidade (LDL). Em função das estimativas de ingestão de EPA e DHA a partir de alimentos, foi estabelecido que os suplementos não poderiam ser comercializados com uma recomendação de consumo diário superior a 2g/dia.	3g/dia de EPA e DHA para todas as fontes alimentares 2g/dia de EPA e DHA para suplementos
Institute of Medicine (2005)	Apesar de algumas evidências sugerirem que altas quantidades de EPA e DHA podem prejudicar a função imune e resultar em sangramento prolongado, não foi possível estabelecer um limite de segurança, <i>upper limit</i> (UL). Os estudos sobre a função imune foram conduzidos <i>in vitro</i> , condição que não permite afirmar de que forma o sistema imune reagiria <i>in vivo</i> . Os dados sobre os efeitos de EPA e DHA no tempo de sangramento são controversos, e não foi verificado um efeito dose-resposta.	Não estabelecido
National Health and Medical Research Council (2006)	O Conselho estabeleceu um UL de 3g/dia para EPA, DHA e DPA a partir de evidências conforme as quais quantidades mais elevadas podem impactar negativamente a resposta imune e prolongar o tempo de sangramento. No entanto, foi observado que os testes imunes foram realizados <i>in vitro</i> e que não está claro como esses resultados são traduzidos em situações <i>in vivo</i> .	3g/dia de EPA e DHA

Continuação

Instituição	Considerações	Limite de segurança
Food and Agriculture Organization of the United Nations (2010)	Um valor máximo da faixa de distribuição de macronutrientes aceitável foi estabelecido em função de evidências experimentais de que a suplementação de altas quantidades de EPA e DHA pode aumentar a peroxidação lipídica e reduzir a produção de citocinas. Entretanto, o grupo reconheceu que alguns indivíduos de população com alto consumo de pescados ingerem quantidades muito superiores sem evidências de dano.	2g/dia de EPA e DHA
Steering Committee of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety (2011)	O Comitê não conseguiu identificar efeitos adversos claros da suplementação de EPA e DHA em doses de até 6,9g/dia e, portanto, um limite não pode ser estabelecido. Efeitos negativos foram descritos em vários grupos de pacientes tratados com doses acima de 3,5g/dia (ex.: aumento dos marcadores de peroxidação lipídica e ativação endotelial). Contudo, tais efeitos não estão estabelecidos como fatores de risco de doenças. Os cenários de exposição demonstram que 95% da população consome quantidades abaixo de 3,5g/dia.	Não estabelecido
European Food Safety Authority (2012)	Os dados científicos disponíveis não são suficientes para estabelecer um UL. Os efeitos adversos descritos em humanos associados à ingestão elevada de EPA e DHA incluem: episódios de sangramento, função imune prejudicada, aumento da peroxidação lipídica e metabolismo de lipídios e da glicose prejudicado. A entidade estabeleceu que a suplementação de EPA e DHA em doses de até 5g/dia não causa preocupações de segurança em adultos.	Não estabelecido

Fonte: Informe Técnico nº 63, de 3 de outubro de 2014 (Anvisa)¹⁸⁶

10.7 Selênio

O selênio é um mineral encontrado em pequenas quantidades no solo e nos alimentos, com grande variabilidade em sua distribuição regional e biodisponibilidade, além de ser um nutriente antioxidante envolvido na reação do organismo ao estresse oxidativo. A concentração de selênio nos grãos e vegetais consumidos depende da quantidade de selênio disponível no solo de cultivo. As maiores concentrações de selênio são encontradas nas carnes e frutos do mar. Sua principal função é como cofator da enzima glutathione peroxidase, a qual catalisa a redução do peróxido de hidrogênio pela glutathione. Dessa forma, é essencial para a remoção dos radicais livres do organismo e para prevenir o dano oxidativo tecidual¹⁸⁸.

A deficiência de selênio tem sido associada a cardiomiopatia congestiva, osteoartropatia, anemia, alterações do sistema imunológico, aumento do risco de câncer, doença cardiovascular, modificações de pele e cabelos, infertilidade e alterações no metabolismo do hormônio tireoidiano¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.

A RDA para o selênio foi estabelecida em 1989, com base na menor quantidade necessária para maximizar a atividade da glutathione peroxidase no plasma. Atualizadas no ano 2000, as recomendações para crianças estão contidas na tabela a seguir.

Tabela 34: Valores de referência proposta nas RDA para selênio segundo faixa etária e sexo

Idade	RDA (µg/dia)
0-6 meses	15*
6-12 meses	20*
1-3 anos	20
4-8 anos	30
9-13 anos (♂/♀)	40
14-18 anos (♂/♀)	55

*Valores de referência segundo Adequate Intake (AI). RDA – Recommended Dietary Allowance
Fonte: Dietary Reference Intake

É possível medir a concentração de selênio no soro e no plasma, que apresentam uma boa correlação com a ingestão alimentar e com a absorção, sendo bons indicadores para sua avaliação em curto prazo. Também pode ser medida no sangue total e nos eritrócitos, que refletem seu nível em longo prazo¹⁸⁸.

Na DC, a quantidade de alimentos ricos em selênio é restrita. O suplemento usado durante o tratamento com a DC deve conter o mineral. O Centrum® de A a Z possui 20mcg de selênio. Caso a quantidade da substância na DC adicionada do polivitamínico não seja suficiente, deve haver a suplementação do mineral. As nozes brasileiras são ricas em selênio e devem ser adicionadas à DC, quando a criança puder consumi-las de forma segura.

10.8 Avaliação no seguimento

Em conjunto com as avaliações de consumo e suplementação alimentar que devem ser feitas rotineiramente, é essencial que a avaliação do estado nutricional clínico do paciente seja realizada com frequência, de forma a garantir, também, um ajuste fino da dieta e da suplementação. Essa avaliação deve incluir¹⁶²:

- 1) **Monitoramento constante do estado nutricional obtido pela aferição do comprimento/estatura e peso.** Quando comparados com as curvas de estatura/idade, peso/idade e IMC/idade, esses dados permitem a classificação do estado nutricional de forma acessível, rápida e barata. Essa avaliação do estado nutricional pode ser complementada por métodos indiretos de avaliação da composição corporal, como medidas antropométricas: da circunferência braquial, de dobras cutâneas bicipital, tricipital, subescapular e suprailíaca ou por métodos diretos, como a impedância bioelétrica;
- 2) **Avaliação constante da necessidade energética do paciente e da distribuição de macronutrientes,** que, na DC, são calculadas de acordo com a faixa etária e o peso do indivíduo;
- 3) **Monitoramento da cetose urinária,** a fim de avaliar a proporção a ser utilizada na manutenção da terapêutica;

- 4) **Avaliação constante da média do consumo de nutrientes** por algum dos métodos citados anteriormente (avaliação do consumo alimentar ou estimativa da necessidade de nutrientes pela prescrição dietética individual);
- 5) **Comparação constante do consumo médio com as DRIs e estabelecimento constante de metas de suplementação,** utilizando-se os valores de RDA e AI, conforme o sexo e a faixa etária;
- 6) **Avaliação constante da adequação da suplementação,** adotando os valores de EAR e AI;
- 7) **Monitoramento dos fármacos utilizados,** a fim de conhecer o perfil de interações fármaco-nutriente, bem como adequar o melhor horário de administração, a fim de minimizar e/ou controlar essas possíveis interações;
- 8) **Avaliação rotineira de exames bioquímicos,** como hemograma completo, perfil de ferro, níveis de folato, vitamina B12, selênio, magnésio, vitamina D e outros nutrientes que apresentem biomarcadores sensíveis, **bem como de sinais clínicos** (pele ressecada, unhas e cabelos quebradiços e palidez, por exemplo).

Considerando os riscos para deficiências nutricionais na DC, ainda que todos os pacientes devam ser suplementados, é importante uma atenção especial a esse último item, pois nem sempre os sinais e sintomas precedem a alteração bioquímica. Se a realização dos exames bioquímicos de rotina não for possível, deve-se atentar aos sinais clínicos de deficiência e, na suspeita, realizar uma investigação clínica detalhada e solicitar a realização do exame bioquímico, de forma a garantir um diagnóstico precoce e o estabelecimento de uma terapêutica adequada¹¹⁹.

Na tabela 35 são apresentados os principais nutrientes que apresentam funções essenciais na infância e na adolescência, bem como sinais e sintomas associados a sua deficiência.



Tabela 35: Principais nutrientes, suas funções, sinais e sintomas de deficiências

Nutriente	Principais funções	Sinais e sintomas de deficiência
Cálcio	Transmissão nervosa, coagulação do sangue, ativação de enzimas, contração muscular e formação e manutenção de ossos e dentes.	Retardo do crescimento, risco maior de fraturas ósseas (osteopenia/osteoporose), dentes frágeis, agitação, irritabilidade e palpitações.
Ferro	Transporte de oxigênio pelo organismo, manutenção de células epiteliais.	Problemas de crescimento, tontura, fadiga, irritabilidade, queda de cabelos e unhas quebradiças.
Zinco	Essencial ao crescimento estatural e atua na maturação sexual.	Insuficiência de crescimento, apetite reduzido, acuidade de paladar diminuída, prejuízo na cicatrização de feridas e diminuição do desenvolvimento cognitivo.
Vitamina A	Desempenha papéis essenciais na visão, no crescimento e o desenvolvimento adequados corpo, no desenvolvimento e manutenção do tecido epitelial e nas funções imunológicas e reprodução.	Comprometimento do crescimento, diferenciação e proliferação celular e integridade do sistema imunológico.
Vitamina D	Essencial para o crescimento e o desenvolvimento adequados e importante para a formação e manutenção de ossos e dentes normais. Influencia a absorção e o metabolismo do fósforo e do cálcio.	Alteração da homeostase cálcio/fósforo e queda na mineralização óssea (raquitismo em crianças, osteomalácia em adultos).

Fonte: Mahan K, Stump SE. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 10 ed. São Paulo: Roca; 2002¹⁸⁷



Capítulo 11

Efeitos adversos

Como qualquer outro tratamento, a DC apresenta efeitos adversos. Ao avaliá-los, devemos levar em consideração algumas questões: o efeito adverso é, realmente, causado pela dieta ou decorre de alguma doença subjacente? É um efeito transitório ou a DC deve ser descontinuada? Existem riscos no tratamento com a dieta cetogênica que devem ser reavaliados periodicamente durante o tratamento?¹³⁶

Pelo fato de ter obtido uma boa resposta no controle das crises epilépticas, não devemos deixar de monitorar, com cuidado, os possíveis efeitos adversos decorrentes do tratamento com a DC. A maioria deles são autolimitados e de fácil manejo. Com monitoramento e intervenção adequados, na maioria das vezes, não é necessário suspender a dieta. Em algumas situações, devemos avaliar o benefício da DC nas complicações de difícil manejo, principalmente quando a dieta for mantida em longo prazo.

11.1 Efeitos adversos durante o início da dieta cetogênica

Na fase inicial do tratamento com a DC podem ocorrer efeitos adversos, principalmente durante o primeiro mês. Na maioria das vezes, são leves e de fácil tratamento.

Essas complicações iniciais causam estresse para a família e podem desencorajar o tratamento. Durante as consultas iniciais, tais efeitos adversos devem ser discutidos e a família deve ser orientada a reconhecê-los e tratá-los de forma precoce, assim como comunicá-los à equipe multiprofissional. Os sintomas de intolerância à dieta cetogênica na fase inicial são uma razão frequente de descontinuação precoce. Para essas famílias, devemos reforçar que as dificuldades transitórias iniciais não interferem na eficácia da dieta^{191,192}.

Nessa fase, os efeitos adversos, principalmente a hipoglicemia e a acidose, são mais frequentes e intensos nas crianças menores e quando se faz o jejum antes do início da DC. Portanto, crianças menores de 2 anos não devem realizar o jejum.

Esses efeitos adversos iniciais podem recorrer durante a fase de manutenção da dieta cetogênica em qualquer situação de estresse metabólico, como febre e infecções.

11.1.1 Hipoglicemia

A hipoglicemia ocorre em torno de 30% das crianças na fase inicial da DC, principalmente quando precedida de jejum ou em caso de recusa alimentar, e 15% delas podem apresentar mais de dois episódios¹⁹³. De forma geral, é um evento adverso leve e responde ao tratamento com suco de fruta. Durante o tratamento com a dieta cetogênica, a glicemia tende a se estabilizar entre 50mg/dl-70mg/dl⁶⁵. A hipoglicemia deve ser tratada sempre quando apresentar níveis iguais ou menores que 50mg/dl ou na presença de sintomas clínicos³⁹: sudorese, palidez, tremores, náuseas, hipotermia, irritabilidade e letargia, por exemplo. Se o paciente está com o nível de consciência conservado, recomenda-se administrar líquidos açucarados, como solução de reidratação oral, soro glicosado a 10% ou 30ml-60ml de suco de fruta. Então, deve-se checar novamente a glicemia em 30 a 60 minutos.

Pacientes com rebaixamento do nível de consciência devem receber soro glicosado endovenoso, 2,5ml/kg de SG 10%, em bolus. Depois, checka-se a glicemia em dez minutos e repete-se o tratamento, caso seja necessário.

Se o indivíduo também apresenta náuseas ou constipação, o tratamento desses sintomas é importante para a correção da hipoglicemia.

11.1.2 Desidratação

Algumas crianças recusam a ingestão de líquidos e podem desidratar. É importante reforçar e encorajar a importância de consumir líquidos sem carboidratos. Não é preciso controlar e restringir a quantidade, pois não existem evidências de benefício, já o contrário pode levar à desidratação^{65,193}.

11.1.3 Acidose metabólica

A acidose metabólica pode ocorrer no início do tratamento e ser secundária a desidratação, infecções concomitantes ou hiperketonemia, principalmente quando o paciente está em uso de fármacos como topiramato, acetazolamida ou zonizamida¹⁹⁴. Clinicamente, pode ser assintomática ou apresentar-se com náuseas, vômitos, rubor facial, fadiga, taquipneia e confusão mental. Para corrigi-la, na maioria das vezes, o reforço da hidratação oral ou endovenosa (com solução sem carboidrato, exceto se houver hipoglicemia) é suficiente¹⁹⁵. Se a acidose persistir apesar da hidratação, será necessária a reposição de bicarbonato endovenoso, de forma lenta. As indicações para administração de bicarbonato são pH < 7,2 e excesso de bases < -10 ou bicarbonato < 10mEq/L³⁹.

Então, para prevenir a acidose, devemos assegurar uma boa hidratação, manter glicemia > 50mg/dl e evitar cetose excessiva. Para cálculo do bicarbonato, utiliza-se a fórmula de Astrup:

$$\text{Déficit de bicarbonato (mEq)} = 0,3 \times \text{peso (kg)} \times \text{excesso de base}$$

11.1.4 Alterações gastrointestinais

São os efeitos adversos mais frequentes, ocorrendo em quase 50% das crianças. Na maioria das vezes, a sintomatologia é leve e autolimitada⁶⁵.

Nessa fase, o vômito é o mais frequente. Pode estar associado a níveis elevados de cetonas no início do tratamento, a hipoglicemia, ao



aumento do conteúdo de gordura na DC (que alentece o esvaziamento gástrico), a presença de refluxo gastroesofágico (RGE), que é frequente nos pacientes neurológicos, e a baixa aceitação da dieta. A introdução lenta da dieta cetogênica, com aumento progressivo na proporção de gordura, é uma boa estratégia para evitar os vômitos. Para indivíduos que recebem a DC por via gástrica, pode-se reduzir a proporção da dieta ou fracioná-la em um número maior de tomadas diárias, reduzindo seu volume ou, se necessário, infundir de forma contínua. Pode ser necessário o uso de antieméticos e medicação para RGE, sempre com formulações livres de carboidratos.

Os pacientes também podem apresentar náuseas, constipação e diarreia. A constipação é frequente nos indivíduos com doenças neurológicas e a dieta cetogênica pode causar esse sintoma ou agravá-lo. É necessário manter uma boa hidratação e garantir aporte de fibras na DC. Na ocorrência de constipação, pode ser feito um enema ou indicado o uso de laxativo sem adição de carboidrato. Observamos uma boa resposta com o polietilenoglicol 4000, na dose de 0,3g/kg/dia-1g/kg/dia.

A diarreia pode ser devida ao excesso de gordura da dieta. Geralmente, é leve e transitória. Para alguns pacientes, pode ser necessário reduzir a proporção da DC ou realizar outras medidas para diminuir a osmolaridade, como diluir a fórmula cetogênica.

11.1.5 Letargia

A letargia pode ocorrer devido a alguns fatores, como hipoglicemia e cetose excessiva, com cetose urinária acima de 160mg/dl ou no sangue acima de 5μmol/L³⁹. Os sintomas clínicos durante a cetose excessiva são: respiração rápida, taquicardia, palidez ou rubor facial, irritabilidade, vômitos e letargia. Para o tratamento da cetose excessiva, que geralmente é acompanhada por hipoglicemia, devemos administrar uma pequena quantidade de carboidrato, 15ml-30ml de suco de fruta e hidratar o indivíduo com água. Caso os sintomas não melhorem em 30 minutos, repetir o mesmo processo. Se a criança não aceitar o tratamento por via oral devido a vômitos, procurar um hospital para tratamento endovenoso. Não observando melhora nos dias subsequentes, pode ser necessário ajuste da DC.

11.1.6 Recusa alimentar

Na maioria das vezes é passageira. É importante incentivar e criar receitas que sejam atrativas ao novo paladar.

11.2 Efeitos adversos em longo prazo

Os efeitos adversos em longo prazo são, geralmente, observados após os três meses iniciais do tratamento com a DC. São eles: hiperlipidemia, alterações gastrointestinais, cálculo renal, deficiência de crescimento, alterações ósseas e cardíacas e deficiência de vitaminas e minerais.

11.2.1 Hiperlipidemia

A hiperlipidemia é um efeito adverso comum, que pode ocorrer a qualquer momento, durante o tratamento com a DC, em até 60% das crianças¹³⁶. Fatores genéticos e a qualidade da gordura consumida podem contribuir para o desenvolvimento do sintoma. Apesar de comuns, as dislipidemias não devem ser uma razão para descontinuar o tratamento, exceto em casos raros, nos quais a concentração muito elevada torna-se um risco: na concentração de triacilgliceróis $\geq 500\text{mg/dl}$, que aumenta o risco de pancreatite, por exemplo. Com a ajuda de um nutricionista na escolha das fontes de gordura e colesterol a serem consumidas na DC, podemos conseguir um controle melhor do perfil lipídico na maioria das crianças.

Portanto, é importante atentar para a qualidade da gordura consumida. Na dieta cetogênica, a gordura consumida é, principalmente, a saturada, na forma de ovos, toucinho, creme de leite e maionese. Essa composição tradicional da DCC resulta em hiperlipidemia, por causa do aumento de triglicerídeos e colesterol, LDL, VLDL, representando as frações aterogênicas, e diminuição da HDL, fração antiaterogênica¹⁹⁵.

Com a modificação das refeições na DCC, utilizando gorduras menos saturadas e reduzindo a ingestão do colesterol, podemos favorecer um perfil lipídico normal ou o aumento mais controlado das frações aterogênicas¹³⁶. É importante estimular o uso de azeite de oliva e óleo de canola, em substituição aos óleos de coco e de soja, e o consumo de frutas oleaginosas, como castanhas, macadâmia e nozes, permitindo



o aumento da quantia de gorduras monoinsaturadas e poli-insaturadas, que apresentam efeito mais cardioprotetor.

Dependendo da criança e da via de administração da DC, a alimentação sólida pode ser substituída pelas fórmulas cetogênicas comerciais, que, hoje, apresentam composição mais adequada e melhor qualidade de ácidos graxos, com isenção de gordura trans e adição de ômega 3 e ácido docosa-hexaenoico (DHA). Alguns FAE, como carbamazepina, oxcarbazepina e fenobarbital, podem induzir a dislipidemia, mas devem ser considerados em alguns casos³⁹.

Se a hiperlipidemia for grave e persistir, apesar das medidas tomadas, deve-se pensar em reduzir a proporção da DC ou fazer a transição para DMA ou DBIG. Nos casos em que não há melhora, apesar do manejo da dieta cetogênica, é recomendável descartar a possibilidade de dislipidemias genéticas, como a deficiência de lipoproteína lipase familiar ou apolipoproteína C2 em pacientes com hipertrigliceridemia severa. Se, apesar de todas essas medidas, não houver melhora dos níveis, pode-se considerar um tratamento específico, como o uso de estatinas, mas seus benefícios em crianças e na dislipidemia associada à DC ainda não foram estudados^{196,197}.

Estudos iniciais referem alterações vasculares em pacientes durante o tratamento com a dieta por um período médio de dois anos, observando aumento de rigidez da parede arterial, que seria um marcador precoce de lesão vascular, ocorrendo antes do aumento da espessura da íntima¹⁹⁸. Outro estudo demonstrou alterações da distensibilidade arterial da carótida, reversíveis e sem significado clínico após dois anos de tratamento com a DC¹⁹⁹. Esse mesmo estudo observou, no período de três a 12 meses de dieta cetogênica, o aumento gradual de LDL e apo-B, sem alterações significativas de HDL, colesterol total e apo-A. Após dois anos de tratamento, o aumento de LDL e apo-B não foi significativo, sugerindo adaptação lipídica e efeito menos negativo na função vascular de crianças tratadas com DC em longo prazo. Pode-se verificar, na literatura, que a maioria dos trabalhos demonstram que o aumento da concentração de lipoproteínas aterogênicas é mais significativo até o sexto mês de tratamento, e após esse período há uma tendência de estabilidade ou redução nas concentrações.

11.2.2 Nefrolitíase

A prevalência reportada de nefrolitíase em indivíduos em tratamento com a dieta cetogênica é de 3% a 10%^{196,200}. Naqueles tratados por mais de seis anos, a prevalência observada foi de 25%¹⁹⁵. Esse aumento de risco acontece porque, durante o tratamento com a DC, ocorre a hipercalcúria, devido à desmineralização óssea com a acidose, assim como o aumento da excreção de cálcio pelos rins¹⁶⁷. Os indivíduos em dieta cetogênica também costumam apresentar hipocitraturia – como o citrato, normalmente, solubiliza o cálcio livre na urina, menos citrato na urina significa que mais cálcio livre está disponível para a formação de cálculo²⁰⁰. Além disso, como o ácido úrico é menos solúvel no baixo pH urinário observado nos indivíduos em DC, ele facilmente forma cristais e funciona como um nicho para a formação de cálculo de cálcio. Até pouco tempo atrás, era comum restringir a ingestão hídrica na DC, outro fator contribuinte para a formação dos cálculos.

O potencial benefício da alcalinização da urina com o uso de citrato de potássio por indivíduos com a relação cálcio-creatinina na urina > 0,2mg/mg foi sugerido em um estudo realizado por Furth *et al.*¹⁶⁷. O citrato de potássio solubiliza o cálcio, diminuindo a concentração de cálcio livre disponível para cristalização, e aumenta o pH urinário, permitindo a dissolução dos cristais de ácido úrico^{201,202}. Kossow *et al.*²⁰³ referem que pacientes em uso de inibidores da anidrase carbônica, em tratamento com a DC e com história familiar positiva para cálculo renal apresentam um risco maior e devem ser tratados com citrato de potássio.

Em um estudo retrospectivo publicado em 2007²⁰⁴, o citrato de potássio na dose de 2mEq/kg/dia, dividido em duas doses, foi prescrito para todos os indivíduos que apresentavam hipercalcúria, definida pela relação cálcio/creatinina na urina > 0,2mg/mg, se houvesse sintomas de cálculo renal, na presença de história familiar de nefrolitíase ou se estivessem usando inibidor da anidrase carbônica. A presença de cálculo renal foi considerada quando encontrados cálculos na urina ou fralda, hematúria macro ou microscópica com dor lombar e ultrassom ou tomografia positivos. Nesse estudo, 6,7% das crianças evoluíram com cálculo renal, em média após sete meses de DC, e a maioria delas apresentava hipercalcúria e hematúria no momento do diagnóstico. Nenhuma criança interrompeu a dieta devido ao cálculo renal.



A prevalência de cálculo renal nas crianças que estavam em tratamento preventivo com citrato de potássio foi de 3,2%, contra 10% nas que não estavam usando a substância. Foi observado, também, que era necessário um tempo maior de uso da DC para observar cálculo renal nas crianças tratadas com citrato de potássio. Apesar de ser um fator de risco independente, nesse estudo, o uso de inibidores da anidrase carbônica não aumentou o risco para nefrolitíase, concordante com outros estudos²⁰³. A alcalinização da urina mostrou um efeito protetor na prevenção da nefrolitíase na DC. Esse mesmo grupo realizou um estudo no qual o citrato de potássio foi administrado de forma empírica para todas as crianças, resultando em uma prevalência de 0,9% de cálculo renal¹⁶⁸.

No tratamento com a dieta cetogênica, é importante o monitoramento da relação cálcio/creatinina na urina, além da liberação e do incentivo à ingestão de líquidos. Alguns serviços recomendam o uso do citrato de potássio de forma empírica para todos os indivíduos em tratamento com a DC. Nos pacientes em uso de citrato de potássio, não é necessário monitorar, de forma rotineira, a relação cálcio/creatinina na urina.

11.2.3 Alterações gastrointestinais

Durante o período de manutenção da DC, as alterações gastrointestinais são frequentes, podendo ocorrer em 70% dos pacientes, mas são fáceis de manejar e autolimitadas. A obstipação e a RGE são as mais frequentes, pois a gordura reduz o tônus do esfíncter esofágico, o esvaziamento gástrico é mais lento e o tempo do trânsito intestinal é maior. A restrição hídrica piora esses sintomas.

Ocorrem, também, diarreia, náuseas e vômitos, e os corpos cetônicos podem induzir anorexia e recusa alimentar. O manejo desses efeitos adversos é o mesmo descrito nas fases iniciais da DC.

Pacientes com história de problemas gastrointestinais devem ser tratados antes mesmo de iniciar a dieta e, quando necessário, encaminhados ao gastroenterologista. Outros efeitos adversos descritos com relatos de caso são pancreatite, aumento das transaminases, esteatose hepática e cálculos biliares.

A pancreatite aguda é uma complicação rara, porém grave, e pode ser fatal²⁰⁵, talvez devido à hipertrigliceridemia ou pelo uso concomitante de

FAE, principalmente o valproato²⁰⁶. É necessária a descontinuação da dieta cetogênica e tratamento de suporte.

11.2.4 Atraso de crescimento

Em alguns estudos, foi observada, ao longo tempo de tratamento com a DC, uma velocidade de crescimento menor, principalmente em crianças mais jovens. Alguns fatores podem contribuir para essa redução da velocidade de crescimento: limitação do consumo proteico, os altos níveis séricos de β -hidroxibutirato e a redução do nível e biodisponibilidade de IGF-1. Após o término da DC, parece haver uma recuperação do crescimento¹³⁶.

As medições antropométricas devem ser feitas em cada encontro com o paciente. Na presença de déficit de crescimento, recomenda-se descartar déficit de micronutrientes e avaliar a chance de reduzir a proporção da DC e o aumento da quantidade de proteínas ou calorias.

11.2.5 Alterações ósseas: osteoporose/osteopenia e fraturas

Pacientes com epilepsia apresentam um risco maior de fraturas ósseas, tanto pelo uso de FAE, como pela maior chance de quedas, devido às crises epiléticas. Os FAE podem interferir na função da vitamina D, na absorção do cálcio e na remodelação óssea, levando ao raquitismo e à osteoporose²⁰⁷. O maior tempo de tratamento e a politerapia com FAE são fatores que acentuam esses efeitos²⁰⁸. Bergkvist *et al.*¹⁶⁵ observaram que mais de 50% das crianças com epilepsia intratável que estavam para iniciar a dieta cetogênica tinham níveis baixos de vitamina D. Foram suplementados com a vitamina D e os níveis normalizaram durante 15 meses de tratamento.

Apesar de a DC poder minimizar as crises epiléticas, diminuindo a possibilidade de quedas, e permitir a redução do uso de FAE, osteopenia e fratura óssea foram reportadas como efeito adverso em longo prazo na DC^{195,196}. Em estudo prospectivo com a realização da densitometria por DEXA a cada três meses em crianças tratadas com a dieta cetogênica, observou-se redução da densidade óssea para idade e altura em mais de -0,5 Z-score/ano, apesar do uso de poucos FAE e da melhora dos níveis de vitamina D, sugerindo a existência de múltiplos fatores¹⁶⁵. O IGF-1 é importante para a formação óssea e existem evidências de supressão durante a DC²⁰⁹.



É importante avaliar durante a manutenção do tratamento os níveis de cálcio, fósforo, magnésio, vitamina D e paratormônio. A densitometria óssea anual é recomendada, principalmente aos pacientes com maiores fatores de risco. É importante encorajar a realização de exercício físico regular, e às crianças que não deambulam, o uso de suportes, para promover o suporte do peso e melhorar a saúde óssea.

11.2.6 Alterações cardíacas

As alterações cardíacas descritas em relatos de caso durante o tratamento com a DC são: cardiomiopatia por deficiência de selênio; complicações do aumento do intervalo QT, relacionadas à deficiência desse mineral, baixos níveis de bicarbonato, altos níveis de β -hidroxibutirato e deficiência de carnitina; e doenças mitocondriais^{188-190,196}. A suplementação deve ser feita de forma adequada, conforme as recomendações. Até o momento, não se recomenda a realização sistemática de eletrocardiograma, ecocardiograma e ultrassom de carótidas.

11.2.7 Alterações de eletrólitos, vitaminas e minerais

Tais efeitos ocorrem se, durante o tratamento com a DC, a suplementação não for adequada, se os pais ou cuidadores não administrarem o suplemento ou se o paciente apresentar má absorção. É grande a responsabilidade da equipe, principalmente do nutricionista, de garantir que o paciente tenha suas necessidades nutricionais atendidas durante o tratamento com a DC.



Capítulo 12

Seguimento

O seguimento do paciente tratado com a DC tem por objetivo o acompanhamento da adesão ao tratamento, a avaliação da eficácia deste e o ajuste fino da dieta cetogênica¹². Durante o tratamento, várias intercorrências, dúvidas e comorbidades podem surgir, justificando a importância do acompanhamento, visto que podem interferir na adequação ao tratamento. Portanto, durante todo o período de intervenção é necessário o monitoramento rigoroso do paciente pela equipe, particularmente o nutricionista e o neuropediatra.

Considera-se o período de seguimento após ser estabilizada a proporção da dieta, em geral depois do quinto ou sexto encontro (segundo e terceiro mês de DC), de acordo com o cronograma de tratamento (tabela 36).

Tabela 36: Cronograma de tratamento da dieta cetogênica na Epilepsia Farmacorresistente

Período	Sinais e sintomas de deficiência
1º encontro	» Orientação em grupo de familiares ou consulta individual sobre os aspectos da dieta cetogênica (alimentos permitidos e “restritos”, exemplos de receitas, orientação para anotação das crises, levantamento alimentar habitual); » Orientação dos recursos materiais: compra de balança digital, fita para cetonemia, caderno simples; » Solicitar os exames pré-dieta cetogênica.
2º encontro (após uma semana)	» Orientação da dieta cetogênica 2:1 (se possível, sem a presença da criança); » Ensinar o responsável a pesar os alimentos na balança e a fazer anotações da dieta e crises no caderno.
3º encontro (após uma semana)	» Orientação da dieta cetogênica 3:1; » Ensinar a mensuração da cetonemia e a inclusão dos dados no caderno; » Prescrever suplementação de micronutrientes; » Retirar dúvidas.
4º encontro (após 15 dias)	» Orientação da dieta cetogênica 4:1 (se necessário, conforme resposta clínica e cetonemia); » Possibilidade de variação no cardápio; » Retirar dúvidas.
5º encontro (após 1 mês)	» Seguimento: aferição das medidas antropométricas (se necessário, recalcular dieta); » Retirar dúvidas.
6º encontro (cada três meses)	» Seguimento: avaliação da eficácia, estado nutricional, exames bioquímicos e outros, se necessário.

12.1 Avaliação da eficácia

Iniciamos a avaliação da eficácia da dieta após o período de introdução, do segundo ao quarto encontro, contudo, muitos pacientes vão apresentar resposta significativa no controle das crises após dois ou três meses do início

do tratamento. A resposta é dependente de múltiplos fatores, principalmente etiologia, síndrome epiléptica e condução do tratamento. O objetivo principal é diminuir o número de crises epiléticas e, se possível, controlá-las totalmente, com o menor número de FAE possível. Na literatura, a eficácia clínica da dieta é relevante quando a redução das crises epiléticas é de, pelo menos, 50%^{210,211}. Entretanto, há casos de pacientes menos responsivos à DC (< 50% de redução), sobre os quais é possível imaginar que apesar de não haver redução do número de crises, elas melhoram em intensidade, com avanço significativo do desenvolvimento cognitivo e neuropsicomotor, do comportamento e da qualidade de vida do paciente e da família, justificando a manutenção do tratamento.

De forma subjetiva, perguntamos aos pais ou cuidadores sobre a melhora da duração e da intensidade das crises, do comportamento, do rendimento escolar e da percepção dos professores, terapeutas e familiares. Com base nesses aspectos, devemos, também, avaliar, de forma objetiva, a eficácia da DC.

- No seguimento do paciente devemos avaliar, objetivamente:
- » FAE e doses utilizadas;
 - » **Agenda de crises epiléticas:** de acordo com o registro de crises, podemos determinar a porcentagem de redução das crises epiléticas e classificar a resposta do paciente, conforme a tabela 37;

Tabela 37: Critérios de Huttenlocher²¹² para avaliação da eficácia no controle das crises epiléticas

Controle	Redução das crises epiléticas
Excelente	100%
Muito bom	> 90%
Bom	50%-90%
Regular	< 50%
Ausência de resposta	Sem alteração número de crises
Negativo	Aumento número de crises

- » **Medida da cetose:** verificar, por meio das medidas diárias, se o paciente mantém uma cetose estável;
- » **EEG:** permite uma avaliação objetiva da resposta clínica, principalmente dos pacientes com crises subclínicas ou durante o sono;
- » **Avaliação do estado cognitivo e qualidade de vida:** por meio de testes pré-definidos, realizados antes do início da DC e repetidos durante o seguimento.

Além dos aspectos fisiopatológicos da doença, a eficácia é diretamente dependente da adesão à dietoterapia e das condições de saúde do paciente. Assim, o monitoramento, em formato de *check list*, de todas as orientações de preparo da dieta, adequação da prescrição e administração dos FAE, assim como outros fármacos administrados, deve ser considerado na avaliação (tabela 38).

Tabela 38: Exemplo de *check list* de possíveis interferentes no tratamento

Itens	Interferentes
Aspectos da dieta cetogênica	» Uso incorreto da balança; » Oferta ou consumo de alimentos não permitidos; » Oferta ou consumo em quantidades superiores às permitidas; » Adição de óleos vegetais diferente da prescrição nutricional; » Interpretação incorreta dos grupos alimentares; » Interpretação incorreta das receitas; » Horários das refeições inadequados; » Preparo inadequado das refeições.
Fármacos antiepilépticos	» Mudança de fármacos no decorrer do tratamento; » Uso de fármacos com açúcar ou carboidratos.
Outros fármacos	» Uso de fármacos com açúcar, como xaropes, antibióticos e laxantes, para tratar outras situações clínicas.
Condição clínica do paciente	» Situações em que há redução da cetonemia e descompensação de crises, como viroses, febres e infecções.
Cetose	» Medida da cetonúria após as refeições; » Uso de líquidos muito superior ao prescrito; » Uso inadequado da fita-teste; » Marca da fita sem boa procedência.

12.2 Ajuste fino

O ajuste fino da dieta refere-se às mudanças necessárias para a adequação do tratamento, otimizando a eficácia clínica ou minimizando algum efeito adverso proveniente da terapêutica. Didaticamente, o ajuste baseia-se nos aspectos de adesão, na cetonemia instável e na desaceleração do crescimento e do desenvolvimento da criança ou adolescente.

Adesão ao tratamento

A monotonia alimentar proveniente de um esquema básico da DC deve ser revista e ajustada frente às inúmeras possibilidades de preparações com a dieta cetogênica. Após sua introdução e o entendimento do racional de preparo, é importante que o nutricionista ofereça dicas de receitas, sites e livros com fontes de receitas, bem como avalie as possibilidades propostas pelos pais ou cuidadores. Alguns exemplos são os sites da Charlie Foundation (<www.charlifoundation.org>) e da Matthews Friends (<www.matthewsfriends.org>), o site brasileiro Dieta para Epilepsia (<www.dietaparaepilepsia.com.br>), com receitas desenvolvidas por nutricionistas, e a cartilha de receitas de Portugal (<http://www.nutricia.pt/assets/media/pdf/Livro_Receitas_Dieta_Cetogenica.pdf>).

As maiores dificuldades que observamos na prática clínica, com a DC, é a retirada dos carboidratos simples, como massas, pães e bolos. Esses alimentos podem ser substituídos por preparações semelhantes, como *muffins* cetogênicos, *itokonnyaku* cetogênico, panquecas cetogênicas e “ketopizza”. Essas receitas podem ser incorporadas substituindo uma única refeição ou incorporadas a outros alimentos, sempre respeitando a proporção e o valor calórico da dieta prescrita. Portanto, são fundamentais o cálculo e a orientação nutricional para o uso adequado das receitas.

Cetonemia instável

A cetonemia instável pode estar associada a diversos aspectos, e, nesse caso, também sugerimos um *check list* para a identificação do ajuste necessário e a correção.

As recomendações internacionais para DC^{12,70} sugerem evitar o uso de proporções superiores a 4:1, como 4,5:1 e 5:1, visto que os efeitos

adversos são maiores, assim como a dificuldade de adesão. Aos pacientes com dieta 4:1, pode-se sugerir a inclusão de triglicerídeos de cadeia média (TCM), inicialmente em menores proporções, especialmente nos casos de dieta por via oral, favorecendo palatabilidade e adesão à DC maiores. O TCM é mais cetogênico e não necessita da lipase pancreática e da complexação com os ácidos biliares para absorção¹², entretanto, alguns trabalhos referem que a eficácia é mesma⁹¹. Seu uso deve ser considerado na prática clínica, mas a eficácia e a tolerabilidade devem ser avaliadas individualmente.

Seguem, abaixo, os principais aspectos relacionados à cetonemia instável e recomendações para correção.

1) Redução ou ausência de cetose

- » Erros dietéticos: checar horários e preparo da DC – ajustar orientação;
- » Avaliar necessidade de ajuste da proporção da DC – preferir suplementação com TCM, se a proporção é 4:1;
- » Verificar uso de medicamentos com carboidratos – solicitar adequação da prescrição médica;
- » Dieta em proporção baixa: aumentar a proporção até atingir a cetose;
- » Doenças intercorrentes: durante períodos instáveis por intercorrências, podemos aumentar a proporção da dieta em 0,5;
- » Excesso de calorias: reduzir as calorias da dieta;
- » Verificar uso de hidratante corporal e pasta de dente com carboidrato – orientar produtos isentos de carboidratos;
- » Cetonúria baixa pela manhã: diluição das cetonas devido ao grande volume urinário. Essa é uma variação natural e não é importante se não for acompanhada do aumento do número de crises;
- » Verificar cetose capilar ou β -hidroxibutirato sérico para confirmar concentração na cetonúria.

2) Cetose alta com sintomatologia (> 6,5 μ mol/l ou ++++ na urina)

- » Distribuição inadequada dos carboidratos ao longo do dia. Verificar a necessidade de correção dos sintomas de hipoglicemia/hipercetose;

- » Alta proporção da dieta: reduzir a proporção da dieta;
- » Vômitos recorrentes: verificar hidratação e/ou glicemia;
- » Baixa ingestão calórica: recalcular as necessidades energéticas.

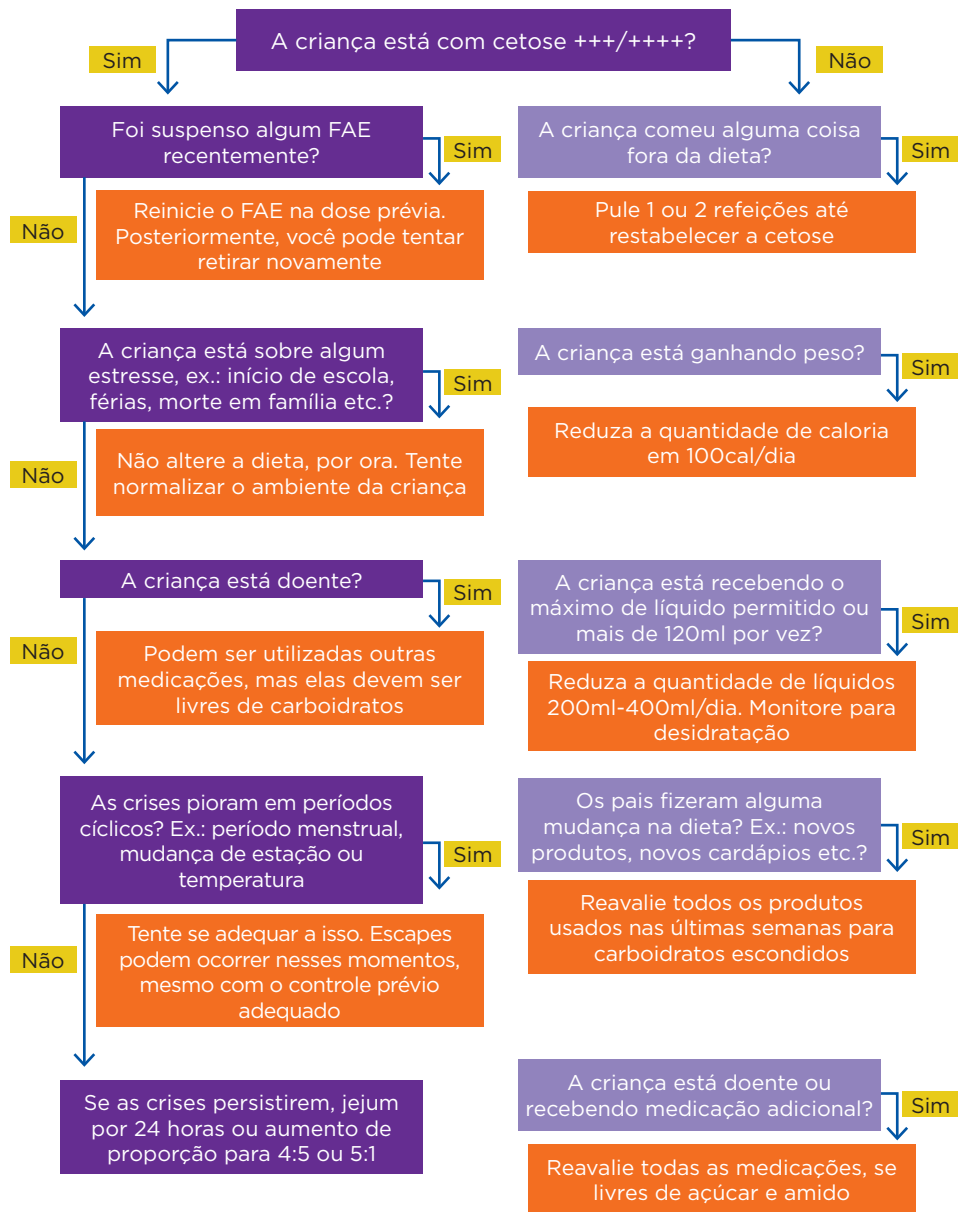
Recorrência ou aumento do número de crises epiléticas

A principal causa de recorrência de crises epiléticas em uma criança com a dieta adequada é a ocorrência de febre ou infecção. Devemos afastar, também, a possibilidade de a criança estar recebendo algum alimento fora da dieta. Em algumas crianças, podemos observar o fenômeno da “lua de mel”, como observado com alguns FAE.

Kossoff *et al.*² sugerem, desde a primeira edição de seu clássico livro sobre a dieta cetogênica, o uso do organograma de decisões para investigar a recorrência de crises epiléticas, descrito na figura 15, a seguir.



Figura 15: Árvore de decisão na dieta cetogênica, quando uma criança previamente controlada volta a ter crises epiléticas



Também são sugeridas algumas estratégias para recuperar o controle das crises epiléticas, devendo ser utilizada uma de cada vez (tabela 39).

Tabela 39: Estratégias para recuperar o controle das crises epiléticas²

Reduzir (ou algumas vezes aumentar) as calorias em 100cal/dia. Esta estratégia é a menos efetiva desta tabela.
Acrescentar carnitina (geralmente 330mg, três vezes ao dia).
Checar o nível dos FAE e ajustá-los. Algumas vezes, quando as crianças crescem, o nível sérico diminui.
Reduzir FAE. Algumas vezes, pode funcionar.
Jejum de 12 horas, se a criança tiver feito jejum no período de introdução.
Acrescentar TCM.
Aumentar a proporção da dieta para 4,5:1 (se estava na 4:1) de forma temporária ou permanente para 4:1. Entretanto, alguns estudos sugerem que a alteração da proporção após meses da DC pode não ser útil.
Reduzir a proporção. Algumas crianças ficam melhores com proporção e cetose menores.
Aumentar o número de refeições, se estiverem muito espaçadas.
Trocar a fórmula cetogênica (se estiver recebendo). Uma nova fórmula pode ser absorvida de forma diferente.
Jejum intermitente: durante dois dias da semana, pular duas refeições.
Retirar adoçantes artificiais e alimentos industrializados.

Crescimento e outros efeitos adversos

Se os benefícios clínicos do controle da epilepsia são amplamente documentados na literatura, a modificação de nutrientes justifica, por si só, o acompanhamento e o seguimento do estado nutricional, visando a estratégias que possam minimizar o impacto da DC no crescimento e no desenvolvimento da criança ou adolescente.

Inúmeros estudos clínicos^{70,213-215} destacam a preocupação com o monitoramento nutricional e, apesar da dificuldade de comparação entre eles, devido a diversas variáveis – padronização dos índices antropométricos utilizados, especialmente para classificação do estado nutricional; seleção distinta das curvas de referência para crescimento; diferentes períodos de avaliação; distintas recomendações dos valores energético e proteico utilizados; monitoramento de ingestão energética e proteica; proporções da DC utilizada; faixa etária; e perfil heterogêneo da etiologia epiléptica –, nota-se que quanto maior é o período de tratamento com DC e mais precoce sua introdução, maior é o impacto negativo desse tratamento nos índices antropométricos e na massa óssea.

Recomenda-se que o ajuste proteico e calórico ocorra após ser estabilizada a proporção de macronutrientes (lipídios para carboidratos mais proteínas) e a resposta clínica, sempre considerando o estado nutricional do paciente. Para crianças menores, deve-se priorizar maior oferta proteica ($\geq 1\text{g/kg}$ de peso), e para adolescentes, pode-se utilizar ($\leq 1\text{g/kg}$ de peso). Normalmente, os índices antropométricos e a prescrição nutricional devem ser reavaliados após um mês da introdução da DC e revistos de três em três meses no primeiro ano de DC.

Tabela 40: Exemplo de seguimento antropométrico na dieta cetogênica

E. M., 3 anos, há seis meses em DC 4:1; síndrome de Doose; valor calórico total: 1.200kcal; oferta proteica: 1g/kg/peso; boa aceitação; refere ausência das crises e cetose estável. Ao longo desse período, apresentou as seguintes medidas antropométricas:
Setembro de 2015 (antes da DC): peso – 15,3kg, estatura – 99,5cm, ZIMC/I – 0,08, ZE/I – 0,56
Dezembro de 2015 (três meses de DC): peso – 15,3kg, estatura – 100,5cm, ZIMC/I – 0,05, ZE/I – 0,40
Março de 2016 (seis meses de DC): peso – 15,5kg, estatura – 101,5cm, ZIMC/I – 0,12; ZE/I – 0,01 (queixa de fome)
Conduta nutricional: aumentar a oferta calórica e proteica devido à redução no ZIMC/I e ZE/I. Nesse caso, o aumento poderia ter sido feito desde dezembro de 2015.

Outros efeitos adversos, como dislipidemias, podem ser minimizados com o uso de óleos vegetais ricos em ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados, como óleo de canola e o azeite de oliva, entretanto, o aumento na concentração de colesterol é inevitável, durante o tratamento com a DC, e o monitoramento deve priorizar a estabilização dessas concentrações após três meses, sem aumento progressivo⁷⁰. Em outras intercorrências, como intolerâncias gastrointestinais e litíase renal, deve-se discutir junto à equipe a possibilidade de reduzir a proporção da dieta cetogênica, pois, conforme o tempo de tratamento, a etiologia ou a síndrome epiléptica, pode ser suavizada sem comprometer o controle das crises e os benefícios já atingidos.

12.3 Implicações no uso de medicações

12.3.1 Conteúdo de carboidrato das medicações

A maioria das medicações utilizadas por crianças são apresentadas em soluções ou suspensões com alto conteúdo de carboidrato. É importante reduzir essa quantidade e prevenir a introdução de medicações com essa característica. Recomenda-se a troca por formulações com menor conteúdo de carboidrato, como os comprimidos. O teor de carboidrato das medicações não prescritas e dos suplementos utilizados deve ser considerado. O objetivo é que o carboidrato da medicação e dos suplementos se mantenha $< 1\text{g/dia}$.

Na tabela 41, encontramos alguns componentes que devem ser considerados na DC. Em relação aos excipientes em Medicina, devemos evitar, principalmente, aqueles com alto índice glicêmico e conteúdo calórico (tabela 42).

Tabela 41: Ingredientes considerados na dieta cetogênica

Ingredientes que devem ser evitados	Ingredientes que podem ser considerados
Açúcares: dextrose, frutose, glucose, lactose, sacarose, açúcar e maltodextrina	Acesulfame de potássio
Amidos: amido de milho pré-gelatinizado e glicolato de sódio	Aspartame
Amidos hidrogenados hidrolisados	Celulose
Maltitol	Carboximetilcelulose
Xilitol	Eritritol
Isomalte	Hidroxietilcelulose
Sorbitol	Celulose microcristalina
Álcool	Estearato de magnésio
Propilenoglicol	Manitol
Glicerina/glicerol	Estévia
Ácido ascórbico	Sacarina

Tabela 42: Comparação de açúcar e açúcar álcool

Ingrediente	Doçura (%)	Índice glicêmico	Kcal/g
Sacarose	100	65	4
Xarope de maltitol	75	52	3
Amido hidrogenado hidrolisado	33	39	2,8
Maltitol	75	35	2,7
Xilitol	100	13	3
Isomalte	55	9	2,1
Sorbitol	60	9	2,5
Lactitol	35	6	2
Manitol	60	0	1,5
Eritritol	70	0	0,2

De forma geral:

- » Comprimidos geralmente contêm menos carboidratos que formulações líquidas;
- » Supositórios podem ser usados, pois os carboidratos não são absorvíveis;
- » Se possível, evitar xaropes, elixires e comprimidos mastigáveis;
- » Preparações livres de açúcar frequentemente contêm sorbitol, que deve ser minimizado, assim como o maltitol;
- » Para tratar a constipação, a lactulose e a sene devem ser evitadas;
- » Evitar soluções endovenosas contendo glicose, exceto em casos de hipoglicemia.

Se for iniciar uma nova medicação, oriente monitorar a cetose e comunicar à equipe qualquer alteração.

12.3.2 Fármacos antiepilépticos, outras medicações e dieta cetogênica

As crianças que iniciam a dieta cetogênica estão em uso de FAE, assim como outras medicações. Quanto à interação farmacodinâmica entre FAE e DC, apesar dos vários anos de uso da dieta, ainda não está esclarecido se existe interação positiva ou negativa, somente poucos relatos da DC na farmacocinética dos FAE.

Segundo um consenso de especialistas de 2009¹², a dieta cetogênica não é afetada de forma negativa em relação a eficácia e a efeito adverso por FAE algum. Posteriormente, o fenobarbital foi relacionado a uma possível contraindicação. Em um estudo retrospectivo, as crianças em uso de fenobarbital e DC combinados apresentaram um controle menor de crises, na comparação com outros FAE. Aquelas que estavam em uso da zonisamida no início do tratamento com a dieta apresentaram um controle melhor das crises.

Quanto ao valproato, devido a reações idiossincrásicas, como a hepatotoxicidade, e pelo fato de ser ácido graxo de cadeia curta, sempre se teve a percepção de que não deveria ser utilizado na dieta cetogênica. Na prática clínica, esse fato não se comprovou e o valproato pode ser empregado de forma segura²¹⁶.

A DC pode causar vômito em algumas crianças, o que potencialmente pode resultar na absorção incompleta dos FAE. Em alguns pacientes, dependendo do momento em que o vômito ocorreu, pode-se orientar uma nova dose da medicação. O alentecimento do esvaziamento gástrico também pode impactar a absorção dos FAE e reduzir o controle das crises epiléticas. Pode-se considerar dividir a dose em um número maior de tomadas para esses pacientes²¹⁶.

Como a ingestão proteica é reduzida na dieta cetogênica, teoricamente, o nível sérico de FAEs que se ligam a proteínas pode mudar. Pode ocorrer um aumento transitório em seus níveis, que tende a se estabilizar. Não foi observada alteração no nível sérico de ácido valproico, lamotrigina, topiramato, clonazepam e fenobarbital após três meses de DC²¹⁶.



Descontinuação da dieta cetogênica

O momento e a forma de descontinuação DC são individualizados, com base na resposta do paciente à dieta. De acordo com o consenso de especialistas, a dieta cetogênica deve ser mantida por três meses e meio, antes de ser considerada sua descontinuação¹². Não existe um consenso sobre a forma ideal de interromper a DC e em quanto tempo isso deve ocorrer. A escolha por descontinuar a dieta deve ser feita de forma conjunta com a equipe: médico, nutricionista e pais/cuidadores. Muitas vezes, os pais/cuidadores são os responsáveis por essa decisão².

13.1 Descontinuação precoce

Os principais motivos de descontinuação precoce são:

- » Ausência de melhora das crises em três meses e meio;
- » O paciente não adere à dieta cetogênica, não gosta do paladar dos alimentos e/ou quer alimentos não permitidos na DC, apesar de tentativas de adequação do menu em um ambiente incentivador;
- » Piora das crises epiléticas nas primeiras semanas da dieta, semelhante ao ocorrido em uso dos FAE;

- » Pais/cuidadores consideram a DC muito difícil, tendo problemas na preparação dos alimentos, com o esquema de refeições e com a quantidade de alimento oferecida;
- » Efeito adverso da dieta cetogênica que deve ser corrigido com a suspensão da dieta (hipercolesterolemia incontrolável, distúrbios eletrolíticos não controláveis, pancreatite, cardiomiopatia, hepatite, sepse etc.).

A DC pode ser descontinuada de forma abrupta somente em casos emergenciais, como na ocorrência de efeitos adversos, em UTIs, em doenças com intercorrentes graves e na piora das crises epiléticas.

Essa descontinuação deve ser individualizada e feita gradualmente, em poucos dias ou semanas. Normalmente, indivíduos que apresentam má aceitação da dieta já retornam ao consultório sem a DC. A proporção da dieta cetogênica deve ser diminuída gradualmente, da 4:1 para 3:1 e, depois, para 2:1, seguida de introdução de carboidratos de baixo índice glicêmico e liberação da DC.

Outros métodos de descontinuação podem ser utilizados:

- » Reduzir a proporção, dobrando a porção de carboidrato na refeição (ex.: frutas e vegetais);
- » Junto com a refeição cetogênica, introduzir pequenas porções (1/2 xícara) de alimentos ricos em carboidratos em cada refeição, como arroz, batata, macarrão e iogurte, e, ao mesmo tempo, reduzir a quantidade de creme de leite pela metade. Manter durante dois ou três dias, até a redução da cetose (traços ou negativa na fita urinária), e voltar à dieta normal.

13.2 Descontinuação após resposta positiva à dieta cetogênica

De acordo com a análise da eficácia, a permanência no tratamento depende da porcentagem de redução das crises epiléticas. Os pacientes que apresentam redução de mais de 50% das crises epiléticas recebem a indicação de permanecer no tratamento por um período de dois a três anos. Esse tempo é baseado no mesmo raciocínio utilizado no tratamento com

FAE²¹⁸. Para algumas crianças que apresentaram uma resposta excepcional à DC desde o início, a dieta pode ser descontinuada antes de dois anos, como aquelas com síndrome de Doose e espasmos infantis, que podem deixar a dieta cetogênica após seis a 12 meses².

Por outro lado, se o paciente obteve um controle de > 90% das crises epiléticas, os efeitos adversos são insignificantes e a possibilidade de recorrência de crises epiléticas é grande, como na esclerose tuberosa e na síndrome de Dravet. Então, a DC pode ser mantida por tempo indeterminado, sendo descritos períodos de uso por seis a 12 anos¹⁹⁵, com controle dos efeitos adversos e sempre avaliando a relação risco-benefício que uma dieta hiperlipídica pode gerar em longo prazo. No uso em longo prazo, 25% dos pacientes cursaram com nefrolitíase, 66% com fraturas devido à redução na densidade mineral óssea (DC em associação ou não com valproato e carbamazepina), 7% apresentaram dislipidemia com colesterol acima de 300mg/dl e 50%, redução na velocidade de crescimento¹⁹⁵.

Para os pacientes com a deficiência do transportador de glicose GLUT-1 e a de piruvato desidrogenase a DC pode ser mantida por toda a vida, com rigoroso controle dos efeitos adversos. Nesses casos, é importante avaliar, ao longo do tempo, a chance de reduzir a proporção da dieta cetogênica para 3:1, 2:1 e 1:1 ou a transição para DMA, melhorando a qualidade nutricional e diminuindo a possibilidade de efeitos adversos.

Ao estabelecer a descontinuação da DC, é importante evitar que seja realizada em períodos que precedam ou sucedam eventos que possam causar impacto emocional positivo ou negativo (ex.: provas escolares, viagem, festa, cirurgia, exames, luto etc.), como também quadros clínicos que induzam o aumento na frequência das crises: tensão pré-menstrual, período menstrual, quadros inflamatórios, febre ou vacinas, por exemplo.

Nas condições em que o paciente tenha atingido a proporção 4:1 da dieta, a suspensão vai consistir em reduzir para a proporção 3:1, até a proporção 2:1 ou 1:1, conforme o protocolo estabelecido no local.

Esse processo deve ocorrer de forma segura, em um período de um a três meses, sendo indispensável a suplementação de sais minerais e vitaminas e o acompanhamento da redução da cetonúria ou cetose sanguínea/capilar nesse período.



Na tabela 43, apresentamos as indicações de descontinuação da dieta do Hospital Johns Hopkins, de Baltimore, Estados Unidos². As alterações podem ser feitas também de forma semanal.

Tabela 43: Descontinuação da dieta cetogênica

Semana	Dieta
Semana 1-2	Reduzir para proporção 3:1
Semana 3-4	Reduzir para proporção 2:1
Semana 5-6	Reduzir para proporção 1:1
Semana 7-8	Iniciar a dieta normal

Após o término da cetose, os alimentos fonte de carboidrato são reintroduzidos paulatinamente até que se atinja a proporção normocalórica que uma dieta convencional fornece: 55%-75% de carboidrato, 10%-15% de proteína e 15%-30% de lipídios. A ingestão de carboidratos refinados, portanto, de alto índice glicêmico, é permitida quando o paciente atingir completa estabilização na dieta, mas em uma dieta saudável, eles devem ser limitados.

É importante ressaltar que o hábito da ingestão regular de frutas e hortaliças adquirido na DC deve ser mantido e incentivado, assim como dar preferência aos cereais integrais e evitar a reintrodução de alimentos industrializados, visando manter um padrão alimentar de boa qualidade nutricional, em termos de macro e micronutrientes.

A descontinuação é sempre um período de ansiedade para os pais/cuidadores e para a criança, principalmente para aqueles que obtiveram um excelente resultado com a dieta cetogênica. Eles se mostram hesitantes em retornar à dieta normal, ao mesmo tempo em que desejam terminar com as restrições impostas pela DC. Um estudo recente sobre a recorrência de crises após a suspensão de FAE mostrou que 30% das crianças apresentam recorrência das crises epiléticas e somente 1% delas controla os episódios novamente com o uso de FAE²¹⁸. Em 2007, foi publicado o primeiro estudo retrospectivo sobre os fatores de riscos

de recorrência das crises epiléticas após a suspensão da dieta²¹⁹. O risco de recorrência observado foi de 20% – um pouco menor que o risco relatado após a suspensão de FAE e um pouco maior que os 10% relatados em crianças após cirurgia de epilepsia²²⁰. Os pacientes que apresentaram risco de recorrência maior foram aqueles com anormalidades epileptiformes no EEG e lesões focais na ressonância magnética de crânio. Nessas situações, pode-se estender o curso do tratamento e avaliar a resposta individual do paciente para retirada futura da DC. Dos pacientes que apresentaram recorrência, em 58% a doença foi controlada outra vez, frequentemente sem a necessidade da DC²¹⁹.

Tradicionalmente, orienta-se a descontinuação lenta da DC pelo risco de exacerbação das crises epiléticas². Em um estudo realizado no Hospital Johns Hopkins²²¹, avaliando retrospectivamente, em um período de dez anos, a forma de descontinuação da dieta cetogênica, observou-se que em um terço dos pacientes a descontinuação foi realizada em menos de uma semana. Em outro terço, em uma a seis semanas e no terço restante, mais tradicionalmente, isto é, em mais de seis semanas. De forma geral e esperada, as crianças que obtiveram um controle melhor das crises e estavam em uso de um número mais baixo de FAE no momento da descontinuação foram as que realizaram esse processo mais devagar. De forma surpreendente, o estudo não mostrou associação entre maior ou menor tempo de descontinuação e a possibilidade de piora das crises epiléticas, sugerindo que o medo da exacerbação das crises pela rápida suspensão não tenha fundamento. Essa observação tem importância prática, pois, muitas vezes, os familiares/cuidadores querem descontinuar mais rapidamente, incluindo alimentos mais palatáveis, para amenizar o estresse do preparo da alimentação, facilitar a vida social e escolar e reduzir os custos da alimentação e a incidência de efeitos adversos relacionados a DC. Os pesquisadores concluem não ser necessário um período longo de descontinuação, que pode ser feita em quatro a seis semanas, de forma confiável e tolerada. Nesse estudo, 14% dos pacientes recorreram tiveram um aumento das crises maior que 25% em duas semanas após a descontinuação, e o único fator preditivo foi uma redução de crises em relação ao período pré-dieta de 50% a 99%.

Nesse grupo, recorreram principalmente aqueles que estavam em uso de um número maior de FAE na época da descontinuação. A maioria dos que recorreram foram capazes de readquirir algum controle das crises epiléticas, com a DC ou com FAE, sendo opções terapêuticas possíveis. A DC não precisa, necessariamente, ser reiniciada.



Capítulo 14

Dieta de Atkins modificada

A dieta de Atkins, também rica em gordura e pobre em carboidrato, levando a cetose, foi criada pelo Dr Robert Atkins, que tornou seu método conhecido em uma série de livros publicados desde 1972. A dieta modificada de Atkins foi originalmente desenhada e investigada no Hospital Johns Hopkins, com sua primeira publicação no ano de 2003^{223,224}. O pressuposto foi de que, um tratamento menos restritivo, com base na dieta orientada pelo Dr. Atkins cujo intuito era a perda de peso e que também restringe carboidratos, poderia originar um estado de cetose similar ao da dieta cetogênica clássica.

A dieta do Dr. Atkins foi modificada em três pontos: 1) a restrição de carboidratos existente na fase de indução da dieta original do Dr. Atkins mantém-se por toda dieta modificada, 2) os alimentos ricos em gorduras são encorajados e 3) o principal objetivo é a redução das crises, não a perda de peso²²⁴.

Recomenda-se a dieta modificada de Atkins preferencialmente para adolescentes e adultos com epilepsia, para aqueles que fizeram a dieta cetogênica clássica e não se adaptaram adequadamente a algumas de suas restrições^{225,226}, pacientes com uma vida mais social que não conseguem a todo tempo pesar os alimentos, indivíduos que respondem bem a menores proporções de lipídeos *versus* carboidratos + proteínas.

A dieta modificada de Atkins consiste em uma dieta com distribuição aproximada de 60-65% de gorduras, 25-35% de proteínas e 5-10% de carboidratos. A relação cetogênica alcançada é de aproximadamente de 0,9:1 ou 1:1.

Inicialmente indica-se uma restrição de carboidratos de 10g por dia em crianças e 15g por dia em adolescentes e adultos²²⁷. Depois do primeiro mês, pode-se aumentar os carboidratos em até 5g/dia, sem aumentar mais de 10% do valor calórico total, com um máximo de 20g/dia²²⁸, esse aumento gradativo será baseado na evolução e tolerância de cada paciente^{224,229}. Esses carboidratos provêm preferencialmente das frutas e verduras, mas podem ser contabilizados de outros alimentos que possuem a quantidade desse macronutriente indicada em sua tabela nutricional.

Assim como dieta cetogênica clássica, esta dieta não precisa restrição de líquidos e pode ser realizada a domicílio, sem necessidade de internação para indução de jejum. No entanto no caso da Modificada de Atkins, as calorias não são restritas e os alimentos não precisam ser pesados, o que confere grande liberdade para família^{224,227}. Além disso, a quantidade de proteínas é livre, permitindo uma melhoria na palatabilidade e na adesão de pacientes adultos e adolescentes por ampliar a variedade dos cardápios e sociabilidade.

Na tabela 44 encontramos uma comparação entre as duas modalidades de dieta.

Tabela 44: Comparação entre a dieta cetogênica clássica e a dieta modificada de Atkins

	Clássica	Modificada de Atkins
Caloria	Calculada	Sem restrição
Líquidos	Sem restrição	Sem restrição
Gorduras	90%	60-70%
Proteínas	Aprox. 1g/kg/dia	Sem restrição
Carboidratos	3%	5-10%
Dieta calculada matematicamente	Sim	Não
Refeição pesada com balança	Sim	Não
Benefícios demonstrados com múltiplos estudos	Sim	Sim, recentemente

Fonte: Tabela adaptada do Consenso Nacional de dieta Atkins modificada, 2016²²⁹

Na deficiência de GLUT-1 (Doença de DeVivo) e na deficiência de piruvato-desidrogenase, a dieta cetogênica deve ser orientada por toda a vida do paciente. Assim, a manutenção da dieta por um longo período de tempo pode ser melhorada com a oferta da dieta modificada de Atkins após a dieta clássica ser instaurada. Os controles clínicos durante esse primeiro período de transição de dieta devem ser monitorados de perto pela equipe multiprofissional.

A dieta modificada de Atkins não é indicada em situações onde há a necessidade de rápida melhoria do estado convulsivo, especialmente quando isso pode influenciar no resultado final, como pode ser exemplificado nas encefalopatias epiléticas ou no estado de mal epilético²³¹. Portanto, se propõe a indicar a dieta modificada de Atkins naqueles pacientes que não requerem um controle rápido das crises ou com epilepsia na fase crônica²³¹. Também é contraindicada em lactentes, pacientes que se alimentam por gastrostomia e pacientes desnutridos^{228,231}.

Esta modalidade da dieta cetogênica também pode ser uma alternativa para pacientes que tem má adesão à dieta cetogênica clássica, onde a criança não tolera os alimentos calculados na cetogênica clássica mesmo após várias tentativas de adaptações culinárias.

14.1 Iniciando a dieta modificada de Atkins

A dieta modificada de Atkins deve ser planejada nos mesmos moldes da dieta clássica: anamnese nutricional (preferências, aversões alimentares, horário das refeições, etc), antropometria (peso, estatura, índice de massa corporal), coleta de exames específicos para acompanhamento clínico e, troca de medicamentos contendo carboidrato para aqueles que não o contém.

Na consulta, o nutricionista irá elaborar uma dieta individualizada. Deverá calcular as necessidades calóricas do paciente, e indicar um modelo de dieta com valor calórico semelhante, evitando assim oscilações de peso. Deverá explicar detalhadamente como encontrar a quantidade de carboidrato dos alimentos em tabelas e nos rótulos. Será entregue uma lista de alimentos com suas respectivas quantidades de carboidratos por medida

caseira, gramagem ou porção (Tabela de contagem de carboidratos da Sociedade Brasileira de Diabetes). É recomendável oferecer nesse primeiro momento mais que um exemplo de cardápio diário, já que nessa dieta, há uma variedade e liberdade maior em compor a alimentação do dia. Oferecer múltiplas opções de refeições podem auxiliar o paciente a compor uma alimentação mais equilibrada.

É importante ressaltar que a quantidade de carboidratos total do dia deve ser distribuída nas diversas refeições, não é indicado ingerir o total de carboidratos do dia numa única refeição.

Pode haver maior número de refeições ao dia, normalmente se dividem entre 4 a 6 refeições ao dia, com horários regulares e respeitando o aporte de gorduras obrigatório seja ingerido em todas as refeições e a quantidade de carboidratos não supere o calculado e não seja ofertada em uma única refeição.

A ingestão de proteínas (carnes, embutidos, ovos, queijos, gelatinas dietéticas) são livres, ampliando a variedade de menus. As porções de gorduras e carboidratos não são pesados, mas são mensuradas a partir de medidas caseiras (unidades, colheres, copos, etc.)

A ingestão e líquidos é estimulada, sendo os líquidos permitidos: água, chás e sucos ou qualquer outra bebida “zero caloria” ou que contenham em sua informação nutricional zero quantidade de açúcares. As infusões de erva mate, outros tipos de chás ou café também são permitidos. Os sucos naturais de limão e maracujá bem diluídos são liberados.

A contagem de carboidratos é baseada no preconizado pela tabela de contagem de carboidratos da Sociedade Brasileira de Diabetes, sendo a mais completa e contempla nossos alimentos regionais. Rótulos de produtos industrializados também podem ser considerados, mas deve ser orientado a ler com cuidado a porção informada e realizar o cálculo da quantidade permitida do alimento.

O registro em caderno também deve ser realizado, assim como na dieta cetogênica clássica, mas neste caso aconselha-se anotar os alimentos consumidos e as quantidades de carboidratos de cada item, para conferência pelo nutricionista. A medição da cetonúria e a orientação de suplementos de vitaminas e minerais também deve ser realizada, da mesma forma que já

descrito para a dieta cetogênica clássica. As anotações no caderno ficariam com os seguintes itens: alimento, quantidade, carboidratos, cetose, crises.

No quadro 1 encontramos uma orientação geral sobre os alimentos permitidos sem restrição.

Quadro 1: Alimentos permitidos sem restrição de quantidade e divididos em grupos

Grupo das carnes e ovos

- » Carne bovina;
- » Aves em geral (frango, peru, chester, etc.);
- » Todos os tipos de peixe (salmão, atum, bacalhau, sardinha, cação, etc.);
- » Frutos do mar (camarão, mexilhão, lagosta, etc.);
- » Enlatados: atum e sardinha em óleo;
- » Todos as carnes de porco (costela, lombo, pernil, bisteca, etc.);
- » Miúdos (fígado, coração, etc.);
- » Embutidos: linguiça, salsicha, presunto, peito de peru, mortadela (sempre conferir o rótulo em relação aos carboidratos/açúcares);
- » Ovos no geral (galinha, codorna, pata, etc.).

Grupo das gorduras

- » Toucinho fresco/torresmo;
- » Margarina, manteiga, creme vegetal, manteiga ghee;
- » Azeite de oliva;
- » Óleos vegetais (milho, soja, linhaça, abacate, etc.);
- » TCM (triglicerídeos de cadeia média), óleo de coco;
- » Maionese;
- » Creme de leite fresco/nata;
- » Oleaginosas (nozes, castanhas, amêndoas, macadâmia, etc.);
- » Sementes (girassol, gergelim, etc.).

Grupo das bebidas

- » Suco de limão ou maracujá bem diluído, com adoçante;
- » Refrigerante *diet*, zero ou *light*;
- » Suco Clight® (zero carboidrato e zero açúcar);
- » Chá de ervas naturais e todos os de sachê;
- » Café infusão.

Grupo das sobremesas

- » Gelatina em pó sem sabor;
- » Gelatina em pó *diet* (sempre conferir o rótulo em relação aos carboidratos/açúcares).

Queijos

» A maior parte dos queijos são liberados na dieta, porém, deve-se observar a informação nutricional contida no rótulo do alimento para verificar a presença de carboidrato.

Observação:

» Sempre ler o rótulo dos alimentos industrializados para garantir que eles não contenham carboidrato (zero carboidrato, zero açúcar). Caso conttenham, descontar a quantidade do carboidrato total calculado no dia.

Os embutidos, refrigerantes zero são permitidos na dieta, mas não devem ser encorajados principalmente no público infantil por apresentar grande quantidade de sódio, corantes e conservantes.

Na dieta modificada de Atkins, bem como em todos os tipos de dieta cetogênica, devem ser encorajados o consumo de gorduras poli-insaturadas e mono-insaturadas em detrimento das gorduras saturadas e trans. Assim, gorduras provenientes do azeite, óleos vegetais, abacate, nozes, sementes, peixes gordos devem ser estimulados.

Na tabela 45 encontramos um exemplo de esquema alimentar.

Tabela 45: Exemplo de esquema alimentar
(15 gramas de carboidrato/dia)

Refeição	Alimento	Quantidade	Carbo
Café da manhã	» Chá de camomila (infusão) sem açúcar ou com adoçante	» 1 xícara de chá	0
	» Omelete com queijo muçarela e alho porró (frita com óleo)	» 1 unidade (1 ovo)	0
	» Gelatina <i>diet</i> com	» 1 pote	0
	» pedacinhos de uva	» 3 unidades	3
Almoço	» Salmão grelhado com crosta de castanhas	» 1 filé (120g)	0
	» Brócolis refogado ao alho e óleo	» ½ xícara de chá	0
	» Salada de acelga e pepino com molho de maionese (maionese, cebola e salsinha)	» 1 xícara de chá (1 colher de sopa de maionese)	0
	» Suco de maracujá bem diluído com adoçante	» 1 copo (250ml)	
	» Morangos com creme de leite	» 5 unidades médias	5

Continuação

Refeição	Alimento	Quantidade	Carbo
Lanche da tarde	» Café (infusão)	» 1 xícara de café	0
	» Rolinho de peito de peru	» 2 fatias	0
	» Mix de oleaginosas (macadâmia, castanha do Pará e amêndoas)	» ½ xícara de chá	0
Jantar	» Filé de frango gratinado ao molho de creme de leite e parmesão ralado	» 1 filé (120g) e 1 ½ colher de sopa de creme de leite)	0
	» Arroz integral	» 1 colher de sopa	5
	» Cenoura cozida	» 1 colher de sopa	2
	» Salada de agrião temperado com sal e azeite	» 1 xícara de chá	0
	» Mate gelado (infusão) sem açúcar ou com adoçante	» 1 copo (250ml)	0
	TOTAL DO DIA		15

*CHO = carboidrato
*Calorias totais deste cardápio: aproximadamente 1500 kcal, 10% de carboidrato, 62% de gordura e 28% de proteína.
*Quantidade de carboidratos da tabela de contagem de carboidratos da Sociedade Brasileira de Diabetes.
- Em negrito os alimentos que são ricos em gorduras (presentes em todas as refeições).

Alguns alimentos como as oleaginosas (amêndoas, castanhas, macadâmia) apresentam carboidratos na tabela de contagem de carboidratos, porém contém uma quantidade significativa de gorduras, que na prática anulariam o efeito do carboidrato e não alteram a cetose, por isso não são considerados no cálculo.

As hortaliças que constam zero carboidrato na tabela de contagem de carboidratos da Sociedade Brasileira de Diabetes podem ser ingeridas até uma xícara de vegetais crus ou ½ xícara de vegetais cozidos.

Na tabela 46 encontramos exemplos de hortaliças com a quantidade de carboidrato por porção.

Tabela 46: Exemplo de algumas hortaliças com medida caseira, gramagem e quantidade de carboidrato por porção

	Medida usual	Gramas	CHO
Abóbora moranga (picada)	1 colher de sopa cheia	36	1
Abobrinha italiana cozida (picada)	1 colher de sopa cheia	20	1
Acelga (picada)	1 colher de sopa cheia	6	0
Agrião (picado)	1 colher de sopa cheia	7	0
Alcachofra	pedaço médio	20	1
Alface	folha média	10	1
Aspargo em conserva	1 unidade média	7	0
Azeitona preta	1 unidade média	3	0
Azeitona verde	1 unidade média	4	0
Berinjela cozida	1 colher de sopa cheia	25	2
Brócolis cozido	1 colher de sopa cheia	10	0
Cebola (picada)	1 colher de sopa cheia	10	1
Cenoura cozida	1 colher de sopa cheia	25	2
Cenoura crua	1 colher de sopa cheia	12	1
Chuchu	1 colher de sopa cheia	20	2
Couve manteiga crua	1 colher de sopa cheia	25	4
Couve-flor cozida	1 ramo médio	60	4
Espinafre refogado	1 colher de sopa cheia	25	2
Espinafre cru	1 colher de sopa cheia	20	0
Nabo ralado	1 colher de sopa cheia	18	1
Palmito em conserva	1 colher de sopa cheia	15	1
Pepino cru	1 fatia pequena	3	0
Pimentão	1 colher de sopa cheia	13	1
Quiabo cozido	1 colher de sopa cheia	40	3
Repolho cru	1 colher de sopa cheia	10	0
Repolho cozido	1 colher de sopa cheia	10	0
Tomate	1 fatia média	20	1
Vagem cozida	1 colher de sopa cheia	20	2

Fonte: Adaptado da Tabela de Contagem de Carboidratos da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2016²³²
*CHO: carboidrato
A tabela completa com os demais alimentos e suas respectivas quantidades de carboidrato por porção pode ser encontrada em: <<http://www.diabetes.org.br/publico/images/manual-de-contagem-de-carboidrato2016.pdf>>.

Nos quadros 2 e 3 encontramos orientações gerais e dicas de preparações para a dieta modificada de Atkins.

Quadro 2: Orientações gerais para a dieta modificada de Atkins

- 1) Respeite o limite de carboidratos estipulados no dia e não consuma todo o carboidrato permitido em uma única refeição.
- 2) Utilize os alimentos liberados como base das refeições.
- 3) Inclua sempre os alimentos fontes de gorduras nas refeições.
- 4) Pode-se usar todos os temperos naturais, como: alho, cebola, louro, cheiro-verde, hortelã, orégano, manjerição e outros. Caso utilize a cebola em maior quantidade (como guarnição) contar o carboidrato.
- 5) Pode-se usar essência de baunilha ou de frutas com adoçante no creme de leite.
- 6) Pode-se usar adoçantes artificiais sem lactose, sem frutose, sem sorbitol.
- 7) Com os alimentos escolhidos pode-se preparar: sopas, frituras, saladas, cozidos ou assados.
- 8) Ofereça todas as refeições nos horários estabelecidos.

Quadro 3: Dicas de preparações

- 1) Utilize sal, vinagre e azeite para temperar as saladas.
- 2) Doure o toucinho fresco (alimento liberado) e acrescente nos legumes/verduras ou com peixes, carnes e frango.
- 3) Pode-se preparar molho consistente com maionese, suco de limão e cebola ralada e acrescentar sobre a carne bovina ou frango para gratinar no forno.
- 4) Pode-se acrescentar maionese nas saladas. Exemplo: repolho e cenoura ralada com maionese.
- 5) Gelatina diet pode ser utilizada como sobremesa. Gelatina incolor pode ser utilizada para dar consistência.
- 6) Pode-se preparar purês com os alimentos do grupo das hortaliças acrescentando manteiga para dar a consistência.
- 7) Pode-se preparar patês de atum, sardinha (enlatados) ou outros produtos proteicos com creme de leite ou maionese e azeitonas.

É interessante fornecer ao paciente receitas culinárias para aumentar a adesão à dieta modificada de Atkins por períodos longos.

Capítulo 15

Dieta cetogênica em crianças menores de 2 anos

Durante muito tempo, a dieta cetogênica não foi recomendada para uso em crianças menores de 2 anos, por se tratar de uma população vulnerável com requisitos nutricionais específicos, em um período crucial do desenvolvimento. Atualmente, sabemos que a DC é altamente eficaz e bem tolerada em crianças dessa faixa etária com epilepsia²³³, e o controle das crises epiléticas pode ser alcançado e mantido nesse grupo de pacientes.

Se você já leu este livro até aqui, provavelmente já recebeu muitas informações sobre a dieta nessa faixa etária. Para facilitar o manejo nesse público, este capítulo se propõe a descrever as diretrizes recomendadas no *guideline* publicado em 2016 por um consenso de dez especialistas de vários serviços internacionais de dieta cetogênica, baseado nas melhores evidências e nas opiniões dos estudiosos¹³⁹.

Essas diretrizes representam o primeiro esforço internacional para identificar pontos em comum no uso clínico da DC em menores de 2 anos. Todos os membros do projeto e do grupo de revisão concordaram na maioria dos temas. As áreas de maiores discussões foram a escolha da proporção inicial da DC, como iniciar a dieta e como elaborar sua composição nutricional para atingir a cetose adequada, respeitando os requisitos específicos da criança menor de 2 anos. As *Recommended Daily Allowances* (RDA) referidas são as dos países que participaram na elaboração desse consenso: Alemanha, Áustria, Estados Unidos, França, Holanda e Reino Unido.

A elaboração dessas recomendações para uso em menores de 2 anos incentiva a implementação segura e efetiva da dieta cetogênica nesse grupo vulnerável de pacientes.

15.1 Indicações e contraindicações nessa faixa etária

Atualmente, a DC é adotada em crianças com síndromes epiléticas refratárias, como os espasmos infantis que não responderam aos fármacos de primeira linha, síndrome de Ohtahara, epilepsia com crises focais migratórias e epilepsia focal refratária, enquanto aguardam a cirurgia. Da mesma forma, na deficiência do transportador de glicose GLUT-1 e na deficiência do complexo piruvato desidrogenase, a dieta cetogênica é o tratamento de escolha.

Tabela 47: Indicações e contraindicações da dieta cetogênica em menores de 2 anos

Indicações
Epilepsia: Epilepsia Farmacorresistente após uso de dois FAE; Síndrome de West; Síndrome de Ohtahara; Epilepsia focal, enquanto aguarda cirurgia.
Doença metabólica: Deficiência de GLUT-1 Deficiência de piruvato desidrogenase Doença mitocondrial
Contraindicações
Absolutas: Defeitos da oxidação dos ácidos graxos (VLCAD, LCHAD, MCAD, OCTN2, CPT1, CPT2); Deficiência de piruvato carboxilase e outros defeitos da gliconeogênese (deficiência de frutose-1,6-difosfatase); Doenças do acúmulo de glicogênio (exceto tipo 2); Defeitos de cetólise; Defeitos da cetogênese; Porfirias; Síndrome do QT longo e outras doenças cardíacas; Insuficiências hepática, renal e pancreática; Hiperinsulinismo.
Relativas: Incapacidade de manter nutrição adequada; Indicação de cirurgia; Má aderência dos pais e/ou cuidadores ao tratamento; Atraso de crescimento; Refluxo gastrointestinal severo; Hipercolesterolemia familiar.

15.2 Preparando para o tratamento

A DC requer um alto grau de dedicação e atenção dos profissionais e familiares. É importante o trabalho conjunto de uma equipe multiprofissional com neurologista infantil/pediatra, nutricionista, enfermeira e, se possível, a colaboração de um farmacêutico, pois é necessário avaliar as condições clínicas, nutricionais e bioquímicas da criança.

Antes de iniciar o tratamento, os exames laboratoriais, sangue e urina, são altamente recomendados. Tais exames estão comentados no capítulo de exames laboratoriais e na tabela 51 deste livro.

15.3 Qual dieta escolher e como iniciar

A DC clássica na proporção 3:1 é a mais frequentemente utilizada nessa faixa etária, para alcançar melhor as necessidades proteicas. Vários estudos mostram que as proporções 2,5:1 e 4:1 podem ser utilizadas, com adequado controle da tolerância, da cetose e de efeitos adversos.

O consenso recomenda que as crianças menores de 12 meses sejam internadas em um hospital para o começo da DC, sem a realização de jejum, com início gradual e individualizado da DC. A maioria dos centros começa na proporção 1:1, com o total de calorias diárias, aumentando diariamente a proporção até 3:1, com base na tolerância.

A DC pode ser ajustada para uma proporção menor (2,5:1 ou 2:1) ou maior (3,5:1 ou 4:1) com base no nível de cetose e tolerância. Uma fórmula cetogênica com relação 3:1 pode ser usada pura ou combinada com leite materno. O cálculo cuidadoso para verificar se as necessidades individuais são alcançadas é altamente recomendado, especialmente quando a proporção 4:1 é aplicada.

Calorias

As necessidades calóricas de bebês com epilepsia podem variar muito. Não há consenso na literatura sobre como calcular a necessidade calórica em lactentes menores de 6 meses de idade. Muitas vezes, é utilizada uma porcentagem (75% e 100%) da necessidade calórica recomendada (RDA) ou um cálculo individual é feito com base na história alimentar da criança.

A necessidade calórica total depende da atividade física, que pode ser influenciada por crises epiléticas, o FAE utilizado e, possivelmente, o grau de espasticidade ou frequência do espasmo muscular durante as crises epiléticas. As RDAs são recomendações para grupos de crianças saudáveis, sendo, então, menos adequadas para o indivíduo com epilepsia, mas ainda são as únicas recomendações validadas disponíveis (tabela 48).

Tabela 48: Necessidade calórica para crianças de acordo com a RDA^a

Idade/meses	Peso/kg	Kcal/Kg/dia
1-3	3,8-5,9	100-95
4-6	6-7,9	95-85
7-12	8-10	85-80

^aRDA de Alemanha, Áustria, Estados Unidos, França, Holanda e Reino Unido

Recomendações do consenso: para os bebês, a necessidade calórica deve basear-se no registro alimentar diário, em comparação com a RDA para idade, sexo e crescimento recente.

Se houver um declínio recente na curva de crescimento ou a falta de crescimento, é necessária uma quantidade adicional de calorias. O uso das relações peso ideal/idade ou peso/altura é algo que deve ser considerado para garantir a recuperação do crescimento. Se os bebês ganharam uma grande quantidade de peso (por exemplo, após o uso de hormônio adrenocorticotrófico – ACTH), é importante determinar o peso/idade ou o peso/altura mais apropriados para um cálculo adequado da dieta.

O consumo de energia deve ser ajustado com frequência (às vezes, semanalmente), com base na avaliação da curva de crescimento e de mudanças no nível de atividade e/ou doença.

Gordura

A DC clássica é baseada em triglicerídeos de cadeia longa (TCL) e elaborada em diferentes proporções. A maioria dos bebês usa a dieta

cetogênica clássica na proporção de 3:1. Com base na tolerância individual e/ou no nível de cetose, pode ser utilizada uma proporção diferente (2:1 e 4:1).

O uso de triglicerídeos de cadeia média (TCM) em lactentes é limitado. Em crianças mais velhas, é possível adotar uma emulsão com TCM 50%, adicionada a um produto lácteo (com baixo teor de gordura – 50%) ou uma pequena quantidade de emulsão com 20% de TCM. A quantidade desses triglicerídeos é adaptada com base no nível de cetose e tolerância. Normalmente, o bebê vai tolerar uma quantidade de TCM que represente 10% a 25% da necessidade calórica diária.

Proteína

As necessidades proteicas de bebês com epilepsia são as mesmas de crianças saudáveis. Muitas vezes, para 10% da necessidade calórica combinada de proteína e carboidratos, assume-se que é recomendado 1g de proteína/kg de peso corporal; outras vezes, relata-se a ingestão de proteína de 5% a 7% da necessidade calórica diária ou faz-se referência às RDAs.

Com a dieta clássica, o alcance de uma ingestão proteica adequada na proporção é feito à custa da quantidade permitida de carboidratos. Portanto, para a criança com atraso de desenvolvimento psicomotor, com uma real chance de atraso de crescimento, a proporção de 3:1 é geralmente escolhida.

Recomendações do consenso: para lactentes, a ingestão de proteínas com base na RDA é aconselhada (tabela 49). Se houver um declínio recente na curva de crescimento ou a falta de crescimento, é importante uma ingestão adequada de proteína. Deve-se considerar a relação peso ideal/idade ou peso/altura para garantir o crescimento de recuperação.

Se o bebê ganhou uma grande quantidade de peso, é importante determinar o peso/idade ou peso/altura mais apropriados para o cálculo adequado da dieta. O objetivo é alcançar a quantidade ideal de proteína e verificar se a quantidade de proteína está acima da recomendação mínima da World Health Organization (WHO). A dieta deve ser ajustada com frequência (às vezes, semanalmente), com base no ganho de peso.

Tabela 49: Recomendação de ingesta proteica diária para crianças em dieta cetogênica baseada na RDA ou WHO/FAO

Idade/meses	Peso/kg (usar peso ideal/idade)	Proteína g/kg/dia durante DC ^a	Proteína g/kg/dia WHO/FAO
1-3	3,8-5,9	2-1,6	1,77 - 1,36 ^b
4-6	6-7,9	1,5-1,3	1,24-1,12 ^b
7-12	8-10	1,2-1,1	1,12-0,86 ^c

^aRDA de Alemanha, Áustria, Estados Unidos, França, Holanda e Reino Unido

^bWHO 2001: nível de segurança para crescimento + 1,96 SD

^cFAO, 2013

Carboidratos

A quantidade permitida de carboidratos resulta do cálculo das necessidades calórica e proteica e do estabelecimento da quantidade necessária de gordura.

O total permitido de carboidratos é dividido ao longo do dia para prevenir efeitos adversos, como hipoglicemia ou cetose excessiva. Os edulcorantes artificiais devem ser evitados por lactentes.

A introdução de alimentos sólidos, quando na idade e desenvolvimento apropriados, permite o aumento da quantidade de fibras, uma vez que a constipação é um efeito adverso frequente da DC. A possível presença de carboidratos reabsorvíveis em medicamentos e suprimentos não deve ser negligenciada.

Recomendações: o médico assistente deve consultar o farmacêutico para obter medicação adequada (alternativa) sem açúcar.

Líquidos

No passado, a dieta cetogênica era realizada com restrição de líquidos. Acreditava-se que uma leve desidratação era importante para uma eficácia melhor da dieta. Essas teorias não se comprovaram nos estudos e não foi encontrado qualquer mecanismo demonstrando que a hidratação excessiva teria algum efeito negativo nas crises epiléticas.

Recomendações: a restrição de líquidos pode propiciar o desenvolvimento de cálculos renais, sendo necessária uma hidratação adequada. Recomenda-se uma ingestão

de líquidos ao longo do dia apropriada para idade e peso, com base na RDA. A ingesta deve ser individualmente calculada e ajustada frequentemente, com base no ganho de peso e em exames bioquímicos (por exemplo: índice de cálcio – creatinina na urina), como se vê na tabela 50.

Tabela 50: Recomendação de ingesta de líquidos baseada na RDA^a

Idade/meses	Peso/kg	ml/kg/dia
1-3	3,8-5,9	150 - 140
4-6	6-7,9	120 - 110
7-12	8-10	100-90

^aRDA de Alemanha, Áustria, Estados Unidos, França, Holanda e Reino Unido

Vitaminas e minerais

A dieta cetogênica clássica é pobre em micronutrientes. A possível presença de carboidratos absorvíveis/reabsorvíveis nos suplementos vitamínicos/minerais não deve ser ignorada. Alguns FAE têm interações com certas vitaminas e minerais, influenciando, por exemplo, a absorção de ácido fólico e o metabolismo do cálcio e vitamina D.

Recomendações: com a suplementação adequada, a ingestão de micronutrientes deve ser calculada individualmente, correspondendo às recomendações para idade e peso. Na transição de uma dieta com fórmula cetogênica para a dieta caseira, a ingestão de micronutrientes deve ser avaliada e a suplementação iniciada conforme necessário (por exemplo, quando a ingestão de fórmula corresponde a menos de 80% do valor energético).

15.4 Tratamento

Avaliação pré-dieta cetogênica

Antes do início da DC, exames laboratoriais e de urina devem ser realizados para afastar as contraindicações ou deficiências pré-existentes (tabela 51).

Tabela 51: Exames pré-dieta sugeridos

Essenciais
Hemograma
Sódio, potássio
Ureia, creatinina
Bicarbonato e albumina
Perfil hepático
Cálcio, fósforo, magnésio
Glicose
Vitamina D
Perfil lipídico
Perfil de acilcarnitina
Urina: relação cálcio-creatinina, hematúria, ácidos orgânicos
Recomendados
Vitaminas A, B12, E
Zinco, selênio, cobre
Ácido fólico, ferritina

Controle durante o início da dieta cetogênica

No início da dieta, recomenda-se verificar diariamente a aceitação e a tolerância, ou seja, distúrbios gastrointestinais, vômitos etc.

Durante a DC, a criança pode continuar com a alimentação por mamadeira. Na prática diária, a maioria dos bebês com epilepsia grave têm dificuldades de alimentação e podem necessitar de sonda nasogástrica no início da dieta cetogênica.

É possível continuar usando uma quantidade limitada de leite materno ordenhado, combinado/misturado com a fórmula cetogênica 3:1. Se não houver leite materno ordenhado, uma quantidade limitada de fórmula infantil padrão pode ser usada para combinar/misturar com a fórmula cetogênica. A dieta pode ser administrada por mamadeira ou via enteral.

Em alguns casos, a amamentação ao peito pode ser possível após a administração de uma quantidade controlada de fórmula cetogênica, que vai depender do controle das crises e do nível de cetose. Nessa situação, recomenda-se o uso de fórmula cetogênica 3:1. Em alguns desses casos, a fórmula cetogênica 4:1 pode ser necessária, mas somente após um cálculo cuidadoso e monitoramento. Em algumas situações (lactentes muito

pequenos), a amamentação sob demanda pode ser possível, mas depende muito da frequência de crises e do nível de cetose.

Glicose

Pode ocorrer hipoglicemia durante o início da dieta, embora seja incomum na ausência de uma doença metabólica. Inicialmente, a glicemia deve ser verificada duas vezes por dia (ou mais, com base em sintomas hipoglicêmicos) e essa frequência deve ser ajustada com base na tolerância. A hipoglicemia é definida como níveis de glicose abaixo de 40mg/dl e deve ser tratada imediatamente com 2g a 4g de carboidratos. Lactentes com glicemia acima de 40mg/dl, mas com sintomas de hipoglicemia também devem ser tratados da mesma forma. A glicemia deve ser verificada após 15 e 20 minutos e, se não melhorar, o tratamento deve ser repetido.

Cetonas

O nível de corpos cetônicos no sangue vai aumentar. O monitoramento garante a obtenção de um nível terapêutico, sem sintomas de cetose excessiva. Os corpos cetônicos podem ser medidos no sangue ou na urina. A medida no sangue é recomendada durante o início da DC por ser mais precisa e não afetada pela diluição da urina ou quaisquer possíveis alterações na homeostase dos líquidos possíveis de ocorrer em lactentes muito jovens. As cetonas no sangue devem ser verificadas duas vezes ao dia. A hipercetose é definida como acima de 5mmol/l no sangue e deve ser tratada com 2g a 4g de carboidratos. O indicado é recheckar após 15 e 20 minutos e, se não melhorar, repetir o tratamento.

Alterações gastrointestinais

As alterações gastrointestinais, como vômitos, náuseas, diarreia e desconforto abdominal, são efeitos colaterais comuns da dieta cetogênica, porém, geralmente, podem ser avaliadas pela manipulação da dieta e a modificação do plano inicial de introdução.

Existe o risco de as crianças com refluxo gastroesofágico preexistente terem sintomas exacerbados pela grande quantidade de gordura e o esvaziamento gástrico tardio. O uso de medicação antirrefluxo ajuda a aliviar os sintomas.

A constipação é a mais comum das complicações relatadas e pode estar presente antes do início da dieta. Mesmo que alterações na DC minimizem o problema, muitas crianças precisam de tratamento adicional com

medicação. Quando a quantidade de gordura é aumentada gradualmente, o risco de efeitos adversos é limitado.

15.5 Seguimento e efeitos adversos

Glicose/cetonas

Existe risco de hipoglicemia, acidose, desidratação e altos níveis de cetonas no início da dieta cetogênica, com risco aumentado de hipercetose e acidose metabólica, quando em uso concomitante dos inibidores de anidrase carbônica (topiramato ou zonisamida).

Alterações gastrointestinais

Vômitos, náuseas, diarreia e desconforto abdominal são efeitos colaterais comuns da DC, mas, geralmente, podem ser aliviados com a manipulação da dieta.

Crescimento

Há evidências de que crianças na DC têm o crescimento comprometido, especialmente as menores. Embora o atraso no crescimento possa ser um problema em crianças na dieta cetogênica clássica e com TCM – e de este último proporcionar uma ingestão de proteína significativamente maior –, foi sugerida uma proporção de proteína para oferta calórica de, pelo menos, 1,5g de proteína/100kcal para ajudar a prevenir o atraso do crescimento.

Deficiências nutricionais

As crianças com epilepsia fármaco-resistente podem apresentar deficiência de vitamina D antes mesmo de iniciar a dieta e, embora os níveis possam ser normalizados com suplementação, foi descrita uma redução no conteúdo de minerais nos ossos do corpo e da coluna durante a DC, apesar da redução de FAE.

Foi mencionada deficiência de selênio em crianças tratadas com dieta cetogênica, que pode levar a insuficiência miocárdica. A hipomagnesemia também foi relatada e pode ser um problema, especialmente para crianças em DC clássica, apesar da suplementação com micronutrientes.

A deficiência de vitamina C foi relatada em uma criança submetida à dieta, porém os níveis de vitaminas lipossolúveis, A e E podem ser aumentados

em consequência de uma alta ingestão de gordura. Uma redução dos níveis de carnitina em crianças e adultos jovens durante os primeiros meses de DC foi descrita, requerendo suplementação, em alguns casos, embora os níveis tendam a se normalizar durante o tratamento com a dieta cetogênica.

Alterações cardiovasculares

Os níveis plasmáticos de lipídios frequentemente são elevados pela DC, e um aumento significativo nas lipoproteínas apo-B foi relatado em crianças após seis meses da dieta. Embora haja evidências de uma normalização do quadro com a persistência no tratamento, isso gera preocupação com os efeitos adversos em longo prazo sobre a função vascular. Estudos sugerem que, embora a rigidez arterial possa aumentar inicialmente, as alterações na função arterial observadas no primeiro ano do tratamento com a dieta cetogênica não são significativas após 24 meses e parecem ser reversíveis.

Cálculo renal

O risco de cálculo renal pela DC em lactentes é maior, quando comparados às crianças mais velhas. A presença de hipercalcúria também aumenta o risco de desenvolvimento de cálculos renais. Cálculos de ácido úrico, oxalato de cálcio e fosfato de cálcio ou mistos foram relatados em até 7% das crianças submetidas à dieta. O risco é maior com o tratamento em longo prazo e o uso concomitante de inibidores de anidrase carbônica. O uso do citrato de potássio, que teoricamente alcaliniza a urina e solubiliza o cálcio urinário, pode prevenir cálculos renais, principalmente nos pacientes de risco maior.

Outros efeitos colaterais

Outros efeitos secundários relatados e raros são: aumento do risco de infecção, elevação do ácido úrico sérico, fraturas, pancreatite, pneumonia por aspiração lipídica e anormalidades cardíacas.

Efeitos adversos da dieta cetogênica relatados em lactentes

Os efeitos adversos mais frequentemente observados em lactentes foram distúrbios gastrointestinais, especialmente constipação e refluxo, alteração dos níveis de colesterol, cálculos renais e acidose. A maioria dos efeitos colaterais foram transitórios e puderam ser controlados sem a retirada da DC, mantendo um alto nível de monitoramento, conforme recomendado na tabela 52.

Ajuste fino

Quando a cetose não atinge o nível adequado (2mmol a 5mmol/l no sangue) dentro de duas semanas após o início da dieta, é importante ajustar a proporção da dieta, para otimizar o efeito. Também devemos excluir o uso de medicação, incluindo solução endovenosa, que pode conter quantidades significativas de glicose ou outros carboidratos.

Alimentos sólidos devem ser introduzidos entre 4 e 6 meses de idade, para estimular a atividade motora oral e evitar a aversão alimentar.

Pode-se utilizar a fórmula cetogênica mesclada com alimentos sólidos, mantendo a dieta cetogênica clássica. As receitas podem ser calculadas com base na proporção da dieta original (3:1). Com a idade de 9 a 12 meses, quando mais alimentos com carboidratos são introduzidos (como pão e batatas), uma versão da DC mais liberal com uma baixa dose de TCM é possível e bem tolerada. O TCM pode ser misturado com um produto lácteo (com baixo teor de gordura) e aumentado gradualmente.

A DC com TCM completa (50% a 60% de energia do TCM) permite uma quantidade generosa de proteínas e carboidratos, mas não é recomendada por ser mal tolerada na infância.

Tabela 52: Monitoramento clínico no seguimento

Avaliar eficácia: diário de crises, revisar medicação	A cada visita
Avaliar a tolerância e efeitos adversos: função intestinal, sono, comportamento, apetite	A cada visita
Peso, altura e perímetro cefálico	A cada visita
Exame de sangue e urina	Ver tabela 53. Se necessário, deve ser repetido com mais frequência
Ultrassom renal	Após 12 meses em DC ou antes, se houver indicação clínica, como hematúria ou irritabilidade
EEG	Quando clinicamente indicado
ECG	No início e se clinicamente indicado
Densitometria por dupla emissão de raios X (DEXA)	Não é recomendada de rotina, pela falta de parâmetros nessa faixa etária

Tabela 53: Monitoramento bioquímico no seguimento

Indicações	Frequência de monitorização
Epilepsia:	
Hemograma	Seis semanas, três meses, seis meses e a cada seis meses
Sódio, potássio, ureia, creatinina, bicarbonato e albumina	Seis semanas, três meses, seis meses e a cada seis meses
Perfil hepático	Seis semanas, três meses, seis meses e a cada seis meses
Cálcio, fósforo e magnésio	Seis semanas, três meses, seis meses e a cada seis meses
Glicose	Seis semanas, três meses, seis meses e a cada seis meses
Vitamina D	Após três meses, seis meses e a cada seis meses
Perfil lipídico (repetir com jejum se alterado)	Após três meses, seis meses e a cada seis meses
Perfil de acilcarnitina e carnitina livre	Após três meses, seis meses e a cada seis meses
Urina: relação cálcio/creatinina, hematúria	Seis semanas, três meses, seis meses e a cada seis meses
Recomendado:	
Sangue:	
Vitaminas A, B12 e E	Seis meses e a cada 12 meses
Zinco, selênio, cobre	Seis meses e a cada 12 meses
Ácido fólico, ferritina	Seis meses e a cada 12 meses

15.6 Situações de emergência

Durante uma doença intercorrente, existe o risco de o lactente apresentar hipercetose, pela ingestão reduzida de calorias e carboidratos em combinação com metabolismo elevado, devido à doença. São necessárias medições frequentes de cetose/glicemia, com uso de carboidratos adicionais, conforme necessário (solução de reidratação oral, solução de glicose etc.).

Ao calcular a quantidade permitida de solução de reidratação oral por 24 horas, o nível de carboidrato da DC calculado individualmente será

inicialmente assumido. Quando a criança se recuperar, a fórmula cetogênica e/ou alimentos sólidos devem ser reintroduzidos gradualmente.

No caso de uma criança em dieta cetogênica que precisa fazer jejum por via oral e requer hidratação por via intravenosa, soluções contendo glicose devem ser evitadas. Deve-se adotar uma solução salina de 0,45% ou 0,9%. São necessárias dosagens frequentes de cetose/glicemia.

Se a criança se alimenta por via enteral ou gastrostomia, uma DC líquida pode ser utilizada, se tolerada. É necessário cuidado para evitar a aspiração.

15.7 Seguimento e descontinuação

O objetivo geral do tratamento é reduzir ou controlar as crises epilêpticas. É importante que as crises sejam documentadas em um diário. Ganhos secundários são a redução de FAE e a melhora da atenção, embora nenhum desses eventos possa ser previsto.

Nos espasmos infantis, o objetivo varia de acordo com o curso da doença. Quando a dieta cetogênica é usada como tratamento de primeira, segunda ou terceira linha, o objetivo é ficar livre de crises. Se focada no espasmo infantil resistente ao tratamento, os objetivos gerais são semelhantes aos de outras síndromes epilêpticas resistentes aos FAE, como diminuição das crises e redução de FAE.

Uma melhora cognitiva ou psicomotora é frequentemente observada. Os dados atuais são limitados por estudos não controlados com amostras pequenas. O uso de escalas validadas de desenvolvimento neurológico ou testes padronizados, que podem ser repetidos para avaliar o estado de alerta ou atenção, permitem uma avaliação melhor das crianças.

Avaliação da eficácia

Uma avaliação formal da eficácia da dieta deve ser feita pela equipe multiprofissional (incluindo neurologista e nutricionista), em discussão com a família a qualquer momento, considerando a tolerância e a capacidade dos pais/cuidadores de aderir completamente às restrições dietéticas.

Recomendações: a DC deve ser mantida por dois a três meses para avaliação da eficácia. Durante esse período, pode ser necessário o ajuste fino da dieta. Em paciente com espasmo infantil submetido à dieta cetogênica como primeiro,

segundo ou terceiro tratamento (tendo como objetivo o controle total de crises), após um mês de dieta, deve ser avaliada a necessidade de um tratamento adicional.

Descontinuação

Geralmente, a dieta cetogênica é mantida por, no mínimo, dois anos em crianças que obtiveram o controle efetivo de crises. Há evidências de que o controle de crises pode ser conservado após um retorno a uma dieta normal em pacientes infantis que têm uma resposta positiva à DC. Crianças com deficiência de GLUT-1 e deficiência de piruvato desidrogenase geralmente mantêm a dieta. No entanto, ao longo do tempo, é possível reduzir a proporção da DC. No espasmo infantil, um estudo randomizou os pacientes livres de crises para descontinuar a dieta no curto prazo (oito meses) ou no longo prazo (dois anos), não observando diferença na taxa de recaída entre os dois grupos. Considerando a possibilidade de efeitos adversos, incluindo alteração de crescimento, um tempo menor de duração da DC no espasmo infantil deve ser considerado.

O desmame deve ser feito gradualmente, ao longo de semanas ou meses. Quanto maior o tempo que a criança esteve em dieta cetogênica, maior será o período de retirada; se estiver livre de crises, realizar em três a quatro meses. A proporção da DC deve ser reduzida lentamente, 0,25, 0,5 ou 1 a cada poucos dias, semanas ou mais lentamente. Por outro lado, se não houve qualquer benefício com a dieta, é possível fazer a retirada total em duas semanas. Os níveis de cetonas devem ser monitorados durante a retirada, e quando não estiverem mais presentes nos testes de sangue ou urina, a transição para a dieta normal pode ser feita com rapidez. Se em qualquer momento da retirada as crises aumentarem, pode-se voltar à última proporção utilizada.



Capítulo 16

A dieta cetogênica em situações especiais

Em algumas situações durante o tratamento com a DC, são necessárias orientações especiais para que a cetose e a eficácia da DC não sejam prejudicadas. É muito importante a interação entre a equipe multiprofissional e pais/cuidadores, para que estes se sintam seguros e confortáveis durante essas intercorrências.

16.1 Doenças intercorrentes

As crianças podem apresentar doenças intercorrentes que necessitem de antitérmicos, antibióticos e outras medicações. É importante usar fármacos que não contenham carboidratos em sua composição, como lactose, frutose, sacarose, sorbitol ou álcool. Deve-se adotar, de preferência, comprimidos ou cápsulas e evitar soro glicosado endovenoso e soluções de reidratação oral.

Se a criança apresentar vômitos ou diarreia, as refeições cetogênicas devem ser interrompidas temporariamente e devemos assegurar a hidratação com líquidos, oferecendo, por exemplo, um caldo diluído ou gelatina sem açúcar. Se persistirem os vômitos e a diarreia, recomenda-se oferecer solução

de reidratação oral (por, no máximo, 24 horas) e, aos poucos, voltar às refeições cetogênicas em meia porção, de fácil digestão, como uma gemada cetogênica ou salada de frango, aumentando a oferta conforme a tolerância.

O médico deve orientar os responsáveis sobre os sintomas e o que fazer em caso de hipoglicemia ou hipercetose.

16.2 Unidade de Terapia Intensiva - Coma induzido devido a *status epilepticus*

Pré-dieta:

- » Avaliação pelo neurologista/epileptologista;
- » Afastar as contraindicações;
- » Avaliação do nutricionista para determinar fórmula, proporção e calorias. A nutrição via enteral deve ser a preferida, com a fórmula cetogênica na proporção 4:1. Se necessário, a via parenteral pode ser utilizada.

Início da dieta cetogênica: ver *anexo 1*

- » Rever toda a medicação quanto ao conteúdo de carboidratos e trocar, se necessário. Atenção ao uso de corticoides, que podem aumentar os níveis de glicose e negatar a cetose;
- » Não manter solução glicosada contínua, somente soro fisiológico 0,9%;
- » Em caso de efeito adverso que não é revertido, descontinuar a DC em três dias;
- » Se não houver melhora no controle das crises epiléticas após três semanas, descontinuar a DC, gradativamente, por três dias;
- » Falha de resposta à DC devido a cetose insuficiente pode estar relacionada ao excesso de carboidratos das medicações ou a erros no cálculo da proporção da dieta ou na quantidade de calorias. Mesmo uma pequena quantidade de soluções com glicose utilizadas para lavar a via de infusão pode prejudicar a cetose;
- » Se houver melhora das crises epiléticas, a DC deve ser mantida, com transição para via oral e seguimento ambulatorial.

16.3 Durante o jejum via oral para procedimentos ou cirurgia

Jejum: são permitidos líquidos livres de açúcar e cafeína: água, gelo, sodas *diet* sem cafeína e gelatinas sem açúcar.

Medicações: utilizar fármacos com a menor quantidade de carboidratos possível – comprimidos triturados ou via endovenosa (comprimidos mastigáveis, xaropes e elixir são proibidos). Checar com a farmácia antes de solicitar a medicação. Coloque no prontuário como “alergia a carboidratos” para evitar erros.

Soluções endovenosas: usar soro fisiológico ou ringer-lactato. Evitar soluções glicosadas, exceto se o período de jejum for superior a 12 horas, sendo necessário manter nível de glicose estável entre 50mg% e 70mg% (utilizar SG 2,5% ou 5%). Checar os eletrólitos e tratar acidose, se necessário. Em caso de jejum prolongado, manter soro endovenoso com aporte hídrico calculado de acordo com o peso, com a mesma quantidade de glicose que o paciente ingere habitualmente em sua dieta (saber quantos gramas de carboidrato são ingeridos ao dia), e soro fisiológico e potássio, de acordo com suas necessidades basais.

Glicemia: checar antes da cirurgia e a cada uma a duas horas até a estabilização pós-cirúrgica. Se < 50mg%, administrar SG 2,5% ou 5% para manter a glicemia entre 50mg% e 70mg%. Os níveis de glicose podem aumentar no pós-operatório devido ao estresse.

Bicarbonato (CO₂): checar antes da cirurgia e cada duas horas. O jejum prolongado pode resultar em cetose e acidose. Administrar bicarbonato endovenoso para corrigir a acidose.

Volume de líquidos: manter a hidratação adequada ao longo do dia. Utilizar a orientação de Holliday-Segar:

- » 1kg-10kg: 100ml/kg
- » 11kg-20kg: 1.000ml + 50ml/kg a cada kg > 10kg
- » > 20kg: 1.500ml + 20ml/kg a cada kg > 20kg

Reintrodução da dieta

- » **Alimentação via oral:** iniciar com líquidos sem carboidratos e cafeína ou bebida com baixo conteúdo de carboidrato e

eletrólitos. Progredir com meia refeição cetogênica sem acréscimo de gordura (manteiga ou óleo) e, depois, para refeições completas. Podemos utilizar o abacate, que é rico em gorduras e bem tolerado nessa fase como alimento sólido.

- » **Alimentação via gástrica:** iniciar com bebida com baixo conteúdo de carboidrato e eletrólitos, como o Pedialyte, e progredir com meia fórmula cetogênica comercial ou refeição cetogênica e, depois, para refeições completas.

16.4 Em outras restrições alimentares

Dieta livre de glúten e caseína: a DC clássica dificilmente conterá glúten, pois, normalmente, essa proteína está presente em alimentos com altos teores de carboidrato, exceto se alimentos como bolachas e panquecas com farinha de trigo forem usados como opção de refeição. A caseína está presente em alimentos com leite e derivados, então estes devem ser substituídos por produtos à base de soja ou outros vegetais.

Dieta para intolerância à lactose: a DC contém baixo teor de lactose, presente no creme de leite, queijos e coalhada. Esses alimentos podem ser substituídos, se preciso, por creme e queijos de soja, por exemplo.

Dieta vegetariana: se o paciente não puder consumir alimentos de origem animal, estes devem ser substituídos por itens de origem vegetal, dependendo da restrição de cada um. Vegetarianos com restrição somente de carnes vermelhas podem ingerir peixes, leite e derivados e ovos sem muita mudança na dieta clássica. Se o paciente não puder comer qualquer tipo de carne, ovos, leite e derivados, estes devem ser substituídos por outros, como creme de soja, óleos vegetais e leguminosas como fonte proteica.

Uso de espessantes: muitos pacientes possuem disfagia e precisam utilizar espessantes na alimentação. Como é normal que os espessantes possuam carboidratos, é necessário incluí-los no cálculo da DC para que a proporção gordura: proteína + carboidrato seja mantida. A quantidade de espessante vai depender da indicação de consistência que for orientada pelo profissional fonoaudiólogo para cada paciente.





Anexo 1

Dieta cetogênica durante a internação

Sugestão de protocolo de introdução durante a internação

- » Avaliação e indicação da dieta cetogênica;
- » **Medicações:** utilizar formulações com menos carboidrato, sempre que possível. Dar preferência para sólidos orais (comprimido, pó), em vez de soluções. Carboidratos que devem ser evitados em medicamentos: sacarose (açúcar), glicose, lactose, frutose, dextrose e amido;
- » **Esclarecer a família/cuidador sobre a dieta cetogênica:** possíveis efeitos adversos da dieta (acidose, hipoglicemia, hipercolesterolemia, constipação, cálculo renal etc).

Exames laboratoriais pré-dieta cetogênica

- » Exames específicos para afastar as contraindicações (defeitos da betaoxidação, deficiência de carnitina, carência de piruvato carboxilase, porfiria). Se necessário, solicitar o perfil Tandem;
- » Hemograma;
- » Eletrólitos;
- » Colesterol total e frações;
- » Triglicerídeos;
- » Enzimas hepáticas;
- » Ureia, creatinina;
- » Cálcio, fósforo, magnésio, zinco;
- » Proteínas totais e frações;
- » Carnitina: total e livre;
- » Selênio;
- » 25-hidroxivitamina D;
- » Ácido úrico;
- » Gasometria venosa;
- » Glicemia;
- » Nível sérico dos fármacos antiepiléticos;

- » Ultrassom abdominal;
- » Urina rotina.

Da nutrição

- » Conhecer a história médica e alimentar;
- » Dieta oral, enteral ou combinação das duas;
- » Peso, altura, IMC, peso corporal desejado;
- » Avaliar fatores de risco (baixo peso, baixo ganho de peso, sobrepeso etc.);
- » Checar exames laboratoriais;
- » Checar a medicação para avaliar quantidade de carboidratos;
- » Discutir com a família as restrições da dieta cetogênica, a quantidade limitada e variações de alimentos e o impacto no estilo de vida familiar;
- » Calcular a dieta;
- » Cronograma de líquidos;
- » Checar suplementação de vitaminas e minerais;
- » Possíveis efeitos adversos da dieta (constipação, cálculo renal, acidose);
- » Orientar como será feito o seguimento após a alta.

Conduta

- » Paciente com dieta via oral pode receber dieta cetogênica artesanal (caseira), preparada na cozinha, dieta por fórmula cetogênica industrializada ou dieta mista, isto é, uma junção da caseira com a fórmula cetogênica industrializada;
- » Paciente com dieta por sonda receberá, de preferência, dieta com fórmula cetogênica industrializada e, na impossibilidade, dieta caseira processada ou dieta modularizada com proteína, maltodextrina e óleo. A dieta com fórmula cetogênica industrializada é essencial para os pacientes em coma na unidade de terapia intensiva;
- » Na dieta cetogênica caseira ou modularizada, o médico prescrever a suplementação com polivitamínicos e minerais.

Monitoramento

Dextro/glicemia capilar:

- Realizar no primeiro dia, de 4/4 horas;
- » Se ficar 24 horas sem hipoglicemia, realizar de 6/6 horas. Em menores de 1 ano, manter de 4/4 horas;

- » Quando a dieta estiver bem estabelecida, deixar 1x/dia;
- » Se estiver apresentando hipoglicemia, dextro < 55 ou sintomática, realizar controles de 2/2 horas em menores de 1 ano e de 4/4 horas em maiores de 1 ano.

Cetose/cetonúria:

- » Realizar controles 3x a 4x/dia, sempre antes das refeições, quando possível, ou a cada jato urinário;
- » Ideal: 3+ de cetonúria;
- » Atentar para risco de acidose; corrigir se bicarbonato < 16 ou se sintomático.

Hipoglicemia (dextro < 55 ou sintomática):

- » Paciente consciente, corrigir via oral: solução glicosada 50%, solução de reidratação oral ou suco de frutas;
- » Paciente inconsciente ou sintomas de hipoglicemia grave: correção com glicose – via endovenosa (EV): 5ml-10ml/kg de soro glicosado 10% ou 2ml-4ml/kg de soro glicosado 25% em bolus. Pode repetir após 10 minutos.

Oferta hídrica total diária – usar o método Holliday-Segar:

Peso corporal	Necessidade hídrica
Até 10kg	100ml/kg/dia
De 11kg a 20kg	1.000ml + 50ml/kg acima de 10kg
Acima de 20kg	1.500ml +20ml/kg acima de 20kg

- » A recomendação é indicar ao farmacêutico que o paciente está em uso de dieta cetogênica, informar que o medicamento deve ser sem glicose/sacarose;
- » Se o paciente for ficar em jejum, recomenda-se deixar com soro de manutenção **sem glicose**;
- » Fazer controle de dextro; corrigir se hipoglicemia.

A dieta seguirá esta cronologia de introdução:

- » Primeiro dia: dieta cetogênica 2:1;

- » Segundo dia: dieta cetogênica 3:1;
- » Quarto dia: dieta cetogênica 4:1.

Crianças menores de 1 ano:

- » O cálculo da dieta é realizado pelo nutricionista responsável pela enfermaria/UTI e o volume da dieta será dividido em até oito horários (de três em três horas);
- » A dieta cetogênica para lactentes será composta por fórmula cetogênica industrializada. Quando for possível, a introdução de alimentos caseiros deve ser feita de forma gradativa.

Crianças a partir de 1 ano:

- » O cálculo da dieta é realizado pelo nutricionista responsável pela enfermaria e a dieta artesanal é composta pelos seguintes alimentos:
 - » **Café da manhã e lanche da tarde:** creme de leite, gema de ovo, fruta, óleo;
 - » **Almoço e jantar:** carne, hortaliças, maionese, óleo, limonada ou suco de maracujá sem açúcar;
- » A dieta poderá ser fracionada em quatro a cinco refeições por dia;
- » Para pacientes em coma, na UTI, recebendo alimentação por sonda, utilizar fórmula cetogênica industrializada.

Deverão ser anotadas em prontuário, pela equipe de enfermagem e equipe médica, as condutas tomadas, cabendo à enfermagem registrar a dieta administrada, o horário e cetonúria do paciente, bem como evitar a administração de medicações e diluentes que contenham glicose.

	Dia 1	Dia 2	Dia 4
Exames laboratoriais	Checar	» Monitorar acidose metabólica » Gasometria venosa, se houver alteração clínica (sonolência, vômitos, alteração do padrão respiratório)	» Monitorar acidose metabólica » Gasometria venosa, se houver alteração clínica (sonolência, vômitos, alteração do padrão respiratório)
Dextro	A cada quatro horas	A cada quatro horas. Se não apresentou hipoglicemia: a cada seis horas	A cada quatro horas. Se não apresentou hipoglicemia: a cada seis horas
Urina - cetonas	Quatro vezes ao dia, antes das refeições ou a cada micção	Quatro vezes ao dia, antes das refeições ou a cada micção	Quatro vezes ao dia, antes das refeições ou a cada micção
Peso	Peso diário	Peso diário	Peso diário
Dieta	2:1	3:1	4:1
Treinamento	Medir cetose urinária	» Utilizar a balança » Treinamento sobre a dieta » Vitaminas e minerais	» Constipação » Diário de crises » Analgésicos » Intercorrentes

Preparo para alta:

- » O nutricionista deverá:
 - » Treinar o responsável pela criança na pesagem de alimento (utilizando uma pera ou maçã);
 - » Orientar o responsável a anotar informações sobre as refeições e crises no caderno;
 - » Ensinar a medir a cetonúria (antes das refeições) e anotar no caderno;
 - » Verificar dificuldades no preparo e na aceitação da dieta.

Anexo 2

Carta informativa para médicos

(Nome do paciente) está em acompanhamento devido a epilepsia de difícil controle. Diferentes esquemas de fármacos anti-convulsivos já foram tentados, sem sucesso no controle das crises. Sendo assim, foi iniciada dieta cetogênica, com objetivo de melhorar o controle da epilepsia.

Nesta dieta a ingestão total de calorias mantém-se normal conforme as necessidades de cada paciente, entretanto são provenientes prioritariamente de gorduras, com aporte de proteínas reduzido ao essencial. Há uma restrição quase total de carboidratos, para manter o paciente em cetose.

A dieta tem suas particularidades e exige dedicação e conhecimento dos pais. Eles estão treinados para colocar a dieta em prática em casa e possuem orientação dos componentes da dieta e quantidades necessárias para a criança. Além disso, estão em acompanhamento médico e nutricional. Em caso de admissão hospitalar, pacientes e/ou cuidadores serão capazes de informar o tipo de dieta cetogênica, contato do centro especializado onde está sendo tratado e medida de cetonas e/ou glicose feitas em casa.

Se o paciente não estiver se sentindo bem, recomenda-se realização de rotina laboratorial (hemograma, função renal, função hepática, lactato, urinálise e gasometria venosa).

Caso o paciente permaneça em jejum, recomenda-se controle glicêmico (dextrostix) e dosagem de cetonas a cada 4 horas.

Níveis glicêmicos muito baixos ou cetose muito elevada podem causar sintomas.

- » Níveis glicêmicos baixos (<50mg/dL): sudorese, extremidades frias, vômitos, aumento de frequência cardíaca, taquipnéia, sonolência ou confusão mental. → oferecer 5g de carboidrato (= 50ml de suco de laranja ou 100ml de leite). Repetir o HGT em 15 minutos; oferecer novamente se mantiver baixo.

- » Cetose muito elevada: hálito cetônico, sudorese, vômitos, aumento de frequência cardíaca, respiração rápida e ofegante, sonolência ou confusão mental. → oferecer 5g de carboidrato (=50ml de suco de laranja ou 100ml de leite); repetir dosagem de cetona em 30 minutos. Oferecer novamente se necessário.

Em caso de desidratação, a reidratação oral deve ser feita com água ou soluções livres de açúcar.

Para medicações intravenosas, prefira usar soro fisiológico como diluente. Se estiver diante de uma situação clínica de risco, em que julgar absolutamente necessário o uso de soro glicosado, suspenda a dieta cetogênica e faça o que for preciso para o bem-estar da criança. Após estabilizar o quadro, retomaremos o curso do tratamento com a dieta cetogênica o mais rápido possível.

Não há restrições para uso de medicamentos; há apenas uma preferência para fórmulas que não contenham glicose. Atualmente, muitos laboratórios formulam suspensões com adoçantes. Se houver dúvida, escolha a fórmula/comprimido que se adapte à criança naquela situação. *Teste com uma gota de suspensão na fita de glicose pode ajudar a tirar dúvida. Havendo qualquer dúvida quanto a composição de uma suspensão específica, é melhor você se decidir pela formulação em comprimido, adaptada a criança.

Caso seja necessário oferecer alimento no hospital:

Cada paciente, seja adulto ou criança, possui uma prescrição e um guia alimentar adaptados ao tipo de dieta e necessidades individuais. O próprio paciente ou cuidador poderá dar maiores informações. Algumas premissas se aplicam a todos: esta dieta não inclui pão comum, batata, arroz, massas ou cereais.

Manejo para pacientes em dieta cetogênica e procedimentos anestésicos:

- » Para procedimentos eletivos, é importante documentar peso pré-procedimento, glicemia e cetose na admissão, bem como dosagem de eletrólitos, função renal, função hepática e gasometria basal.
- » Procedimentos que durem até 1 hora e meia: utilizar soluções livres de glicose e monitorar glicemia.



Procedimentos que durem até 3 horas: utilizar soluções livres de glicose e monitorar glicemia. Checar pH e administrar bicarbonato caso haja queda significativa.

Procedimentos que durem mais de 3 horas: controle de glicemia, cetose e pH. Qualquer hipoglicemia e/ou hipercetose devem ser manejadas com dextrose 10% + soro glicosado de manutenção até compensação. Acidose (pH<7,2) deve ser manejada com administração de bicarbonato.

Reinicie dieta cetogênica assim que possível.

Agradecemos a compreensão e cooperação. Não hesite em nos contactar caso necessite esclarecimentos ou orientação específica.

Dados do centro: _____

Anexo 3

Carta para a escola

A dieta cetogênica é rica em gorduras, adequada em proteínas e pobre em carboidratos, utilizada para tratamento de epilepsia de difícil controle e algumas doenças metabólicas.

(Nome do paciente) é paciente de nosso serviço, com (inserir o diagnóstico) em tratamento com a dieta cetogênica. A dieta de (nome do paciente) foi calculada especificamente para ele(a) pela nutricionista e os alimentos são pesados em balança de precisão. A família de (nome do paciente) irá enviar as refeições e lanches preparados. Por favor, ofereça a (nome do paciente) somente suas refeições enviadas de casa. Qualquer outro alimento pode desencadear crises epiléticas, assim como as bebidas.

(Nome do paciente) deve ser estimulado a tomar líquidos, (inserir quantidade), sem açúcar ou carboidrato.

Nossa equipe agradece sua compreensão e cooperação. Caso seja necessário, não deixe de contatar nosso serviço para qualquer esclarecimento que se faça necessário.

Por favor, avise à família imediatamente se (nome do paciente) receber algum alimento ou líquido fora da dieta.

Atenciosamente,

Nome do médico: _____

Contato: _____

E-mail: _____

Nome do nutricionista: _____

Contato: _____

E-mail: _____

Anexo 4

Carta sobre a necessidade da fórmula cetogênica

Para: (nome do paciente)

Data de nascimento:

Referente: Dieta cetogênica para epilepsia

O paciente (nome do paciente) é um(a) menino(a) de (idade) anos com o diagnóstico de (inserir diagnóstico) e epilepsia não controlada por medicamentos. Apresenta (número de crises) crises epiléticas ao dia, apesar do uso de medicações antiepiléticas, como (nome dos fármacos antiepiléticos).

A dieta cetogênica é rica em gorduras, adequada em proteínas e pobre em carboidratos, individualmente calculada e prescrita para induzir a cetose no organismo da criança, que irá controlar as crises epiléticas. A fórmula cetogênica, administrada por via oral/gastrostomia, denomina-se (nome da fórmula). Essa fórmula é um tratamento antiepilético, e não apenas uma fórmula nutricional.

Esperamos que, com esse tratamento, (nome do paciente) fique livre das crises e medicações o mais breve possível.

Atenciosamente,

Nome do médico: _____

Contato: _____

E-mail: _____

Nome do nutricionista: _____

Contato: _____

E-mail: _____



Anexo 5

Carta para viagens aéreas

Data:

A quem interessar,

(Nome do paciente) tem (inserir o diagnóstico) e está em tratamento para Epilepsia Farmacorresistente com a dieta cetogênica. Essa dieta vem sendo utilizada há mais de 90 anos no tratamento de crianças com epilepsia que não controlaram suas crises com medicações ou apresentaram efeitos adversos a elas. A dieta cetogênica é rica em gorduras, individualmente calculada pelo nutricionista, e os alimentos devem ser pesados de forma precisa em uma balança de alimentos.

É importante que a dieta seja realizada exatamente como prescrita ou irá perder seu efeito e as crises epiléticas podem retornar.

A família de (nome do paciente) precisa levar com ela, durante todo o tempo, todos os componentes da dieta cetogênica, inclusive em aviões e aeroportos, o que inclui alimentos sólidos, líquidos e em pó. É importante que (nome do paciente) receba a dieta como calculada e preparada para ele/ela.

Além disso, será necessário levar utensílios, como a balança de precisão e um cooler.

Nossa equipe agradece sua compreensão e cooperação. Caso seja necessário, não deixe de contatar nosso serviço para qualquer esclarecimento que se faça necessário.

Atenciosamente,

Nome do médico: _____

Contato: _____

E-mail: _____

Nome do nutricionista: _____

Contato: _____

E-mail: _____



Referências

- 1) Martin K, Jackson CF, Levy RG et al. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:2.
- 2) Kossoff EH, Turner Z, Doerr S et al. The ketogenic and modified Atkins diet. 6 ed. New York (NY): Demos; 2016.
- 3) Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49(Suppl 8):3-5.
- 4) Guelpa G, Marie A. La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire. *Rev Ther Medico-Chirurgicale*. 1911;78:8-13.
- 5) Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec*. 1921;99:1037-9.
- 6) Woodyatt RT. Objects and method of diet adjustment in diabetics. *Arch Intern Med*. 1921;28:125-41.
- 7) Wilder RM. The effect on ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull*. 1921;2:307-8.
- 8) Peterman MG. The ketogenic diet in epilepsy. *JAMA*. 1925;84:1979-83.
- 9) Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology*. 1971;21:1097-103.
- 10) Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:500-06.
- 11) Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005;46:280-9.
- 12) Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG et al. Charlie Foundation; Matthew's Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic

- Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018 May 21;3:175-192.
- 13) Chen W, Kossoff EH. Long-term follow-up of children treated with the modified Atkins diet. *J Child Neurol*. 2012;27:754-8.
- 14) Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2005;65:1810-12.
- 15) Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*. 2007;119:535-43.
- 16) Lima PA, Sampaio LP, Damasceno NR. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69:699-705.
- 17) McNally MA, Hartman AL. Ketone bodies in epilepsy. *J Neurochem*. 2012;121:28-35.
- 18) Gasior M, French A, Joy MT et al. The anticonvulsant activity of acetone, the major ketone body in the ketogenic diet, is not dependent on its metabolites acetol, 1,2-propanediol, methylglyoxal, or pyruvic acid. *Epilepsia*. 2007;48:793-800.
- 19) Masimo SA, Rho JM. Mechanisms of Ketogenic Diet Action. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4 ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
- 20) Lee PR, Kossoff EH. Dietary treatments for epilepsy: management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy Behav*. 2011;21:115-21.
- 21) Maalouf M, Rho JM, Mattson MP. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev*. 2009;59:293-315.
- 22) Samala R, Klein J, Borges K. The ketogenic diet changes metabolite levels in hippocampal extracellular fluid. *Neurochem Int*. 2011;58:5-8.
- 23) Taha AY, Burnham WM, Auvin S. Polyunsaturated fatty acids and epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:1348-58.
- 24) Yoon JR, Lee EJ, Kim HD et al. Polyunsaturated fatty acid-enriched diet therapy for a child with epilepsy. *Brain Dev*. 2014;36:163-6.
- 25) Auvin S. Fatty acid oxidation and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2012;100:224-8.
- 26) Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I et al. Response of brain amino acid metabolism to ketosis. *Neurochem Int*. 2005;47:119-28.
- 27) Dahlin M, Elfving A, Ungerstedt U et al. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res*. 2005;64:115-25.
- 28) Cheng CM, Hicks K, Wang J et al. Caloric restriction augments brain glutamic acid decarboxylase-65 and -67 expression. *J Neurosci Res*. 2004;77:270-6.
- 29) Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett*. 2015;637:4-10.
- 30) Juge N, Gray JA, Omote H et al. Metabolic control of vesicular glutamate transport and release. *Neuron*. 2010;68:99-112.
- 31) Samala R, Klein J, Borges K. The ketogenic diet changes metabolite levels in hippocampal extracellular fluid. *Neurochem Int*. 2011;58:5-8.



- 32) Omote H, Miyaji T, Juge N et al. Vesicular neurotransmitter transporter: bioenergetics and regulation of glutamate transport. *Biochemistry*. 2011;50:5558-65.
- 33) Ruskin DN, Masino SA. The nervous system and metabolic dysregulation: emerging evidence converges on ketogenic diet therapy. *Front Neurosci*. 2012;6:33.
- 34) Tanner GR, Lutas A, Martínez-François JR et al. Single K ATP channel opening in response to action potential firing in mouse dentate granule neurons. *J Neurosci*. 2011;31:8689-96.
- 35) Quillfeldt JA. Origem dos potenciais elétricos das células nervosas. Laboratório de Psicobiologia e Neurocomputação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul [Internet]. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/mnemoforos/arquivos/potenciais2005.pdf>>.
- 36) Weinshenker D. The contribution of norepinephrine and orexigenic neuropeptides to the anticonvulsant effect of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49(Suppl 8):104-7.
- 37) Dahlin M, Månsson JE, Åmark P. CSF levels of dopamine and serotonin, but not norepinephrine, metabolites are influenced by the ketogenic diet in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2012;99:132-8.
- 38) Martillotti J, Weinshenker D, Liles LC et al. A ketogenic diet and knockout of the norepinephrine transporter both reduce seizure severity in mice. *Epilepsy Res*. 2006;68:207-11.
- 39) Masino SA, Kawamura M, Wasser CD et al. Adenosine, ketogenic diet and epilepsy: the emerging therapeutic relationship between metabolism and brain activity. *Curr Neuroparmacol*. 2009;7:257-68.
- 40) Fedele DE, Gouder N, Güttinger M et al. Astroglisis in epilepsy leads to overexpression of adenosine kinase, resulting in seizure aggravation. *Brain*. 2005;128:2383-95.
- 41) Kawamura M, Ruskin DN, Masino SA. Metabolic autocrine regulation of neurons involves cooperation among pannexin hemichannels, adenosine receptors, and KATP channels. *J Neurosci*. 2010;30:3886-95.
- 42) Sokoloff L. Metabolism of ketone bodies by the brain. *Annu Rev Med*. 1973;24:271-80.
- 43) Bilger A, Nehlig A. Quantitative histochemical changes in enzymes involved in energy metabolism in the rat brain during postnatal development. II. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and beta-hydroxybutyrate dehydrogenase. *Int J Dev Neurosci*. 1992;10:143-52.
- 44) Prins ML. Cerebral metabolic adaptation and ketone metabolism after brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28:1-16.
- 45) Milder J, Patel M. Modulation of oxidative stress and mitochondrial function by the ketogenic diet. *Epilepsy Res*. 2012;100:295-303.
- 46) Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med*. 2000;29:222-30.
- 47) Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: cause and consequence of epileptic seizures. *Free Radic Biol Med*. 2004;37:1951-62.
- 48) Chuang YC, Lin JW, Chen SD et al. Preservation of mitochondrial integrity and energy metabolism during experimental status epilepticus leads to neuronal apoptotic cell death in the hippocampus of the rat. *Seizure*. 2009;18:420-8.
- 49) Bough KJ, Wetherington J, Hassel B et al. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol*. 2006;60:223-35.
- 50) Maalouf M, Sullivan PG, Davis L et al. Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation. *Neuroscience*. 2007;145:256-64.
- 51) Sullivan PG, Rippey NA, Dorenbos K et al. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. *Ann Neurol*. 2004;55:576-80.
- 52) Rogawski MA, Loscher W, Rho JM. Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6:1-28.
- 53) Lambruschini N, Gutiérrez A. Dieta Cetogénica. Aspectos clínicos. Aplicación dietética. Madrid: Spanish Publishers Associates SL; 2012.
- 54) Freeman JM, Vining EPG, Kossoff EH et al. A blinded, crossover study of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2009;50:322-25.
- 55) Liu YM. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia*. 2008;49(Suppl. 8):33-36.
- 56) Liu YM, Wang H-S. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomed J*. 2013;36:9-15.
- 57) Kossoff EH, Dorward JL. The Modified Atkins Diet. *Epilepsia*. 2008;49(Suppl. 8):37-41.
- 58) Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR et al. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia*. 2008;49:316-19.
- 59) Kossoff EH, Dorward JL, Turner Z et al. Prospective study of the modified Atkins diet in combination with ketogenic liquid supplement during the initial month. *J Chil Neurol*. 2011;26:147-151.
- 60) Giner CP. Manual para la práctica de la dieta cetogénica. Madrid: Nutricia S.R.L.; 2016.
- 61) Miranda MJ, Turner, Magrath G. Alternative diets to the classical ketogenic diet – can we be more liberal? *Epilepsy Res*. 2012;100:278-85.
- 62) Kim JA, Yoon JR, Lee EJ et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57:51-8.
- 63) Auvin S. Should we routinely use modified Atkins diet instead of regular ketogenic diet to treat children with epilepsy? *Seizure*. 2012;21:237-40.
- 64) Kass HR, Winesett SP, Bessone SK et al. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure*. 2016;35:83-7.



- 65) Kossoff EH, Nabbout R. Use of Dietary Therapy for Status Epilepticus. *J Child Neurol.* 2013;28:1049-51.
- 66) Thammongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J et al. Efficacy of ketogenic diet: which epilepsies respond? *Epilepsia.* 2012;53:e55-9.
- 67) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51:1069-77.
- 68) Caraballo R. Dieta cetógena em el tratamiento de la epilepsia. 1 ed. Buenos Aires: Journal; 2017.
- 69) De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome: current state of the art. *Seizure.* 2013;22:803-11.
- 70) Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome – update. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:707-16.
- 71) Akman CI, Yu J, Alter A et al. Diagnosing Glucose Transporter 1 Deficiency at Initial Presentation Facilitates Early Treatment *J Pediatr.* 2016;171:220-6.
- 72) Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2008;49(Suppl 8):46-9.
- 73) Amalou S, Gras D, Ilea A et al. Use of modified Atkins diet in glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58:1193-99.
- 74) Pearson TS, Akman C, Hinton VJ et al. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13:342.
- 75) Bhandary S, Aguan K. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency and its relationship with epilepsy frequency – An overview. *Epilepsy Res.* 2015;116:40-52.
- 76) Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure.* 2011;20:640-5.
- 77) Oguni H, Hayashi K, Imai K et al. Idiopathic myoclonic-astatic epilepsy of early childhood-nosology based on electrophysiologic and long-term follow-up study patients. *Adv Neurol.* 2005;95:157-74.
- 78) Neubauer BA, Hahn A, Doose H et al. Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood: Definition, course, nosography and genetics. *Adv Neurol.* 2005;95:147-55.
- 79) Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:988-93.
- 80) Caraballo RH, Chamorro N, Darra F et al. Epilepsy with myoclonic atonic seizures: an electroclinical study of 69 patients. *Pediatr Neurol.* 2013;48:355-62.
- 81) Mullen SA, Marini C, Suls A et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic atonic epilepsy. *Arch Neurol.* 2011;68:1152-5.
- 82) Scheffer IE. Genetics of the epilepsies: channelopathies and beyond. *Epilepsia.* 2011;52:192-3.
- 83) Ragona F, Granata T, Dalla Bernardina B et al. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. *Epilepsia.* 2011;52:386- 92.
- 84) Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev.* 2000;22:75-80.
- 85) Chiron C, Marchand MC, Tran A et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet.* 2000;356:1638-42.
- 86) Wirrell EC, Laux L, Franz DN et al. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia.* 2013;54:1595-1604.
- 87) Caraballo RH. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2011;52:79-82.
- 88) Laux L, Blackford R. The ketogenic diet in Dravet syndrome. *J Child Neurol.* 2013;28:1041-44.
- 89) Nabbout R, Copioli C, Chipaux M et al. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia.* 2011;52:e54-e57.
- 90) Posner E. Pharmacological treatment of childhood absence epilepsy. *Expert Rev Neurotherapeut.* 2006;6:855-62.
- 91) Tovia E, Goldberg-Stern H, Shahar E et al. Outcome of children with juvenile absence epilepsy. *J Child Neurol.* 2006;21:766-68.
- 92) Jung DE, Kang HC, Kim HD. Long-term outcome of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy with focal malformation of cortical development. *Pediatrics.* 2008;122:e330-3.
- 93) Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain Dev.* 2001;23:683-7.
- 94) Go CY, Mackay MT, Weiss SK et al.; Child Neurology Society; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline up-date: medical treatment of epileptic spasms: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2012;78:1974-80.
- 95) Hong AM, Turner Z, Hamdy RF et al. Epileptic spasms treated with the ketogenic diet: Prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia.* 2010;51:1403-7.
- 96) Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z et al. A case control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset epileptic spasms. *Epilepsia.* 2008;49:1504-9.
- 97) Kayyali HR, Gustafson M, Myers T et al. Ketogenic diet efficacy in the treatment of intractable epileptic spasms. *Pediatr Neurol.* 2014;50:224-7.
- 98) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51:676-85.



99) Nangia S, Caraballo R, Kang H et al. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res.* 2012;100:252-7.

100) Lemmon M, Terao N, Ng Y et al. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54:464-8.

101) Wang S, Fallah A. Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: current and emerging options. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;23(10):2021-30.

102) Yates JR, Maclean C, Higgins JN et al.; Tuberous Sclerosis 2000 Study Group. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child.* 2011;96:1020-25.

103) Vignoli A, La Briola F, Turner K et al. Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia.* 2013;54:2134-42.

104) Bombardieri R, Pinci M, Moavero R et al. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14:146-9.

105) Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH et al. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2005;46:1684-6.

106) Coppola G, Klepper J, Ammendola E et al. The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with reference to tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006;10:148-51.

107) Cervenka MC, Hocker S, Koenig M et al. Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. *Neurology.* 2017;88:938-43.

108) Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic Diets: New Advances for Metabolism-Based Therapies. *Curr Opin Neuro.* 2012;25:173-8.

109) Fisher RS, Cross JH, French JA et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:522-30.

110) Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:512-21.

111) Kang HC, Chung DE, Kim DW et al. Early and late onset complications of ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2004;45:1116-23.

112) Zupec-Kania BA, Roell Werner R, Zupanc ML. Clinical use of ketogenic diet; the dietitian's role. In: Stafstrom CE, Rho JM, eds. *Epilepsy and ketogenic diet.* Totowa (NJ): Humana Press; 2004. p. 63-81.

113) Lightstone L, Shinnar S, Callahan CM et al. Reasons for failure of ketogenic diet. *J Neurosci Nurs.* 2001;33:292-5.

114) Stevenson RD. Use of segmental measures to estimate stature in children with cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149:658-62.

115) Chumlea WC, Guo SS, Steinbaugh ML. Prediction of stature from knee

height for black and white adults and children with application to mobility-impaired or handicapped persons. *J Am Diet Assoc.* 1994;94:1385-91.

116) Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor, MI: University Michigan Press; 1999.

117) Growth reference data for 0-5 years. World Health Organization [Internet]. 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>>.

118) Growth reference data for 5-19 years. World Health Organization [Internet]. 2007. Disponível em: <http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html>.

119) Sociedade Brasileira de Pediatria; Departamento de Nutrologia. Avaliação nutricional da criança e do adolescente – Manual de Orientação. São Paulo. 2009.

120) Halpern R, Giuliani ERJ, Victoria CG et al. Fatores de risco para suspeita de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor aos 12 meses de vida. *J Pediatr.* 2000;76:421-8.

121) Frankenburg WK, Dodds J, Archer P et al. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics.* 1992;89:91-7.

122) Mancini MC, Paixão ML, Silva TT et al. Comparação das habilidades motoras de crianças prematuras e crianças nascidas a termo. *Rev Fisioter Univ São Paulo.* 2000;7:25-31.

123) Santos RS, Araujo APQC, Porto MAS. Early diagnosis of abnormal development of preterm newborns: assesment instruments. *J Pediatrics.* 2008;84:288-99.

124) Vieira MEB, Ribeiro FV, Formiga CKMR. Principais instrumentos de avaliação do desenvolvimento da criança de zero a dois anos de idade. *Revista Movimenta.* 2009;2:23-31.

125) Eiser C, Morse R. A review of measure of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child.* 2001;84:205-11.

126) Wallander JL, Schmit M, Koot HM. Quality of life measurement in children and adolescents: issues, instruments and application. *J Clin Psychol.* 2001;57:571-85.

127) Alonso NB, Westphal-Guitti AC, Fernandes HM et al. Qualidade de vida e epilepsia: perspectivas futuras e ações práticas para pessoas com epilepsia. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2010;16:32-37.

128) Assumpção FB Jr, Kuczyński E, Sprovieri MHS et al. Escala de Avaliação de Qualidade de Vida. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58:119-27.

129) Maia Filho HS, Gomes MM, Fontenelle LMC. Development and validation of a health-related quality of life questionnaire for brazilian children with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63:389-94.

130) Maia Filho HS, Streiner DL, Gomes MM. Quality of life among Brazilian children with epilepsy: Validation of a parent proxy instrument (QVCE-50). *Seizure.* 2007;16:324-9.



- 131) Silva TI, Ciconelli RM, Alonso NB et al. Validity and reliability of the Portuguese version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31) for Brazil. *Epilepsy Behav.* 2007;10:234-41.
- 132) Chien YH, Lee NC, Chao MC et al. Fatty Acid oxidation disorders in a chinese population in taiwan. *JIMD Rep.* 2013;11:165-72.
- 133) Sood GK, Anderson KE, Schrier SL et al. Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of acute intermittent porphyria. 2016.
- 134) Zupec-Kania B. Professional's guide to the ketogenic diet. Edited by Inna Hughes. *Ketogenic diet seminars* 2016.
- 135) Zupec-Kania BA, Zupanc M. Long term monitoring of the ketogenic diet. Seizure monitoring, nutrition and supplementation. *Epilepsia.* 2008;Suppl 8:23-6.
- 136) Bergqvist AG. Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts. *Epilepsy Res.* 2012;100:261-6.
- 137) Kossoff EH, Al-Macki N, Cervenka MC 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;56:1337-42.
- 138) Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR et al. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia.* 2005;46:1810-9.
- 139) Van der Louw E, van den Hurk D, Neal E et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20:798-809.
- 140) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients). Washington (DC):2002/2005;335-432;465-608.
- 141) Armeno M, Caraballo R, Vacarezza M et al. Consenso nacional sobre dieta cetogênica. *Rev Neurol.* 2014;59:213-23.
- 142) Homer C. Nutrition Management of seizure disorders. In: Nevin-Folino NL. ed. *Pediatric Manual of Clinical Dietetics.* Chicago (IL): American Dietetic Association; 2003. p. 423-449.
- 143) Holliday MA, Segar WE. Maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957;19:823.
- 144) Van der Louw E, Van den Hurk D, Neal E. Ketogenic Diet Guidelines for infants with refractory epilepsy. *Nutricia Advanced Medical Nutrition.* 2016.
- 145) Sampaio LPB, Takakura C, Manreza MLG. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75:234-7.
- 146) Moreira AVB, Sant'ana HMP. Vitaminas. In: Silva SCMS, Mura JDP. *Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia.* 2 ed. São Paulo: Roca; 2010. p. 77-102.
- 147) Carreiro D. Suplementação Nutricional na Prática Clínica. 1 ed. São Paulo. 2015. p. 43-47.
- 148) Reis NT, de Lima EC, Marques CC. Drogas utilizadas nas doenças neuropsiquiátricas. In: Reis NT. *Nutrição Clínica-Interações.* 1 ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2004. p. 234-61.
- 149) Kossoff EH, Wang HS. Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J.* 2013;36:2-8.
- 150) Liu YM, Williams S, Basualdo-Hammond C et al. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc.* 2003;103:707-12.
- 151) Zupec-Kania BA, Spellman E. An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy. *Nutr Clin Pract.* 2008;23:589-96.
- 152) Christodoulides SS, Neal EG, Fitzsimmons G et al. The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. *J Hum Nutr Diet.* 2012;25:16-26.
- 153) Institute of Medicine; Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Thiamnin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Panthotenic Acid, Biotin and Choline. Washington (DC): The National Academies Press; 1998.
- 154) Institute of Medicine; Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. Washington (DC): The National Academies Press; 2000.
- 155) Institute of Medicine; Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington (DC): The National Academies Press; 2001.
- 156) Institute of Medicine; Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): The National Academies Press; 2011.
- 157) Institute of Medicine; Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington (DC): The National Academies Press; 1997.
- 158) Institute of Medicine; Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride and Sulfate. Washington (DC): The National Academies Press; 2005.
- 159) Fisberg MR, Martini LA, Slater B. Métodos de Inquéritos Alimentares. In: Fisberg MR. *Inquéritos alimentares: Métodos e Bases científicos.* 1 ed. São Paulo: Manole; 2005.
- 160) Institute of Medicine; Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intake: Applications in Dietary Assessment. Washington (DC): National Academy Press; 2001.
- 161) Aquino RC, Paternez ACC, Fornasari MLL. Recomendações Nutricionais para o Planejamento Dietético. In: Philippi ST, Aquino RC. *Dietética: Princípios para o Planejamento de uma Alimentação Saudável.* 1 ed. São Paulo: Manole; 2015. p. 123-128.
- 162) Prudencio MB, Kawamoto DM. Inadequação do Consumo de Micronutrientes na Dieta Cetogênica. In: Damasceno NRT, Lima PA, Prudencio MB et al. *Dieta*



Cetogênica no tratamento da epilepsia. 1 ed. São Paulo: Weight Science; 2016. p. 133-146.

163) Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2005;112:277-86.

164) Shellhaas RA, Barks AK, Joshi SM. Prevalence and risk factors for vitamin D insufficiency among children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2010;42:422-6.

165) Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2007;48:66-71.

166) Sociedade Brasileira de Pediatria; Departamento de Nutrologia. Deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes. 2014.

167) Furth SL, Casey JC, Pyzik PL et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatr Nephrol.* 2000;15:125-8.

168) McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE et al. Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics.* 2009;124:e300-4.

169) Coppola G, Epifanio G, Auricchio G et al. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev.* 2006;28:358-65.

170) Neal EG, Zupec-Kania B, Pfeifer HH. Carnitine, nutritional supplementation and discontinuation of ketogenic diet therapies. *Epilepsy Res.* 2012;100:267-71.

171) Anil M, Helvacı M, Ozbal E et al. Serum and muscle carnitine levels in epileptic children receiving sodium valproate. *J Child Neurol.* 2009;24:80-6.

172) Castro-Gago M, Eiris-Puñal J, Novo-Rodríguez MI et al. Serum carnitine levels in epileptic children before and during treatment with valproic acid, carbamazepine, and phenobarbital. *J Child Neurol.* 1998;13:546-9.

173) Kurul S, Dirik E, Iscan A. Serum carnitine levels during oxcarbazepine and carbamazepine monotherapies in children with epilepsy. *J Child Neurol.* 2003;18:552-4.

174) Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC et al. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2001;42:1445-51.

175) Holub BJ. Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. *CMAJ.* 2002;166:608-15.

176) Yoon JR, Lee EJ, Kin HD et al. Polyunsaturated fatty acid-enriched diet therapy for a child with epilepsy. *Brain Dev.* 2014;36:163-6.

177) Leckie RL, Manuck SB, Bhattacharjee N et al. Omega-3 fatty acids moderate effects of physical activity on cognitive function. *Neuropsychologia.* 2014;59:103-11.

178) Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M et al. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *J Nutr.* 2009;139:804S-19S.

179) Taha AY, Filo E, Ma DW et al. Dose-dependent anticonvulsant effects of

linoleic and alpha-linolenic polyunsaturated fatty acids on pentylenetetrazol induced seizures in rats. *Epilepsia.* 2009;50:72-82.

180) Tigerholm J, Börjesson SI, Lundberg L et al. Dampening of hyperexcitability in CA1 pyramidal neurons by polyunsaturated fatty acids acting on voltage-gated ion channels. *PLoS One.* 2012;7:e443-88.

181) Kwiterovich PO Jr, Vining EPG, Pyzik P et al. Effect of a high-fat ketogenic diet of plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA.* 2003;290:912-20.

182) Tumas R, Cardoso LA, Marques-Dias MJ et al. Ketogenic diet in epileptic children: clinical and laboratory assessment. *Nutr Hosp.* 2010;25:317-8.

183) Liu YM, Lowe H, Zak MM et al. Can children with hyperlipidemia receive ketogenic-diet for medication-resistant epilepsy? *J Children Neurol.* 2103;28:479-83.

184) Faludi AA, Izar COM, Saraiva JFK et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(Suppl. 1):1-76.

185) Institute of Medicine; Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington (DC): The National Academies Press; 2002.

186) Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe Técnico nº 63, de 3 de outubro de 2014. Dispõe de esclarecimentos sobre adição de ingredientes fontes de EPA e DHA em alimentos e bebidas.

187) Mahan K, Stump SE. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 10 ed. São Paulo: Roca; 2002.

188) Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L et al. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2003;44:618-20.

189) Bank IM, Shemie SD, Rosenblatt B et al. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol.* 2008;39:429-31.

190) Best TH, Franz DN, Gilbert DL et al. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology.* 2000;54:2328-30.

191) Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol.* 1998;55:1433-7.

192) Lightstone L, Shinnar S, Callahan CM et al. Reasons for failure of the ketogenic diet. *J Neurosci Nurs.* 2001;33:292-5.

193) Lin A, Turner Z, Doerr SC et al. Complications During Ketogenic Diet Initiation: Prevalence, Treatment, and Influence on Seizure Outcomes. *Pediatr Neurol.* 2017;68:35-9.

194) Takeoka M, Riviello JJ Jr, Pfeifer H et al. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2002;43:1072-5.

195) Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:978-81.

196) Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early and late onset complications



- of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45:1116-23.
- 197) Klepper J, Leidencker B, Heussinger N et al. Severe Hypertriglyceridemia in Glut1D on Ketogenic Diet. *Neuropediatrics* 2016;47:132-6.
- 198) Coppola G, Natale F, Torino A et al. The impact of the ketogenic diet on arterial morphology and endothelial function in children and young adults with epilepsy: a case-control study. *Seizure*. 2014;23:260-5.
- 199) Kapetanakis M, Liuba P, Odermarsky M et al. Effects of ketogenic diet on vascular function. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18:489-94.
- 200) Bushinsky DA. Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:917-24.
- 201) Kielb S, Koo HP, Bloom DA et al. Nephrolithiasis associated with the ketogenic diet. *J Urol*. 2000;164:464-6.
- 202) Tallian KB, Nahata MC, Tsao CY. Role of the ketogenic diet in children with intractable seizures. *Ann Pharmacother*. 1998;32:349-61.
- 203) Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL et al. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2002;43:1168-71.
- 204) Sampath A, Kossoff EH, Furth SL et al. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol*. 2007;22:375-8.
- 205) Stewart WA, Gordon K, Camfield P. Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol*. 2001;16:682.
- 206) Chapman SA, Wacksman GP, Patterson BD. Pancreatitis associated with valproic acid: a review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2001;21:1549-60.
- 207) Shellhaas RA, Barks AK, Joshi SM. Prevalence and risk factors for vitamin D insufficiency among children with epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2010;42:422-6.
- 208) Sheth RD, Binkley N, Hermann BP. Progressive bone deficit in epilepsy. *Neurology*. 2008;70:170-6.
- 209) Spulber G, Spulber S, Hagenäs L et al. Growth dependence on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2009;50:297-303.
- 210) Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The Ketogenic Diet: one decade later. *Pediatrics*. 2007;119:535-44.
- 211) Kinderen RJA, Lambrechts DAJE, Postulart D et al. Research into the (Cost-) effectiveness of the ketogenic diet among children and adolescents with intractable epilepsy: design of a randomized controlled Trial. *BMC Neurology*. 2011;25:1-10.
- 212) Huttenlocher PR. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res*. 1976;10:536-40.
- 213) Tagliabue A, Bertoli S, Trentani C et al. 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. *Clin Nutr*. 2012;31:246-9.
- 214) Vining EP, Pyzik P, McGrogan J et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44:796-802.
- 215) Groleau V, Schall JI, Stallings VA et al. Long-term impact of the ketogenic diet on growth and resting energy expenditure in children with intractable epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56:898-904.
- 216) McArtney R, Bailey A, Champion H. What is a ketogenic diet and how does it affect the use of medicines? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102:194-99.
- 217) Huffman J, Kossoff EH. State of the ketogenic diet(s) in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6:332-40.
- 218) Camfield P, Camfield C. The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy. *Neurology*. 2005;64:973-5.
- 219) Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia*. 2007;48:187-90.
- 220) Hoppe C, Poepel A, Sassen R et al. Discontinuation of anticonvulsant medication after epilepsy surgery in children. *Epilepsia*. 2006;47:580-3.
- 221) Worden LT, Turner Z, Pyzik PL et al. Is there an ideal way to discontinue the ketogenic diet? *Epilepsy Res*. 2011;95:232-6.
- 222) Rho JM, Stafstrom CE. The ketogenic diet: what has science taught us? *Epilepsy Res*. 2012;100:210-17.
- 223) Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ et al. A decade of the modified Atkins diet (2003-2013): results, insights, and future directions. *Epilepsy Behav*. 2013;29:437-42.
- 224) Kang HC, Kim HD. Diet therapy in refractory pediatric epilepsy: increased efficacy and tolerability. *Epileptic Disord*. 2006;8:309-316.
- 225) Porta N, Vallée L, Boutry E et al. Comparison of seizure reduction and serum fatty acid levels after receiving the ketogenic diet and modified Atkins diet. *Seizure*. 2009;50:26-30.
- 226) Kossoff EH, McGrogan Jr, Bluml RM et al. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2006;65:1812-19.
- 227) Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia*. 2008;49(S 8):S37-41.
- 228) El-Rashidy OF, Nassar MF, Abdel-Hamid IA et al. Modified Atkins diet VS classic ketogenic formula in intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2013;128:402-8.
- 229) Vacarezza M, Agustino A, Alberti MA et al. Consenso nacional de dieta de Atkins modificada. *Rev Neurol*. 2016;62:371-6.
- 230) Thakur KI, Probasco JC, Hocker SE et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology*. 2014;82:665-70.
- 231) Auvin S. Should we routinely use modified Atkins diet instead of regular ketogenic diet to treat children with epilepsy? *Seizure*. 2012;21:237-40.
- 232) Sociedade Brasileira de Diabetes. Manual de contagem de carboidratos para pessoas com diabetes. Rio de Janeiro: Departamento de Nutrição da Sociedade Brasileira de Diabetes; 2016.
- 233) Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E et al. The ketogenic diet in infants - Advantages of early use. *Epilepsy Res*. 2015;116:53-8.





LBE
LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA



NUTRICIA
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION