

IMPACTO DA DIETA CETOGENICA NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA; UMA REVISÃO DE LITERATURA

Autor: Elijackson Davidson da Silva Nascimento¹; Ramon da Costa Porto; Yuri Yago
Sousa de Sa, **Orientador(a):** Thayse Fernanda Pereira da Nóbrega

*Faculdade integrada de patos, elijacksondavidson@gmail.com;; Faculdade integrada de patos, r-
porto@live.com; faculdade Mauricio de Nassau, yuridesa7@gmail.com; contatothaysenobrega@gmail.com*

RESUMO: introdução; A terapia cetogênica clássica é baseada em uma dieta fornecendo 90% de calorias de ácidos gordos de cadeia longa, uma porção de proteína restrita (1 g / kg / dia) e carboidratos mínimos. Desde 1921, a terapia de dieta cetogênica (KD) tem sido uma ferramenta eficaz reconhecida no tratamento da epilepsia. O interesse pela terapia de dieta diminuiu após a introdução de fármacos antiepiléticos (AEDs). **Objetivo:** Descrever os eventuais efeitos da dieta cetogênica no tratamento da epilepsia. **Resultados;** no tratamento de KD por uma semana bebês epiléticos mostraram uma melhoria óbvia, com uma diminuição significativa na frequência de convulsão, outro efeito importante na dieta KD foi observada uma diminuição do estresse oxidativo. A função da tireóide não apresenta diminuição longitudinal significativa na epilepsia pediátrica durante a terapia com KD. Efeitos benéficos do KD foram relatados, "Concepção mental", o que quer que seja, melhorou em indivíduos tratados, bem como relativa liberdade de infecções e resfriados, cinquenta e seis por cento descobriram que o tratamento aliviou a constipação. **Conclusão;** O KD e suas variantes podem ser eficazes para quase metade dos adolescentes e adultos com epilepsia resistente a fármacos. no entanto mais pesquisas são necessárias para avaliar os efeitos terapêuticos da DK, bem como qual tipo de dieta ou proporção é mais efetiva no tratamento da DK.

Palavras chave: Cetogênica, eplepsia e terapia antiepilética.

INTRODUÇÃO

A dieta cetogênica, testado pela primeira vez em 1921 para a epilepsia refratária intratável, baseia-se em uma dieta normocalórica, alta em gordura, proteína adequada e

baixa em carboidratos, resultando na produção de corpos cetônicos (*KEENE D.L., 20016*). A terapia cetogênica clássica é baseada em uma dieta fornecendo 90% de calorias de ácidos gordos de cadeia longa, uma porção de proteína restrita (1 g / kg / dia) e carboidratos mínimos. Tradicionalmente, a dieta é composta por quatro partes de gordura, para uma parte de carboidratos e proteínas. A relação pode ser modificada para 3: 1, 2: 1 ou 1: 1, respectivamente, semelhante à dieta Atkins modificada (*KOSSOFF EH., 2003*). A DK Pode mimetizar o estado de fome, que pode induzir uma mudança da produção de energia glicolítica (restrição da ingestão de carboidratos) para a geração de energia através da fosforilação oxidativa (β -oxidação de ácidos graxos e produção de corpos cetônicos), aumento da síntese do ácido γ -aminobutírico (GABA), limitando a geração de espécies reativas de oxigênio e aumentando a produção de energia, que podem ser possíveis mecanismos anticonvulsivantes da DK (*BOUGH K.J e RHO J.M., 2007*)

A epilepsia afeta aproximadamente 70 milhões de pacientes em todo o mundo(4). Embora uma variedade de fármacos antiepilépticos (AEDs) estejam atualmente disponíveis para enfrentar este transtorno neurológico, até um terço das pessoas afetadas pela epilepsia não respondem corretamente aos AEDs e apresentam um risco aumentado de morte prematura (*CALLAGHAN B ET AL., 2014*).

Desde 1921, a terapia de dieta cetogênica (KD) tem sido uma ferramenta eficaz reconhecida no tratamento da epilepsia. O interesse pela terapia de dieta diminuiu após a introdução de fármacos antiepilépticos (AEDs), até a década de 1990, quando surgiram estudos e ensaios clínicos demonstrando sua eficácia em pacientes resistentes a drogas e síndromes de epilepsia pediátrica particulares (*Martin K ET AL., 2016.*), a KD também é usada como uma primeira linha de intervenção em pacientes afetados pela síndrome de deficiência de GLUT-1 e deficiência de complexo de piruvato-desidrogenase (PDCD), que sofrem ataques difíceis de tratar por causa do menor transporte de glicose ou metabolismo (*MARTIN K ET AL., 2016*)

Apesar da eficácia reconhecida do KD, o uso clínico desta abordagem nutricional não é tão generalizado como seria de se esperar pois eventos adversos podem ser encontrados durante o período de iniciação do KD, sendo os mais frequentes são representados por distúrbios gastrointestinais, relatados para ocorrer em um terço ou mais das crianças tratadas (*KOSSOFF EH e MCGROGAN., 2005 e LEFEVRE F e ARONSON*

N., 2000), outra razão para a prática ser limitado poderia ser encontrada nas elevadas taxas de abandono considerável relatadas em pacientes mantidos no KD (HALLBÖÖK T ET AL., 2015). Diante de tudo que foi citado e sabendo que as evidências emergentes sugerem que KDs podem oferecer redução de convulsões e liberdade de convulsão em um subconjunto desses pacientes, o objetivo deste trabalho é descrever os eventuais efeitos da dieta cetogênica no tratamento da epilepsia.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, com 23 publicações que atenderam a todos os critérios de seleção e compõem o presente estudo, conduzida a partir de artigos científicos nacionais e internacionais disponíveis nas bases de dados PubMed e Scielo. O período das publicações correspondeu entre 2000 a 2018. Os descritores utilizados foram: ketogenic diet e epilepsy. Como critério de inclusão, foram selecionadas publicações originais e revisões de literatura que disponibilizavam o trabalho na íntegra; foram inclusos trabalhos que avaliaram o tratamento de uma dieta cetogênica em crianças epiléticas e estudos com animais com tratamento DK. Foram excluídas as publicações que não apresentavam o trabalho completo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O início da KD está associado a desafios significativos, incluindo: infusão intravenosa múltiplas, dificuldade em eliminar todas as fontes de carboidratos e uso de corticosteróides que podem inibir o estabelecimento de Cetose. Embora geralmente bem tolerado, a DK também pode causar complicações, incluindo hipoglicemia, hepatotoxicidade, colestases ou hipertrigliceridemia. Uma abordagem consistente e pensativa permitiu o início do KD enquanto monitorizava as complicações (YUN-JIN LEE ET AL., 2017).

A demanda por acesso de KD em adultos vem de crianças que já estão na terapia de KD, passando para a idade adulta, pacientes com epilepsia refrataria e crônica que iniciam o uso de medicamentos ou que desejam limitar AEDs devido à carga dos efeitos colaterais são motivados a fazer a KD para alcançar o controle de crises; Os objetivos secundários incluem melhor qualidade geral de vida e potencial de

emprego, independência nas atividades da vida diária, capacidade de obtenção de privilégios de condução e risco reduzido de lesão, morte súbita e inexplicável na epilepsia e carga de AED (TANYA J. W ET AL., 2017).

Anastasia Dressler, et al (2018) elaborou um estudo com o objetivo de foi avaliar a eficácia e segurança da dieta cetogênica via parenteral em crianças com encefalopatias epiléticas, o estudo foi realizado com Dezessete crianças (mediana 1,84 anos), a eficácia foi definida como redução de convulsões $\geq 50\%$ nutrição parenteral cetogênica e manutenção da resposta em crianças que já estavam em dieta cetogênica.

Corroborando com os resultados Hongyan Liu et al (2018) mostrou em seu trabalho de revisão que adultos com eplepsia intratável também se beneficiam do tratamento com dieta cetogênica, os estudos abordados apontam que as taxas combinadas de eficácia de todos os sintomas de convulsão houve redução de 50% ou mais e redução de crises abaixo de 50% em adultos com epilepsia intratável foram de 13%, 53% e 27%.

Chiara Lucchi et al (2017) estudou os efeitos da KD em camundongos, no seu estudo ela observou que a primeira convulsão induzida por estimulação de 6 Hz foi menor em ratos tratados com KD em comparação com ratos de controle ($114,7 \pm 15,1$ vs. $211,2 \pm 31,7$ s; $p < 0,001$, teste de Holm-Šídák), a gravidade da convulsão, avaliada como a porcentagem de animais que apresentaram convulsões tônico-clônicas generalizadas com perda postural, foi significativamente maior nos ratos de controle (56% em comparação com 20% nos ratos alimentados com KD, $p < 0,05$, teste exato de Fisher) durante a primeira apreensão, porém não foram encontradas diferenças nas sessões convulsivas subsequente, uma vez que um número crescente de ratos sob KD desenvolveu convulsões tônico-clônicas generalizadas.

Gan Xie, ET, al. (2017) fez um estudo com 14 crianças epiléticas (p1) e 30 crianças saudáveis (p2) e mostrou que depois de estar no tratamento de KD por uma semana, 64% dos bebês epiléticos mostraram uma melhoria óbvia, com uma diminuição de 50% na frequência de convulsão. Outras variáveis também foram investigadas, a estrutura da microbiota intestinal em crianças epiléticas diferiu dramaticamente daquela em crianças saudáveis . As proteobactérias, que haviam acumulado significativamente no grupo p1, diminuíram drasticamente após o tratamento com KD (grupo P2). Cronobacter predominou no grupo P1 e manteve-se em um nível baixo nos grupos Saúde e P2. Bacteroides aumentou

significativamente no grupo P2, em que *Prevotella* e *Bifidobacterium* também cresceram em números e continuaram aumentando.

A dieta cetogênica pode beneficiar também a função motora, em 2013 *Daniel N.N* et al afirmou em seu estudo que os efeitos da administração de KD no sistema neuromuscular ocorrem por diferentes mecanismos, e que por um lado a KD pode induzir diretamente mudanças metabólicas devido aos altos níveis sanguíneos de KBs e à restrição da ingestão de carboidratos. A KD também pode modificar as vias integradoras de nutrientes, como a via mTOR, envolvidas na autofagia e renovação mitocondrial relacionada à mitófagos.

Outro efeito importante na dieta KD é que foi observado uma diminuição do estresse oxidativo e um aumento da glutatona mitocondrial e atividade da glutatona peroxidase, o que pode proteger os tecidos da lesão já que o efeito deletério do estresse oxidativo é controlado, principalmente no cérebro (ISLAM MT., 2017 e GARNETT S e CRAIG A., 2014)

YUN-JIN LEE, et. AL. (2017) realizou um estudo com 28 crianças com o objetivo de avaliar a prevalência de hipotireoidismo e a alteração do nível de hormônio tireoidiano nas crianças com epilepsia em uma dieta cetogênica (KD), e foi visto que a função da tireóide não apresenta diminuição longitudinal significativa na epilepsia pediátrica durante a terapia com KD. Natasha E. Payne, em seu trabalho também evidenciou bons resultados com o tratamento, trinta e oito por cento dos participantes (2-16 anos) com pelo menos mais de sete convulsões por semana que não responderam a pelo menos dois fármacos antiepilépticos (AEDs), tratados com uma dieta KD ou MCT clássica obtiveram >50% redução de crises ao acompanhamento de 3 meses, em comparação com 6% dos controles; 7% desses indivíduos tratados apresentaram redução de convulsão >90% em comparação com nenhum controle (NEAL ET AL., 2008).

Outros efeitos benéficos do KD foram relatados. "Concepção mental", o que quer que seja, melhorou em indivíduos tratados, bem como relativa liberdade de infecções e resfriados, cinquenta e seis por cento descobriram que o tratamento aliviou a constipação (BARBORKA CJ., 1930). Em outro estudo Em um estudo, 15 dos 45 (33%) adolescentes relataram aumento de "alerta e energia" e, principalmente, apenas três desses participantes relataram dificuldades com seus colegas (MADY ET AL., 2003).

Já em outros estudos foram encontrados efeitos colaterais, como vômitos, diarreia, dor abdominal, constipação, fome, falta de energia, gastrointestinais, hábito alterado do intestino, alterações de peso e perfil lipídico desfavorável. Com a exceção do aumento do colesterol sérico e dos níveis de triglicérides, a maioria dos efeitos colaterais são suaves e prontamente gerenciados, embora a fome tenha causado que os usuários interrompem o tratamento dietético (NEAL ET AL., 2009 e MOSEK ET AL., 2009).

De acordo com os estudos citados anteriormente o tratamento dietético pode ser eficaz para pessoas com epilepsia resistente a fármacos, mas a tolerabilidade é fraca; são necessários modos alternativos de alcançar os mesmos benefícios, isso requer uma melhor compreensão dos mecanismos de controle de crises em tratamentos alimentares.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o KD e suas variantes podem ser eficazes para quase metade dos adolescentes e adultos com epilepsia resistente a fármacos. Os efeitos secundários geralmente são transitórios e o motivo mais comum para a descontinuação do tratamento é a falta de adesão. São justificados os ensaios dos regimes dietéticos mais liberais em adolescentes e adultos, incluindo se há um efeito antiepiléptico duradouro das dietas. Um estudo mais aprofundado sobre os mecanismos subjacentes aos efeitos do tratamento da KD pode permitir que os mesmos efeitos do tratamento sejam alcançados usando abordagens não-diretas novas, melhor toleradas e não-direitárias, no entanto mais pesquisas são necessárias para avaliar os efeitos terapêuticos da DK entre epilepsia focal intratável e epilepsia generalizada intratável em adultos, bem como qual tipo de dieta ou proporção é mais efetiva no tratamento da DK.

REFERENCIAS

ANASTASIA D. ET AL. Ketogenic parenteral nutrition in 17 pediatric patients with epilepsy. *Epilepsia Open*. 2018

BARBORKA CJ. Epilepsy in adults: results of treatment by ketogenic diet in one hundred cases. Arch Neurol Psychiatry. 1930.

BOUGH KJ.; RHO JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. Epilepsia, 2007.

CALLAGHAN B ET AL. Increased mortality persists in an adult drug-resistant epilepsy prevalence cohort. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014.

CHIARA LUCCHI ET AL. Electrographic Changes Accompanying Recurrent Seizures under Ketogenic Diet Treatment. 2017.

GAN XIE. ET AL. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. World J Gastroenterol. 2017

GARNETT SMITH.; CRAIG A. Dieta cetogênica em estado super-refratário Epilepticus. Neurology. 2014.

GRECO T ET AL. Ketogenic diet decreases oxidative stress and improves mitochondrial respiratory complex activity. Cereb Blood Flow Metab. 2016.

HALLBÖÖK T. ET AL. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. Eur J Paediatr Neurol. 2015.

HONGYAN LIU ET AL. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. Epilepsia Open. 2018

ISLAM, MT. ET AL. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. Neurol Res. 2017.

KEENE DL . A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. Pediatr Neurol. 2006.

KOSSOFF EH. ET AL. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. Neurology. 2003.

KOSSOFF, E.H.; MCGROGAN. Worldwide use of the ketogenic diet. JR Epilepsia. 2005

LEFEVRE .; ARONSON N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in

children: A systematic review of efficacy. Pediatrics. 2000.

MADY MA . ET AL. The ketogenic diet: adolescents can do it, too. Epilepsia. 2003.

MARTIN K ET AL. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2016.

MOSEK A. ET AL. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: a prospective pilot study. Seizure, 2009.

NEAL EG. ET AL. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. 2009.

NEAL EG. ET AL. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2008

SINGH, A.; TREVICK S. The Epidemiology of Global Epilepsy. Neurol Clin. 2016.

TANYA J .ET AL. Ketogenic Diets for Adults With Highly Refractory Epilepsy. Epilepsy Curr. 2017.

YUN-JIN, L. ET AL. Longitudinal Change in Thyroid Hormone Levels in Children with Epilepsy on a Ketogenic Diet: Prevalence and Risk Factors. J Epilepsy Res. 2017