



FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE ALÉM PARAÍBA – FEAP  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ARCHIMEDES TEODORO

CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

CARLA BEATRIZ DE MELO CURTY

**UTILIZAÇÃO DA DIETA CETOGÊNICA COMO MANEJO DE TRATAMENTO EM  
PACIENTES COM EPILEPSIA REFROTÁRIA**

Além Paraíba

2020

CARLA BEATRIZ DE MELO CURTY

**UTILIZAÇÃO DA DIETA CETOGÊNICA COMO MANEJO DE TRATAMENTO EM  
PACIENTES COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA**

Trabalho De Conclusão De Curso (TCC)

Bacharel Em Nutrição

Coordenadora: Milla Martins Cavalliere

Orientador: Esp. Renato Antunes Pereira

Além Paraíba

2020

## FICHA CATALOGRÁFICA

CURTY, Beatriz De Melo.

**Utilização da dieta cetogênica como manejo de tratamento em paciente com epilepsia refratária/CURTY, Beatriz De Melo, 2020.**

73f.

Monografia (Bacharel em Nutrição) - Fundação Educacional de Além Paraíba, FAC. SAÚDE ARTCHA, Além Paraíba,

2020. Professor da Disciplina: Mestre Douglas Pereira Senra

Orientação: Esp. Renato Antunes Pereira Coordenadora: Esp.

Milla Cavalliere

I. Senra Douglas Pereira (Prof. Da Disciplina). II. Pereira, Renato Antunes (Orientador) III. Cavalliere Milla

(Coordenadora do Curso de Nutrição). IV. Nutrição comportamental: a influência do método *Mindful Eating* na conduta alimentar do indivíduo.



## UTILIZAÇÃO DA DIETA CETOGÊNICA COMO MANEJO DE TRATAMENTO EM PACIENTES COM EPILEPSIA REFRACTÁRIA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), apresentado a Faculdade De Ciências Da Saúde Archimedes Theodoro – FEAP - como parte das exigências do Curso de Nutrição, para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Banca Examinadora:

---

Prof. Orientador: Esp. Renato Antunes Pereira

---

Prof. Convidado

---

Prof. Convidado

---

NOTA

Aprovada

Aprovada Com Restrições

Reprovada

---

Prof<sup>a</sup>. Milla Martins Cavalliere  
Coordenadora Do Curso De Nutrição

Além Paraíba

2020

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a Deus, o maior orientador da minha vida. Ele nunca me abandonou nos momentos de necessidade. E a minha família por todo apoio sempre.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus, por ter me dado força para concluir esse trabalho. Foram muitos dias estressantes, mas com fé em Deus venci mais um desafio na minha vida.

Agradeço à minha mãe Vera por me apoiar, me dar forças sempre. Ela é minha fortaleza.

Agradeço à minha avó, por confiar na minha capacidade, por pagar meus estudos, sem ela nada disso seria possível.

Agradeço minha família, eles são tudo na minha vida, minha base, minha inspiração.

Agradeço ao meu namorado que sempre esteve ao meu lado durante o meu percurso acadêmico.

Por aguentar meus dias estressantes por conta dos estudos.

Agradeço à confiança depositada na minha proposta de projeto pelo meu professor Renato Antunes Pereira, orientador do meu trabalho. Obrigado por me manter motivado durante todo o processo.

Agradeço também à Universidade Ciência da Saúde Archimedes Teodoro e todo o seu corpo docente.

“O sucesso é a soma de pequenos esforços repetidos  
dia após dia.”

Robert Collier

## RESUMO

CURTY, Beatriz De Melo. **Utilização da dieta cetogênica como manejo de tratamento em paciente com epilepsia refratária.** Monografia (Bacharel em Nutrição) – Faculdade de Ciências da Saúde Archimedes Theodoro – FAC SAÚDE ARTH da Fundação Educacional de Além Paraíba, 2020.

A presente monografia aborda O Efeitos Da Dieta Cetogênica Na Epilepsia Refratária. A epilepsia é uma doença neurodegenerativa crônica que atinge crianças e adultos em todo mundo, e dos vários tipos que existe, a epilepsia refratária afeta várias pessoas prejudicando sua qualidade de vida. A epilepsia compreende uma ampla categoria de sinais e sintomas complexos, que tem como elo comum a presença de distúrbios paroxísticos da função cerebral, decorrente de descargas neuronais excessivas, súbitas e temporais. A epilepsia refratária ocorre quando o paciente persiste em ter crises epiléticas mesmo com a utilização de drogas antiepiléticas (DAE), tendo que procurar tratamentos alternativos. Contudo no presente trabalho teve como objetivo relacionar a dieta cetogênica como terapia no tratamento de epilepsia refratária. Na pesquisa a metodologia empregada foi a revisão bibliográfica através de pesquisa em livros, revistas, artigos e autores estudiosos do assunto. O trabalho busca apresentar tipo de dieta que ajudem no controle das crises.

**Palavras-chaves:** Epilepsia. Dieta Cetogênica. Epilepsia Refratária

## **ABSTRACT**

**CURTY, Beatriz De Melo. Utilização da dieta cetogênica como manejo de tratamento em paciente com epilepsia refratária.** Monografia (Bacharel em Nutrição) – Faculdade de Ciências da Saúde Archimedes Theodoro – FAC SAÚDE ARTH da Fundação Educacional de Além Paraíba, 2020.

This monograph addresses the effects of the ketogenic diet on refractory epilepsy. Epilepsy is a chronic neurodegenerative disease that affects children and adults worldwide, and of the various types that exist, refractory epilepsy affects several people, impairing their quality of life. Epilepsy comprises a wide category of complex signs and symptoms, the common link of which is the presence of paroxysmal disorders of brain function, resulting from excessive, sudden and temporal neuronal discharges. Refractory epilepsy occurs when the patient persists in having epileptic seizures even with the use of antiepileptic drugs (AEDs), having to seek alternative treatments. However, in the present study, it aimed to relate the ketogenic diet as therapy in the treatment of refractory epilepsy. In research, the methodology employed was bibliographic review through research in books, magazines, articles and authors who studied the subject. The work seeks to present a type of diet that helps in the control of crises.

**Keywords:** Epilepsy. Ketogenic Diet. Refractory Epileps

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> Mortalidade proporcional por epilepsia segundo grupos etários no Brasil.....	<b>19</b>
<b>Figura 2</b> -Oxidação de lipídios e mecanismos neurobioquímicos dos corpos cetônico	<b>28</b>
<b>Figura 3</b> - Produtos da oxidação de ácidos graxos no fígado - e níveis reduzidos de glicose no sangue .....	<b>35</b>
<b>Figura 4</b> - Contraindicações para uso da dieta cetogênica .....	<b>40</b>

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1:** Classificação etiológica de epilepsia.....**21**

**Tabela 2:** Composição da dieta cetogênica e suas variações.....**50**

## Lista de Siglas

**ACA** - Acetoacetato  
**AG**- Ácidos graxos  
**CAT** - carnitina-acilcarnitinatranslocase  
**BHB** - - Beta-hifroxibutirato  
**CC** - Corpos cetônicos  
**CE** - Crises epiléticas  
**DAE** - Drogas antiepiléticas  
**DC**- Dieta cetogênica  
**TCA** – tricarbóxico  
**MCTs** – monocarbóxico  
**MCT- 1**- transportador de monocarbóxico-1  
**GLUT-1** -transportador de glicose-1  
**BBB** - barreira hematoencefálica  
**CPT-1** - carnitina palmitoil transferase  
**UCP** - (proteína desacopladora  
**ATP** - adenosina trifosfato  
**GABA 12**- gama-aminobutírico  
**OMS**- Organização Mundial da Saúde  
**TCM**- Triglicerídeos de cadeia média  
**TCL**- Triglicerídeos de cadeia longa  
**UCP**- Proteína desacopladora  
mitocondrial

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>17</b>
2.1 Epilpesia.....	17
2.1.1 Conceito Da Epilepsia.....	17
2.1.2 Epidemiologia.....	18
2.1.3 Etiologia.....	20
2.2 Epilepsia Refratária.....	22
2.3 Tratamentos Na Epilepsia Refratária.....	23
2.4. Dieta Cetogênica.....	24
2.4.1 Conceito Da dieta Cetogênica.....	24
2.4.2 Objetivo Da Dieta Cetogênica.....	24
2.4.3 Composição Da Dieta Cetogênica.....	24
2.4.4 Mecanismo Antiepilético Da Dieta Cetogênica.....	27
2.4.5 Efeitos Adversos Crônicos.....	29
2.4.6 Hiperlidemia E Doença.....	30
2.4.7 Alteração Do Crescimento.....	31
2.4.8 Metabolismo Mineral Ósseo.....	31

2.4.9 Hiperuricemia E Nefrolitíase .....	31
2.4.10 Deficiências De Vitaminas, Micronutrientes E Oligoelementos .....	32
2.4.11 Deficiência De Carnitina.....	34
2.4.12 Mecanismo De Ação Da Dieta Cetogênica .....	35
2.4.13 Vias Metabólicas Envolvidas na Dieta Cetogênica.....	36
2.4.14 Alterações Metabólicas Induzidas Pela Dieta Cetogênica .....	37
2.4.15 Acidose Metabólica .....	39
2.4.16 Contra Indicações Da Dieta.....	40
2.4.17 Duração E Eficácia Da Dieta Cetogênica .....	41
2.4.18 Recomendação Da Dieta Cetogênica na Epilepsia Refratária.....	43
2.4.19 Eficácia Da Dieta Cetogênica Na Epilepsia .....	44
<b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>46</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>48</b>

## 1 - INTRODUÇÃO

A dieta cetogênica é um tema que atualmente está sendo usado no mundo fitness, relacionando a dieta cetogênica como uma forma de emagrecimento mais rápido. Porém, a dieta cetogênica foi desenvolvida por Wilder em 1921 com intuito de controlar as crises epiléticas em pacientes com epilepsia. Ele se baseou em consumo de alta percentagem de gorduras saturadas de cadeia longa (TCL), com proporção 4:1 ( 4g de lipídeos para 1g de carboidrato) produzindo cetose combinada com a limitação da ingestão de proteínas e 10% de hidratos de carbono (HC). Desde então se usa dieta cetogênica como manejo de terapia em pacientes com epilepsia.

Ainda nesse contexto, por mais que muitos estudos tem comprovação da sua eficácia nas crises epiléticas, ainda sim não se sabe o mecanismo de ação da dieta cetogênica no controle das crises epiléticas. Os autores relatam que sua eficácia é melhor em crianças e adolescentes. Porém nem todos conseguem sucesso na terapia. Segundo os pesquisadores, os pacientes devem seguir o planejamento da dieta por pelo menos 2 anos, restritamente (por isso que o apoio da família é fundamental). Após dois anos é possível tem bom controle das crises e o abandono das drogas antiepiléticas (DAE).

É nesse sentido que apresentamos a dieta cetogênica no tratamento da epilepsia refratária tendo sua eficácia comprovados por muitos autores no bom controle das crises epiléticas. Fazendo com que os pacientes tenha uma vida mais confortável, não só pros portadores de epilepsia, mas também pros seus familiares.

Apesar da funcionalidade da dieta cetogênica no controle das crises, muitas não conseguem fazer o tratamento. Infelizmente não é em todos os lugares que tem um centro especializado. Para seguir o tratamento é necessário uma equipe multidisciplinar. Precisar de ter também uma disponibilidade financeira que não é a realidade de todo mundo. Muitos dependem da ajuda do governo, ou salário do mês não cobre todas as despesas. Muitas das pesquisas foram feitos por pacientes voluntariamente. Em uma seleção tendo que ter todos os pré requisitos para da inicio ao tratamento.

Vimos que para seguir o tratamento paciente não poderá ter qualquer patologia relacionada com o transporte ou com a oxidação dos ácidos graxos. Este tratamento também está contraindicado na deficiência de carboxilases do piruvato e em porfirias.

O presente estudo teve como objetivo relacionar a dieta cetogênica como terapia no tratamento de epilepsia refratária, assim como caracterizar a epilepsia refratária e a dieta cetogênica, explicar o mecanismo de ação da dieta cetogênica na epilepsia refratária, reconhecer os efeitos metabólicos da dieta, conhecer os efeitos indesejáveis no uso da dieta cetogênica na epilepsia refratária. Trata-se de uma de levantamento bibliográfica através de uma revisão de literatura, a partir de artigos, periódicos indexados nas bases de dados google academico, Pubmed e Scielo. Foram consultados livros sobre o tema, e sites como Ministério da Saúde, LBE, Organização Mundial da Saúde (OMS), no período de 1985 e 2020 com exceção do artigo publicado no ano 1921 pois relata a primeira citação do autor sobre o tema. Nos idiomas: português, e espanhol. Os meios utilizados para selecionar trabalhos disponíveis foram por consultas na internet, publicações literárias e seleção e análise de artigos acadêmicos. Após levantamento bibliográfico foi realizado um estudo do material encontrado e em seguida uma leitura seletiva. A parte de Revisão Bibliográfica foi dividida em três partes. Na primeira parte, apresentamos conceito de epilepsia, epidemiologia, etiologia, epilepsia refratária. Na segunda parte, foi traçado um panorama geral sobre a dieta cetogênica em paciente que tem epilepsia. Nas terceira e ultima parte ficaram as considerações finais descritos os pontos conclusivos destacados, seguidos da estimulação à continuidade dos estudos e reflexões. A presente pesquisa foi dividida em Introdução, Objetivos, Materiais e Métodos, Revisão Bibliográfica e Considerações Finais.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 EPILEPSIA**

#### **2.1.1 CONCEITO**

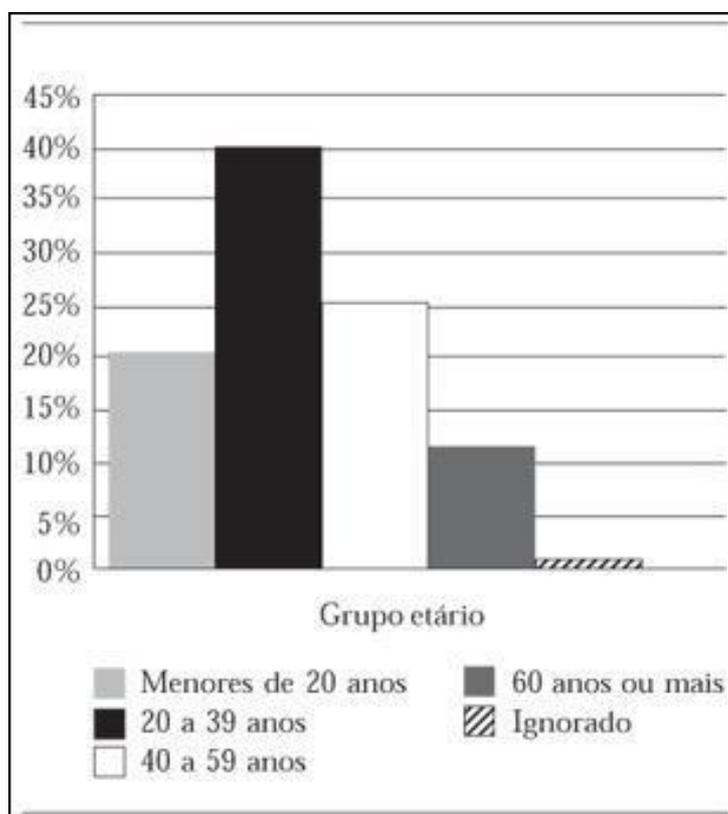
De acordo com Marcelo Forastieri (2019), as epilepsias são um grupo de distúrbios caracterizados por alterações paroxísticas crônicas e recorrentes na função neurológica, causadas por anormalidades na atividade cérebro. A definição de epilepsia pode ser atribuída a qualquer uma das seguintes condições: pelo menos 2 crises não provocadas ocorrendo em período maior que 24h, uma crise não-provocada e a probabilidade de recorrência de novas crises semelhantes (pelo menos 60%), após duas crises não provocadas, ocorrendo ao longo dos próximos 10 anos ou diagnóstico de síndrome epiléptica (FISHER et al., 2014). Independente da causa ou sintomatologia da doença, as repercussões desta doença cerebral envolvem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e consequências sociais (FISHER et al., 2014). Aqueles que não alcançam o controle adequado das crises, mesmo com vários ensaios com AED, são considerados refratários (MANJUNATH R et al..., 2012). Há estudos que demonstraram que a DC é tanto ou mais eficaz do que qualquer um dos medicamentos mais recentes na redução da frequência de crises (ZAMANI GR, et AL..., 2016).

Segundo Araya-Quintanilla (2016) da fisiopatologia, a epilepsia é produzida por impulsos nervosos anormais e excessivos de um grupo de neurônios. Isso é explicado principalmente pela perda do equilíbrio entre a inibição e a excitação em todos ou alguma parte do cérebro. Os impulsos nervosos são normalmente controlados por neurotransmissores. O principal neurotransmissor inibitório (ácido  $\gamma$ -aminobutírico, GABA por seu acrônimo) e excitatório (glutamato) pode inibir ou ativar o impulso nervoso, respectivamente. O desequilíbrio de ambos leva ao aspecto clínico de ataques epilépticos. As características das crises são variáveis e dependem da área do cérebro onde que o distúrbio começa e sua propagação. Os impulsos nervosos são normalmente controlados por neurotransmissores. O principal neurotransmissor inibitório (ácido  $\gamma$ -aminobutírico, GABA por seu acrônimo) e excitatório (glutamato) pode inibir ou ativar o impulso nervoso, respectivamente. O desequilíbrio de ambos leva ao aspecto clínico de ataques epilépticos. As características das crises são variáveis e dependem da área do cérebro onde que o distúrbio começa e sua propagação (ARAYA Q, et al., 2016).

## 2.1.2 EPIDEMIOLOGIA

No mundo, cerca de 50 milhões de pessoas possuem epilepsia. A proporção estimada da população em geral com epilepsia ativa (crises contínuas) em um determinado intervalo de tempo varia de 4 a 10 por 1000 pessoas. Em países de baixa e média renda possuem uma proporção maior, entre 7 e 14 por 1000 pessoas. Estima-se que 2,4 milhões de casos de epilepsia sejam diagnosticados a cada ano (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017).

A mortalidade proporcional por epilepsia, segundo os grupos etários (Figura 2), evidenciou 7.075 óbitos (21,67%) em menores de 20 anos; 13.234 óbitos (40,53%) em indivíduos com idade entre 20 e 39 anos; 8.353 óbitos (25,58%) em indivíduos com idade entre 40 e 59 anos; e 3.748 óbitos (11,48%) em indivíduos com 60 anos ou mais. A idade foi ignorada em 245 óbitos (0,75%). O cálculo dos coeficientes de mortalidade por epilepsia, segundo os grupos etários, evidenciou: redução de 51,39% para indivíduos com menos de 20 anos (0,72/100.000 em 1980 a 0,35/100.000 em 2003); redução de 34,48% para indivíduos com idade entre 20 e 39 anos (1,45/100.000 em 1980 a 0,95/100.000 em 2003); redução de 7,93% para indivíduos com idade entre 40 e 59 anos (1,64/100.000 em 1980 a 1,51/100.000 em 2003); e aumento de 28,86% para indivíduos com 60 ou mais anos (1,49/100.000 em 1980 a 1,92/100.000 em 2003). Existe pouca literatura sobre a epidemiologia da epilepsia no Brasil, estudos estimam que cerca de 1,8 milhões de brasileiros apresentam epilepsia ativa e 9 milhões apresentaram ao menos uma crise epiléptica na vida (AZEVEDO DE LIMA, et AL. 2017).



**Gráfico 1 :** Mortalidade proporcional por epilepsia segundo grupos etários no Brasil.  
**Fonte:** Associação Brasileira de Saúde Coletiva

### 2.1.3 ETIOLOGIA

Scheffer IE et al (2017) enfatiza que a epilepsia pode ter diversas etiologias, como estrutural, genética, metabólica, infecciosa, imune ou desconhecida (tabela 1).

Genético, quando a epilepsia é resultado direto de uma mutação genética definida ou presumida; estrutural, se refere a anormalidades visíveis em estudos de neuroimagem; infeccioso, no qual o processo infeccioso resulta em epilepsia e não em crises provocadas na condição de infecção aguda como meningite e encefalite; metabólico, quando a epilepsia é o resultado direto de um distúrbio metabólico conhecido ou presumido. Causas metabólicas se referem a manifestações ou alterações bioquímicas como erros inatos do metabolismo. Causa imune quando há evidência de uma inflamação imunomediada no sistema nervoso central e causa desconhecida quando a etiologia não foi definida (FISHER RS, et al..2017).

Segundo Shorvon (2011), houve maior ênfase na categorização do tipo de crise de epilepsia do que na etiologia, mesmo com a classificação etiológica realizada pela ILAE. Não houve uma distinção específica das diversas classes de etiologia, sendo estas, primordiais para eficácia no tratamento, avaliação do prognóstico e evolução clínica

As primeiras investigações envolvem neuroimagem, e a ressonância magnética quando disponível, permitindo ao clínico decidir se há uma etiologia estrutural para a epilepsia do paciente. As etiologias não são hierárquicas e a importância dada a cada grupo dependerá da circunstância. A epilepsia de um paciente pode ser classificada em mais de uma categoria etiológica. (FISHER et al, 2017).

Nova classificação etiológica proposta da ILAE	
Genética	Epilepsias em que foi comprovada ou que pode ser deduzida uma etiologia genética.
Estrutural	Epilepsias secundárias a uma lesão cerebral estrutural identificável. As lesões podem ser congênitas (lisencefalia) ou adquiridas (traumáticas), estáticas ou progressivas (neoplasia.) Algumas epilepsias estruturais são determinadas geneticamente (esclerose tuberosa).
Metabólica	Epilepsias secundárias à doença metabólica herdada, em que a epilepsia é considerada resultado do distúrbio metabólico
Imune	Epilepsias secundárias a um processo patológico mediado pelo sistema imunológico, evidência de inflamação do SNC (encefalite autoimune).
Infecciosa	Epilepsias secundárias a uma infecção, como malária ou encefalite viral.
Desconhecida	Epilepsias em que nenhuma causa identificável foi encontrada e nem pode ser deduzida.

**Tabela 1:** Classificação etiológica de epilepsia

**Fonte:** Adaptada de ZUBERY; SYMONDS, 2015.

## 2.2 EPILEPSIA REFRACTÁRIA

Segundo Meavillas S, et al (2001) no diagnóstico recente de epilepsia, o primeiro linha de tratamento são os anticonvulsivantes. Quando não há resposta a três medicamentos anticonvulsivantes, é chamada de epilepsia refratária.

Outro conceito que Barros (2016) ressalta é que a epilepsia relaciona-se à persistência de crises epiléticas com a utilização de drogas antiepiléticas (DAE), a chamada epilepsia refratária ou também denominada epilepsia intratável, epilepsia de difícil controle medicamentoso ou epilepsia farmacorresistente. Estima-se que 80% dos pacientes com epilepsia terão suas crises controladas com DAE e 20% serão farmacorresistentes (BARROS, 2006). Aproximadamente 80% do total de pacientes epiléticos será melhor controlado com uma única droga e 10% a 15% com uma combinação de dois agentes (BARROS, 2006). Se a cessação das crises não ocorrer com o primeiro DAE, a chance de remissão completa com o segundo é de 40%. Para cada droga antiepilética malsucedida, as chances de abrandar os sintomas com outra diferente diminuem cada vez mais. Um terço das crianças com epilepsia continuará a apresentar crises epiléticas independentemente de qualquer medicamento testado (ZUBER et al..., 2015). Cerca de 30% das crianças que desenvolvem epilepsia possuem convulsões descontroladas ou efeitos colaterais intoleráveis aos DAE, além de ter opções limitadas de tratamento crônico (SAMPAIO, 2016).

## 2.3 TRATAMENTOS NA EPILEPSIA REFRÁTARIA

Aproximadamente um terço destes pacientes evolui com epilepsia intratável do ponto de vista medicamentoso, sendo necessária a exploração de tratamentos alternativos como a cirurgia. Parte significativa destes pacientes são crianças com epilepsias generalizadas (HAUSER W et al..., 1996)

Paralela e independentemente da medicação utilizada, observou-se, desde o início do século passado, que pacientes epiléticos apresentavam melhor controle de suas crises quando em jejum ou na presença de acidose metabólica induzida pelo jejum (GEYELIM HR, 1921) .

Wilder em (1921), propôs então uma dieta que simulasse as alterações bioquímicas associadas aos períodos de jejum, conhecida como dieta cetogênica. De acordo com o autor Swink TD et al (1997) com o surgimento de novas drogas mais eficientes e com maior tolerabilidade, a dieta cetogênica caiu em desuso. Recentemente, no entanto, ressurgiu o interesse pela dieta cetogênica, no tratamento de pacientes epiléticos com crises refratárias ao uso das drogas antiepiléticas (BAINBRIDGE JL, et al..1999) , mas o seu lugar no arsenal terapêutico das epilepsias ainda não foi definido (BAINBRIDGE JL, et al..1999).

Seu uso está indicado principalmente para crianças com elevado número de crises epiléticas de difícil controle, que não respondem às medicações usuais. Pode, ainda, ser indicada para pacientes que apresentam intolerância aos efeitos adversos crônicos das drogas antiepiléticas (WHELESS JW et al..., 2001). No capítulo a seguir veremos o tratamento da dieta cetogênica na epilepsia refratária.

## **2.4 DIETA CETOGÊNICA**

### **2.4.1 CONCEITO**

A Dieta Cetogênica (DC) desenvolvida por Wilder em 1921 tem sido amplamente utilizada como alternativa e importante tratamento farmacológico adjuvante da epilepsia refratária (KOSSO FFEH, WANG HS, 2013) . É uma dieta rica em gordura, pobre em carboidratos e moderada em proteínas ( AMERNO M, et AL..., 2014).

A proporção de gordura para carboidratos e proteínas pode variar de 2: 1, 3: 1 e 4: 1, que se refere à proporção de gramas de gordura na dieta para cada grama de carboidratos e proteínas ( (KOSSO FFEH, ZUPEC KA- NIA, et AL...,2009).

De acordo com Kossoff& Wang (2013) aproximadamente um terço dos pacientes com epilepsia refratária tratados com DC teve uma redução de 90% no número de crises e 1 em cada 10 pacientes não teve crises durante o tratamento; a produção de corpos cetônicos está diretamente associada ao controle das crises(GANO LB,2014).

### **2.4.2 OBJETIVOS DA DIETA CETOGÊNICA**

Segundo o autor (FARIA A, 2017) a dieta cetogênica melhorar o controle das crises e o padrão eletroencefalográfico; Diminuir a utilização de antiepiléticos e conseqüentemente diminuir os possíveis efeitos secundários; Evitar a possível deterioração neurológica; Controlar a doença metabólica de base, quando existe; Melhorar a qualidade de vida dos doentes e familiares (FARIA A, 2017).

### 2.4.3 COMPOSIÇÃO DA DIETA CETOGÊNICA

A dieta cetogênica consiste em ser normoproteica, rica em lipídios e pobre em carboidratos, com proporções específicas e rigorosamente calculadas, de modo que cerca de 75% a 90% da energia tenham origem lipídica, e tem como objetivo produzir a cetose e imitar alterações metabólicas que acontecem no jejum (AMORIM et al, 2013; PRUDENCIO et al, 2017).

Gomes (2001) ressalta que antes de iniciar a dieta cetogênica, o ideal é que o paciente esteja em cetose. Assim, aproximadamente 24 a 48 horas de jejum são necessárias para atingir cetonúria de 160mg/dL. A partir deste momento, a DC será oferecida em três refeições/dia. As primeiras três refeições devem fornecer um terço de energia diária total, evoluindo para dois terços a partir da quarta refeição, chegando ao total na sétima refeição. Durante todo este período o paciente deverá estar internado para monitorização (GOMES, 2011).

Há diferentes tipos de dietas como a DC clássica com proporção 4:1 de gordura (em gramas) com proteínas e carboidratos. Para tornar a dieta mais palatável, a DC de triglicerídeos de cadeia média foi introduzida pois TCMs são mais cetogênicos por calorias, permitindo mais proteína e carboidrato. A dieta TCM originalmente tem 60% de suas calorias do óleo TCM. Dieta TCM modificada, para diminuir os efeitos colaterais gastrointestinais, deriva 30% de suas calorias do óleo de TCM e 30% de gorduras de cadeia longa. Outras dietas foram propostas: a dieta Atkins modificada (MAD) e o tratamento com índice de glicemia baixa (LGIT), para maior flexibilidade e palatabilidade (PAYNE et al, 2011). A Tabela 2 demonstra a composição da dieta cetogênica e suas variações.

Dieta	Razão cetogênica	% Carboidrat o	% Proteína	% Gordura (TCL)	% Gordura (TCM)
DC Clássica	4:1	4	6	90	0
Dieta TCM	3:1	19	10	11	60
Dieta TCM Modificad -a	3:1	19	10	41	30
MAD	1:1	10	25	65	0
LGIT	0,6:1	10	30	60	0
DC: dieta cetogênica; TCM: triglicerídeo de cadeia média; MAD: dieta Atkins modificada; LGIT: tratamento com baixa glicemia; LCT: triglicerídeo de cadeia longa.					

**Tabela 2.** Composição da dieta cetogênica e suas variações.

**Fonte:** Adaptada de PAYNE et al, 2011.

#### **2.4.4 MECANISMO ANTIEPILÉPTICOS DA DIETA CETOGÊNICA**

De acordo com Neal EG, et al (2008) 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 sugerem que os tipos de ácidos graxos ofertados na DC podem interferir nesses mecanismos de forma diferenciada. Referem, ainda, que os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs), especialmente o ômega 3 e o ácido docosahexanoico (DHA), têm propriedades antiepiléticas e podem apresentar maior eficácia clínica no controle de crises epiléticas em comparação com os ácidos saturados (KOSSOFF EH, et al.,2005).

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 antiinflamatório e maior controle de crises epiléticas (KOSSOFF EH, et al.,2009).

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).



**Legenda:** CHO: carboidratos, PTN: proteínas; GABA: ácido  $\gamma$ -aminobutírico; Cl: canais de cloreto; KATP: canais de potássio dependente de ATP

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

**Fonte:** Liga Brasileira da Epilpsia- ABC da dieta Cetogênica na Epilpsia

### **2.4.5 EFEITOS ADVEROS CRÔNICOS**

Segundo Schwartzkroin PA, (2008), os efeitos de longo prazo são geralmente definidos como as que ocorrem seis meses após o início da DC. Os efeitos adversos de ocorrência potencial incluem os seguintes.

### **2.4.6 HIPERLIPIDEMIA E DOENÇA**

A hiperlipidemia é um efeito adverso comum, e ocorre em cerca de 30-60% das crianças tratadas com DC. Vários estudos postulam que o consumo prolongado de uma dieta rica em gordura, particularmente ácidos graxos de cadeia longa saturados, tem efeitos negativos sobre os lipídios do sangue e a função endotelial. O genético e a composição das gorduras dietéticas poderia desempenhar um papel importante no desenvolvimento de hipercolesterolemia. Dados preliminares sugerem um aumento na níveis de lipídios durante os primeiros meses de o DC, declinando espontaneamente e direção aos valores normal, sem qualquer intervenção na metade do pacientes. Trabalhos recentes sobre DC e função vascular (KAPETANAKIS M, et al..., 2014).

DC causaria uma diminuição na complacência da parede carotídea, mas esta alteração seria reversível e não significativo após dois anos rastreamento. Deve-se ter consideração especial em pacientes com dislipidemias familiares, considerando terapias cetogênicas com menor teor de gordura (Atkins modificado ou baixo índice glicêmico) ou mudanças nas fontes de gordura da dieta. Ao suspeitar de disfunção vascular ou em pacientes com fatores de risco, o custo benefício de abandonar a DC deve, eventualmente, ser considerado depois de completados os dois anos de tratamento (KAPETANAKIS M, et al..., 2014).

### 2.4.7 ALTERAÇÃO DO CRESCIMENTO

Do tratamento com CD em crianças com epilepsia refratária uma diminuição nos níveis de IGF-1, diretamente proporcional a altos níveis cetonemia e baixa progressão de peso e altura. A diminuição dos níveis de IGF- 1 afeta o aumento da massa magra, a velocidade de crescimento e formação óssea. Restrição de proteína e energia, diminuição do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e pressão arterial baixa são postulados como fatores predisponentes. Acidose metabólica crônica devido ao aumento de corpos cetogênicos sustentados. A evidência mostra em estudos prospectivos, com restrição calórica no início do CD e contribuição proteína adequada, que produz uma diminuição na os percentis de peso e altura em um ano (NEAL EG, et AL, 2008).

Nation J et al em uma contribuição inadequada de os macronutrientes podem ser um fator que condiciona o crescimento dessas crianças. Se a ingestão calórica não for suficiente, parte das proteínas será usada como fonte de energia ao invés de ser usada para o crescimento. Para evitar esta situação, Sugere-se enfatizar a relação entre a ingestão calórica e proteica, recomendando uma contribuição de 1,5 g de proteína por 100 calorias. Groleau et al estudaram o crescimento linear em pacientes após 15 meses em DC e também encontraram uma diminuição do mesmo, sem alterar o peso ou gasto energético dos pacientes, o que corrobora a hipótese de quea DC diminui a DC. IGF-1, mesmo sem privação calórica, como outros estudos foram postulando.

### **2.4.8 METABOLISMO MINERAL ÓSSEO**

Crianças em terapia antiepiléptica são com risco aumentado de osteoporose (BERGQVIST AG, et al..., 2007). Gissel T et al relatar que alguns dos medicamentos antiepilépticos interferem na mineralização óssea e seu uso prolongado pode alterar a metabolismo da vitamina D, que regula a homeostase do cálcio e do fósforo e, portanto, o formação e manutenção óssea. Cálcio, vitamina D, fósforo e magnésio são necessários para a mineralização óssea e a dieta cetogênico clássico fornece níveis subótimos desses quatro micronutrientes. Outro potencial efeito adverso da DC no o metabolismo ósseo é a acidose, que diminui a reabsorção tubular renal de cálcio e aumenta sua excreção renal. É comum em crianças que recebem tratamento impróprio com citratos ou bicarbonato durante o CD e pode contribuir de várias maneiras com hipercalcúria e perda de massa óssea [Hawkes CP1, Levine MA, 2014].

A DC pode piorar o metabolismo ósseo e pacientes durante este tratamento constituem uma população com alto risco de desenvolver osteopenia e possíveis fraturas, daí a importância da suplementação adequada, que deve ser prescrita de acordo com as necessidades de cada indivíduo (BERTOLI S, et al..., 2002).

### **2.4.9 HIPERURICEMIA E NEFROLITÍASE**

A CD causa alterações metabólicas que predispõem à nefrolitíase. Níveis de ácido úrico em eles são geralmente elevados. Corpos cetônicos são ácido e determinar um pH urinário ácido; hipercalcúria e baixo teor de citratos na urina são todos fatores que contribuem para a formação de pedra renal (FURTH SL, et AL 2000). Pedras nos rins são encontradas em 3-7% de pacientes com DC (KLIEB S, et al., 200). Prevenção com o uso de citratos durante DC reduz o risco de formação de pedra (SAMPAT A, et al..., 2007), bem como o monitoramento da litíase renal (exame de urina, cálcio / creatinina urinária e ultrassom abdominal) e manter a hidratação adequado.

#### **2.4.10 DEFICIÊNCIAS DE VITAMINAS, MICRONUTRIENTES E OLIGO-ELEMENTOS**

Apesar de ser a composição de macronutrientes das CD responsáveis por seu poderoso efeito anticonvulsivante, o teor de micronutrientes durante este tratamento deve ser cuidadosamente revisado porque os grupos de alimentos são restritos com alto teor de vitaminas e minerais (principalmente carboidratos). Estudos indicam que DC é deficiente em a maioria das vitaminas, cálcio, fósforo e magnésio; portanto, a possibilidade de deficiência de micronutrientes é alto na ausência de suplementação adequada. Efeitos adversos específicos foram relatados em relação às deficiências de vitamina D e cálcio (NAATION J,2014), vitamina C tiamina e selênio. Os níveis de zinco, selênio e magnésio em crianças com DC tendem a cair. O zinco plasmático não parece ser diretamente influenciado pela dieta cetogênica porque, na maioria dos estudos, os níveis populacionais de zinco plasma em pacientes com epilepsia refratários são geralmente menos do que as recomendações antes de iniciar a DC .

No entanto, em virtude do papel essencial do zinco na divisão celular e na crescimento (GIBSON RS, 2008), níveis de zinco no plasma deve ser uma preocupação na população de pacientes com DC, na qual o retardo do crescimento pode ser um efeito colateral conhecido. Os níveis de magnésio também tendem a cair na DC clássica, e isso geralmente ocorre em apesar da suplementação adequada. De todas as deficiências de vitaminas que ocorrem durante a DC, a de selênio parece ser a mais grave. Foi descrito em crianças com DC que seu déficit pode alterar a função miocárdica (GROESBECK DK, et al., 2006). A principal função do selênio é como cofator da enzima glutatiónperoxidase, que catalisa a redução do peróxido de hidrogênio pelo glutatióna. É essencial remover os radicais livres do corpo e evitar danos oxidativos no tecidos. A deficiência de selênio está associada a cardiomiopatia congestiva, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca congestiva, miopatia, osteoartropatia, anemia, doença cardiovascular, infertilidade e deficiência metabolismo da tireóide. DC fornece poucos alimentos ricos em selênio, desde produtos gordurosos (que fazem parte do 90% do DC) são baixos neste mineral. No estudo publicado por Bergqvist et al, no que administrou selênio a 40 crianças com epilepsia refratários que estiveram em DC por 17 meses, 20% da amostra tinha baixos níveis de selênio (seis no início, dois durante e um sintomático).

Os pesquisadores não encontraram correlação entre a duração da DC, a idade de início da epilepsia, o número de efeitos adversos ou os níveis do selênio anterior. A deficiência de selênio também foi descrita em pacientes alimentados exclusivamente com a fórmula cetogênica (HAYASHI A, et al., 2013). Após a detecção de baixos níveis de selênio, deve indicar duas vezes a dose diária recomendada por via oral e solicitar uma avaliação cardiológica eletrocardiograma (procurando prolongamento de QT) e ecocardiograma para avaliar possíveis alterações estruturais. Após a suplementação, você deve repetir a dose todos os meses. O uso de CD apenas com alimentos naturais requer um conhecimento preciso da ingestão dietética recomendada por idade. Em geral, multivitaminas e oligoelementos são indicados em conjunto com suplementos de cálcio e vitamina D. É importante ter suplementação específica para DC (sem carboidratos e com a ingestão dietética recomendada de acordo com a idade de cada micronutriente). As fórmulas enterais cetogênicas são complementadas com micronutrientes, portanto, em geral, não é necessário complementá-los (HAYASHI A, et al., 2013).

### 2.4.11 DEFICIÊNCIA DE CARNITINA

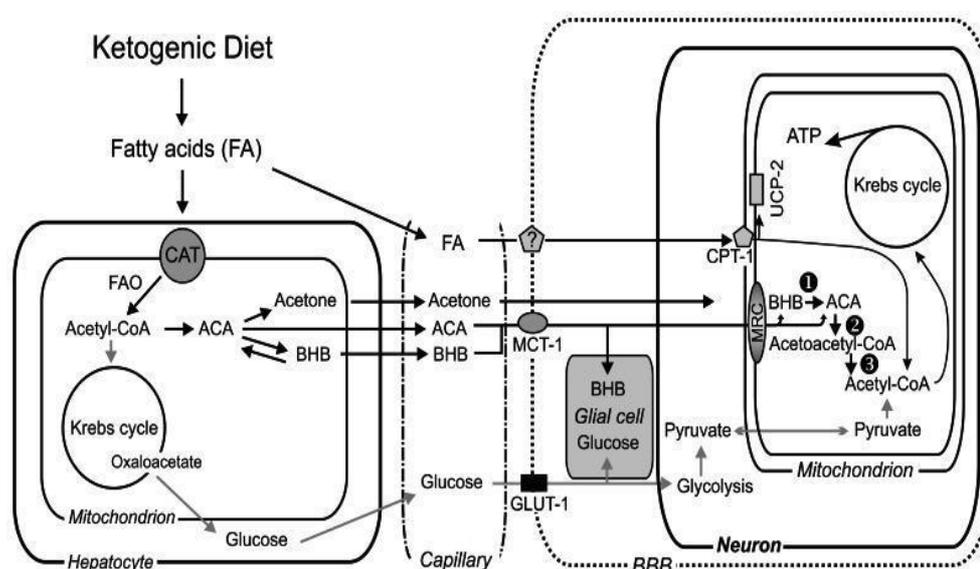
A DC clássica geralmente tem 90% das calorias na forma de gordura, principalmente ácidos graxos de cadeia longa. O transporte destes ácidos graxos dentro da mitocôndria para subsequente  $\beta$ -oxidação no fígado requer esterificação pela carnitina, um aminoácido não essencial solúvel em água que é sintetizado pelo corpo, ingerido pelos alimentos e armazenado principalmente no músculo. Uma deficiência severa de carnitina prejudica a oxidação de ácidos graxos na mitocôndria e a produção de corpos cetônicos. Vários medicamentos antiepilépticos foram associados para diminuir os níveis de carnitina (COPPOLA G, et al., 2006).

No pacientes com epilepsia tratados com ácido valpróico, deficiência de carnitina segundo Anil M et al, foi relatada embora seu déficit também dependa do estado nutricional do paciente e da ingestão alimentar que o contêm (leite, carne, ovo).

Verrotti A et al relata também se associou o esgotamento da carnitina com o uso carbamazepina e fenobarbital, especialmente em terapia de combinação com ácido valpróico. Apesar desta evidência, a suplementação a profilaxia com carnitina permanece um tópico controverso. O consenso internacional (KOSSOFF EH, et al, 2009) sugere que não suplemento empiricamente e rotineiramente. A suplementação só é sugerida para crianças sintomáticas (letargia, fraqueza muscular, deficiência de crescimento, distúrbios gastrointestinais) com níveis séricos baixos. Se o concentração de carnitina sérica, a suplementação empírica é recomendada em pacientes com DC com fatores de risco para deficiência de carnitina, como em pacientes com DC alimentados com fórmulas sem carnitina, em terapia combinada nada com drogas antiepilépticos ou com o uso de ácido valpróico por um tempo prolongado, isso de acordo com Fukuda M, el AL.

## 2.4.12 MECANISMO DE AÇÃO DA DIETA CETOGÊNICA

Esta terapia “alternativa” foi originalmente projetada para imitar as mudanças bioquímicas associadas ao jejum, um tratamento relatado anedoticamente ao longo de milênios para controlar a atividade convulsiva. As características marcantes do tratamento DC são a produção de corpos cetônicos (principalmente  $\beta$ -hidroxiacetato e acetona) - produtos da oxidação de ácidos graxos no fígado - e níveis reduzidos de glicose no sangue (Figura 3). Os corpos cetônicos fornecem um substrato alternativo à glicose para utilização de energia e, no cérebro em desenvolvimento, também constituem blocos de construção essenciais para a biossíntese de membranas celulares e lipídios. (SUSAN A, et al., 2012)



**Figura 3:** produtos da oxidação de ácidos graxos no fígado - e níveis reduzidos de glicose no sangue  
**Fonte:** Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4ª edição.

Segundo a Revista Mexicana de Neurociencia o mecanismo de ação pelo qual DC funciona como uma droga antiepiléptica ainda está sob investigação. A principal teoria baseia-se no fato de que os corpos cetônicos sintetizados no fígado a partir de ácidos graxos de cadeia longa e média, são anticonvulsivantes diretos para cruzar a barreira hematoencefálica. Ao entrar no cérebro, funcionam como fonte primária de energia e induzem um estado de cetose. Durante a cetose, existem aumento da eliminação de glutamato, diminuição transporte vesicular e aumento a conversão deste neurotransmissor para GABA<sup>12</sup>.

### 2.4.13 VIAS METABÓLICAS ENVOLVIDAS NA DIETA CETOGÊNICA (CD)

Kim dY e Rho JM (2008) afirmava que no fígado, os ácidos graxos são normalmente convertidos em acetil-CoA, que entra no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA). Quando os níveis de ácidos graxos estão elevados e excedem a capacidade metabólica do ciclo do TCA, a acetil-CoA é desviada para a cetogênese. Dois acetil-CoAs podem se combinar por meio de uma enzima tiolase para produzir acetoacetil-CoA, que é um precursor da síntese de acetoacetato (ACA) e  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB). A acetona, o outro corpo cetônico importante, é produzida principalmente pela descarboxilação espontânea do ACA e pode ser eliminada como um substrato volátil pelos pulmões e rins. No sangue, o ACA e o BHB são transportados do lúmen vascular para o espaço intersticial do cérebro, e para a glia e os neurônios, por transportadores de ácido monocarboxílico (MCTs). O MCT-1 é o principal transportador localizado no endotélio vascular. Dentro dos neurônios, tanto o ACA quanto o BHB são transportados diretamente para a mitocôndria e depois convertidos em acetil-CoA por meio de várias etapas enzimáticas.

O BHB é convertido em ACA por meio da D-B hidroxibutirato desidrogenase, e o ACA sofre subsequente conversão em acetoacetil-CoA por meio de uma enzima succinil-CoA transferase. Finalmente, a acetoacetil-CoA-tiolase converte acetoacetil-CoA em duas frações de acetil-CoA que então entram no ciclo de TCA. (Kim dY, Rho JM, 2008).

#### **2.4.14 ALTERAÇÕES METABÓLICAS INDUZIDAS PELA DIETA CETOGÊNICA**

De acordo com Wheless JW (2008) 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  $\beta$ -hidroxibutirato (KOSSOFH EH, et AL..., 2016). Os corpos cetônicos atravessam a barreira hematoencefálica, por meio dos transportadores de ácido monocarboxílico, 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.

Segundo Wheless JW (2008) 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.

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  $\beta$ -hidroxibutirato. Para a cetose urinária, o objetivo são três cruzeiros com indicação de cor roxa ( $> 150\text{mg/dl}$ ) e a cetose capilar de  $3\text{mmol/l}$  a  $6\text{mmol/l}$  (WOODYATT RT, 1921).

De acordo com o autor Geyelin HR (1921) 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 metabólica. A estabilização dos níveis séricos de glicose parece contribuir para o controle das crises epiléticas.

#### 2.4.15 ACIDOSE METABÓLICA

Segundo Massino SA (2017), outra complicação que pode surgir durante este estágio é acidose metabólica. Os sintomas são escassos, por isso sugestão de realizar laboratório para sua detecção. Se ocorrerem, na clínica, os pacientes podem apresentar vômitos, letargia ou irritabilidade, taquicardia e hiperventilação. Durante a indução de DC, a acidose deve ser tratada com hidratação e com o uso oral de agentes alcalinizantes (por exemplo, citrato de potássio).

Pode também pode considerar reduzir o proporção cetogênica, ou interromper sua progressão para dar mais tempo para o metabolismo se adaptar ao aumento da cetose, progredindo mais lentamente até atingir a proporção cetogênica desejada. Gestão da acidose metabólica durante a indução da dieta leva tempo. Não é recomendável corrigir rapidamente com bicarbonato, pois que o corpo se adapta metabolicamente ao excesso cetonas e compensa a acidose espontaneamente (MASSIANO SJ, 2017). Pacientes requerem atenção especial com situação hemodinâmica instável ou em uso de medicação concomitante que predispõe à acidose metabólica (como topiramato ou inibidores da anidrase carbônica), que será corrigida quando o pH é menor que 7,1 e o bicarbonato, o mesmo ou menos. Durante intercorrências ou ocasiões em que o paciente diminui sua ingestão usual de líquidos ou vômitos, a acidose pode aumentar, então deve prestar atenção principalmente ao estado de hidratação do paciente (MASSIANO SJ, 2017).

## 2.4.16 CONTRA INDICAÇÕES DA DIETA CETOGÊNICA

Kossoff EH et al (2009) ressalta que antes de iniciar a DC é de extrema importância a avaliação do doente para excluir a presença de qualquer patologia em que seja contraindicado este tratamento. Na figura 4 estão descritas as contraindicações para o uso desta dieta. Na DC a principal fonte de energia provém dos lípidos e, por essa razão, o paciente não poderá ter qualquer patologia relacionada com o transporte ou com a oxidação dos ácidos graxos. Este tratamento também está contraindicado na deficiência de carboxilase do piruvato e em porfirias ( KOSSOFF EH et al., 2009).

<b>Contra-indicações absolutas</b>	Deficiência primária de carnitina Deficiência de carnitina palmitoil transferase I ou II Defeitos na $\beta$ -oxidação <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia média (MCAD)</li> <li>• Deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia longa (LCAD)</li> <li>• Deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia curta (SCAD)</li> <li>• Deficiência de desidrogenase de 3-hidroxiacil-CoA de cadeia longa</li> <li>• Deficiência de desidrogenase 3-hidroxiacil-CoA de cadeia média</li> </ul> Deficiência de carboxilase do piruvato Porfíria
<b>Contra-indicações relativas</b>	Incapacidade de manter uma nutrição adequada Identificação de foco cirúrgico Não cumprimento da dieta cetogênica pelos pais e/ou cuidadores

**Figura 4:** Contra- indicações para uso da dieta cetogênica

**Fonte:** Revista Nutrícias no.22 Porto set. 2014- Scielo

#### 12.4.17 DURAÇÃO E EFICÁCIA DA DIETA CETOGÊNICA

Segundo o autor Kossoff EH et al (2009), a duração da dieta não é igual em todos os casos, nem o método de descontinuação. É aconselhado que a pessoa permaneça na DC pelo menos durante 3 meses. Se não se observar diminuição do número crises epiléticas até este momento, a dieta deverá ser descontinuada. Se se obtiver uma redução da frequência das crises epiléticas superior a 50%, a dieta poderá ser interrompida após 2 anos, porém, Groesbeck et AL cita que já foram relatados casos em que a DC foi realizada durante 6 a 12 anos (GROESBECK DK, et al., 2006).

Martinez et al (2007) observaram que em crianças sem crises epiléticas durante a DC, cerca de 80% permaneceram sem crises após suspenderem o tratamento, demonstrando que poderá haver continuação da ausência das crises. A interrupção da DC deverá ser gradual, durante 2 a 3 meses, diminuindo a razão de 4:1, para 3:1 e para 2:1; mantendo-se de seguida a ingestão de alimentos cetogênicos, aumentando-se as calorias e os fluidos sem restrições. Na ausência de cetose urinária, o doente reinicia uma alimentação sem limitações (Kossoff EH, Zupec-Kania BA, et al.,...2009). Diversos estudos têm sido realizados com o intuito de avaliar a eficácia da DC no tratamento da epilepsia refratária. A maioria destes são retrospectivos e começaram a surgir na década de 20 e 30 do século anterior. De uma forma geral, cerca de um terço a metade dos doentes parecem ter uma boa resposta à DC, ocorrendo cessação ou marcada redução da frequência das crises epiléticas ( Wheless JW, 2006).

Vining et al, (1998) num estudo prospectivo não randomizado, relataram a eficácia da DC na redução da frequência das crises, e tendo em conta que cerca de 40% das crianças tiveram uma redução de mais de 50% do número de crises após 1 ano de tratamento, excluíram o efeito placebo, evidenciando assim o possível efeito terapêutico da DC (Vining EP, Freeman JM, et al 1998). Em outro estudo prospectivo, Freeman et al, relataram uma diminuição do número de crises superior a 50% em 59% dos casos ao fim de 3 meses com DC, sendo esta mais eficaz do que vários fármacos antiepiléticos recentes (Vining EP, Freeman JM, et al 1998). Apesar dos vários estudos já realizados, não existe muita evidência baseada em estudos randomizados.

Porém, um estudo prospectivo randomizado recente, concluiu a eficácia da DC no tratamento da epilepsia refratária em crianças (Lefevre F, Aronson N, 2000). Uma revisão

sistemática relatou que apesar de faltarem estudos controlados, existe evidência suficiente para determinar que a DC é eficaz na redução da frequência das crises em crianças com epilepsia refratária (Lefevre F, Aronson N, 2000). Mais recentemente, outra revisão sistemática relatou que cerca de 15,6% dos doentes tratados com DC demonstraram ausência de crises epiléticas e que cerca de 33% teve uma redução superior a 50% do número de crises (KEENE DL, 2006). Em Portugal um estudo foi publicado relatando a experiência de um serviço de Pediatria no tratamento de crianças com epilepsia refratária com DC, tendo os resultados apoiados a utilização da mesma (Marçal M, Deuchande S, et al., 2009).

#### **2.4.18 RECOMENDAÇÃO DA DIETA CETOGÊNICA NA EPILEPSIA REFRACTÁRIA.**

Meavillas S, et al (2001) afirmava que a indicação para dieta cetogênica segundo em certas síndromes epiléticas e em algumas etiologias de epilepsia onde está terapia é especialmente útil, incluindo, entre outros (MEAVILLAS S, et AL..., 2011), síndrome de Dravet, espasmos epiléticos infantis e síndrome de West, Doose, síndrome de Lennox-Gastaut, complexo de esclerose tuberosa e síndrome FIRES (síndrome de epilepsia relacionada à infecção febril). Por outro lado, a dieta cetogênica é o tratamento de escolha para doenças metabólicas que pode causar epilepsia incluindo a síndrome do déficit do transportador de glicose tipo I (GLUT1- DS) e deficiência do enzima piruvato desidrogenase. No geral, 50-60% dos pacientes tratados em uma experiência de dieta cetogênica pelo menos 50% redução na frequência de suas crises, sendo livre de crises em até 15-20% [1-7]. Além do bom controle das crises, observa-se melhora nos aspectos cognitivos e comportamentais desses pacientes.(REVISTA DE NEURO-LOGISTA,2018).

#### 2.4.19 EFICÁCIA DA DIETA CETOGÊNICA NA EPILEPSIA

Neal et al. realizaram o primeiro ensaio clínico aleatorizado (ECA), publicado em 2008, para avaliar a eficácia da DC em crianças com ERTF. Um total de 145 crianças foram divididas aleatoriamente em dois grupos: um recebeu a DC imediatamente (grupo de investigação); outro recebeu a DC após três meses com uma combinação de dois FAE (grupo controle). Após 3 meses, as crianças do grupo de investigação, apresentaram uma redução de 75% na frequência das crises; 38% mostraram uma redução > 50%; e 7% obtiveram uma redução > 90%, em comparação com o grupo controle. O mesmo grupo comparou a DCC com a dieta TCM e concluíram que ambas as terapias têm eficácia e tolerabilidade comparáveis (Kverneland M, et AL..., 2019).

Um ECA publicado em 2017, avaliou a eficácia da DC na frequência e na gravidade das crises em crianças e adolescentes. Obtiveram resultados alinhados com ECA de Neal et al., em que 50% dos indivíduos com DC apresentaram uma redução > 50% na frequência das crises, enquanto que apenas 18% dos indivíduos do grupo com FAE, obtiveram a mesma percentagem de redução. Relativamente à redução da gravidade das crises, a DC mostrou-se mais eficaz, com uma diminuição das pontuações da gravidade duas vezes superior. Uma revisão sistemática de 2018 resume os dados de 11 ECA referentes à DC. Esta abrange um total de 778 pacientes, incluindo 712 crianças e 66 adultos. Do total, 85% dos pacientes apresentaram uma redução de mais de metade das crises, após 3 meses de tratamento com DCC; 55% apresentaram liberdade convulsiva (GOSWAMI JN, et AL., 2019).

Goswami JN, et al (2019) e os demais, verificaram que a DC pode melhorar as funções cognitivas, estado de alerta, socialização e qualidade do sono. Vários estudos demonstraram que a DAM, para além de mais palatável, é tão eficaz quanto a DCC no tratamento da ERTF em crianças com mais de 2 anos de idade. No entanto, a DCC foi mais eficaz em crianças com menos de 2 anos (GOSWAMI JN, et AL., 2019).

Liu H, et al, (2018) em uma meta análise publicada em 2018, reuniu 16 estudos, com um total de 338 pacientes adultos que foram submetidos à DC como um complemento aos FAE.

A análise mostrou que 13% dos pacientes ficaram livres de crises; 53% obtiveram uma redução  $\geq 50\%$  e 27% mostraram uma redução < 50% (LIU H, et AL..., 2018).

Um estudo observacional descritivo, publicado em janeiro deste ano, realizado com 26 crianças tratadas com a DC, durante mais de 2 anos, verificaram que metade dos pacientes apresentou liberdade convulsiva e, cerca de 60 a 75% uma diminuição  $\geq 90\%$  (Ruiz Herrero J et AL..., 2020).

Para aderir à dieta cetogênica, o autor Ramos AMF (2011) citar que o paciente deve passar por triagem com uma equipe multidisciplinar que nela incluem neuropediatra, pediatra, assistente social, psicólogo e nutricionista (Ramos AMF, 2011).

De acordo com Kossoff EH, et AL, (2009) a equipe multidisciplinar realizará exames preliminares para avaliar a maior probabilidade de êxito no tratamento e analisar os resultados dos exames de sua competência. O neurologista é responsável pela avaliação neurológica, etiologia, tipo de convulsões, frequência de crises, Holter Cerebral, drogas antiepilépticas e outras avaliações de medicamentos e ressonância magnética. Segundo Kossoff EH, et al os demais exames devem ser avaliados em conjunto com o nutricionista e pediatra, sendo essa avaliação do perfil bioquímico sanguínea, principalmente o sódio, potássio, cloreto, cálcio, fosfato, magnésio, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, bilirrubina total, glicemia, ureia, creatinina, exame de urina e lipidograma. O psicólogo fará a avaliação cognitiva e junto da assistência social a avaliação dinâmica familiar. E por fim, o nutricionista realizará a avaliação nutricional através do peso, altura e peso ideal para a estatura, índice de massa corporal (IMC), dobras cutâneas, histórico da dieta, análise de impedância bioelétrica e calorimetria indireta. Caso tenha histórico de doenças cardíacas, cabe ao cardiologista apresentar o eletrocardiograma e ultrassom do abdome (Kossoff EH et al, 2009)

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observou-se que há grande incidência de pessoas com epilepsia no mundo, principalmente com a epilepsia refratária. E cada vez mais andam em buscas de métodos alternativos para a melhora a qualidade de vida.

A epilepsia refratária se caracteriza quando não há resposta de até três medicamentos anticonvulsivantes, e assim é chamada de epilepsia refratária ou de difícil controle medicamentoso.

Um dos tratamentos para epilepsia refratária é a dieta cetogênica, que é o ideal na primeira infância tendo sua eficácia comprovada.

É fundamental ressaltar que o tratamento deve ser iniciado após criteriosa avaliação do paciente, incluindo exames neurológicos, clínicos, laboratoriais e nutricionais, necessitando que seja iniciada, por precaução, em ambiente hospitalar e do envolvimento de uma equipe multidisciplinar. Não somente a criança, mas toda a sua família, deve estar inserida no tratamento, para que o paciente se sinta acolhido e incluído no contexto familiar.

O planejamento da dieta é individualizado, seguindo-se recomendações energéticas e proporções dos nutrientes (gorduras, proteínas e carboidratos) específicos.

A dieta cetogênica é uma alternativa importante para o tratamento de pacientes com epilepsia refratária ao uso de fármacos antiepiléticos. A aplicação da dieta na prática exige da família e da criança uma mudança radical nos hábitos alimentares, o que representa um grande desafio dos profissionais de saúde envolvidos no tratamento da epilepsia, especialmente o nutricionista, de forma a contribuir com a cooperação e adesão ao tratamento.

Apesar de vários estudos sobre mecanismo de ação da dieta cetogênica, ainda é controverso. Porém teorias relacionam os corpos cetônicos como fonte de energia em jejum, alterando assim o neurotransmissor GABA.

Os efeitos metabólicas induzidas pela dieta cetogênica incluem: desidratação parcial, a estabilização dos níveis séricos de glicose, mudanças na concentração lipídica e a adaptação do cérebro.

Os efeitos indesejáveis da dieta incluem: vômitos, letargia ou irritabilidade, taquicardia e hiperventilação

Sobre a eficácia da dieta, os pacientes têm obtido uma boa resposta ao tratamento, com a redução de crises devido ao estado cetótico que é imposto a ele.

Apesar da dieta cetogênica está sendo utilizada para tratamento de epilepsia, ainda não se conhece o mecanismo de ação da mesma.

Conclui que a dieta cetogênica é uma alternativa que traz bons resultados no tratamento de pacientes com epilepsia refratária. Os estudos apresentados demonstram a eficácia no controle de crises epiléticas, mas em conclusão dos presentes artigos, ainda se faz necessário estudos mais aprofundados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARABALLO R, Vaccarezza M, Cersósimo R, Ríos V, Soraru A, Arroyo H, et al. **Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients.** *Seizure* 2011; 20: 640-5.

ARAYA-QUINTANILLA F, Celis-Rosati A, Rodríguez-Leiva C, Silva-Navarro C, Silva-Pinto Y, Toro-Jeria B. **Efectividad de la dieta cetogénica en niños con epilepsia refractaria: revisión sistemática.** *Rev Neurol.* 2016; 62:439-48.

RAMÍREZ - CAMACHO A, Meavilla S, Catalán N, Gutiérrez A, Campistol J. **Experiencia con la dieta cetogénica como tratamiento en la epilepsia refractaria.** *Rev Neurol.* 2011;53:524-30

DEVINSKY O. **Patients with refractory seizures.** *N Engl J Med.* 1999; 340(20):1565.

KOSSOFF EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. **Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group.** *Epilepsia.* 2009;50(2):304.

YUDKOFF M, Daikhin Y, Melo TM, Nissim I, Sonnewald U, Nissim I. **The ketogenic diet and brain metabolism of amino acids: relationship to the anticonvulsant effect.** *Ann Rev Nutr.* 2007;27:415-30.

KOSSOFF EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AG, Blackford R, et al. Charlie Foundation, Practice Committee of the Child Neurology Society; **International Ketogenic Diet Study Group. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia** 2009; 50: 304-17.

ARMENO M, Caraballo R, Vaccarezza M, Alberti MJ, Ríos V, Galicchio S, et al. **Consenso nacional sobre dieta cetogénica. Rev Neurol.** 2014; 59(5):213-23.

NEAL EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N and Fitzsimmons G. **The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. Lancet Neurol.** 2008;7(6):500-6.

SHORVON SD. **The etiologic classification of epilepsy. Epilepsia.** 2011. Disponível em <[https://scholar.google.com.br/scholar?q=SHORVON+SD.+The+etiologic+classification+of+epilepsy.Epilepsia.+2011%3B52&hl=pt-BR&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholar](https://scholar.google.com.br/scholar?q=SHORVON+SD.+The+etiologic+classification+of+epilepsy.Epilepsia.+2011%3B52&hl=pt-BR&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar)> Acesso 20 de outubro de 2020.

MASSIANO SA. **Ketogenic diet and metabolic therapies.** Expanded roles in health and disease. New York: Oxford University Press; 2017. 11. Keene

SCHWARTZKROINh PA. **Mechanisms underlying the anti-epileptic efficacy of the ketogenic diet.** Epilepsy Res 1999; 37: 171-80. 14. Yudkoff M Daikhin Y, Horyn O, Nissim I. Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine and GABA. Epilepsia 2008;

NATION J, Humphrey M, MacKay M, Boneh A. **Linear growth of children on a ketogenic diet: does the protein-to-energy ratio matter?** J Child Neurol 2014; 29: 1496-501.

GROLEAU V, Schall JI, Stallings VA, Bergqvist CA. **Long-term impact of the ketogenic diet on growth and resting energy expenditure in children with intractable epilepsy.** Dev Med Child Neurol 2014. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24749520/>> Acesso 22 de outubro de 2020.

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

GISSEL T, Poulsen CS, Vestergaard P. **Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children.** Expert Opin Drug Saf 2007; 6: 267-78.

HAWKES CP1, Levine MA. **Ketotic hypercalcemia: a case series and description of a novel entity.** J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1531-6.

BERTOLI S, Striuli L, Testolin G, Cardinali S, Veggiotti P, Salvatori GC, et al. **Nutritional status and bone mineral mass in children treated with ketogenic diet.** *Recenti Prog Med* 2002; 93: 671-5.

FURTH SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EP, et al. **Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet.** *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 125-8.

KLIEB S, Koo HP, Bloom DA, Faerber GJ. **Nephrolithiasis associated with the ketogenic diet.** *J Urol* 2000; 164: 464-6. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893623/> > Acesso em 30 de outubro de 2020.

SAMPATH A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EP. **Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention.** *J Child Neurol* 2007; 22: 375-8

YUDKOFF M Daikhin Y, Horyn O, Nissim I. **Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine and GABA.** *Epilepsia* 2008; 49: 23-6. 15. Kwan P, Bro

GROESBECK DK, Blum RM, Kossoff EH. **Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy.** *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 978-81

WILLMONTT NS, Bryan RA. Case report: **scurvy in an epileptic child on a ketogenic diet with oral complications.** *Eur Arch Paediatr Dent* 2008; 9: 148-52

HOYT CS, Billson FA. **Optic neuropathy in ketogenic diet.** *Br J Ophthalmol* 1979; 63: 191-4.

BERGQVIST AG, Chee CM, Lutchka L, Rychik J, Stallings VA. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: **a complication of the ketogenic diet.** *Epilepsia* 2003; 44: 618-20

GIBSON RS. **Zinc supplementation for infants.** Lancet 2000; 355: 2008-9

GROESBECK DK, Blum RM, Kossoff EH. **Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy.** Dev Med Child Neurol 2006; 48: 978-81.

BANK IM, Shemie SD, Rosenblatt B, Bernard C, Mackie AS. **Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet.** Pediatr Neurol 2008; 39: 429-31

LEVANDER OA. **A global view of human selenium nutrition.** Annu Rev Nutr 1987; 7: 227-50.

HAYASHI A, Kumada T, Nozaki F, Hiejima I, Miyajima T, Fujii T. **Changes in serum levels of selenium, zinc and copper in patients on a ketogenic diet using Ketonformula.** No To Hattatsu 2013; 45: 288-93

COPPOLA G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. **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.

ANIL M, Helvacı M, Ozbal E, Kalenderer O, Anil AB, Dilek M. **Serum and muscle carnitine levels in epileptic children receiving sodium valproate.** J Child Neurol 2009; 24: 80-6.

VERROTTI A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. **Carnitine deficiency and hyperammonemia in children receiving valproic acid with and without other anticonvulsant drugs.** Int J Clin Lab Res 1999; 29: 36-40.

FUKUDA M, Kawabe M, Takehara M, Iwano S, Kuwabara K, Kikuchi C, et al. **Carnitine deficiency: risk factors and incidence in children with epilepsy.** Brain Dev 2015; 37: 790-6.

NEAL EG1, Zupec-Kania B, Pfeifer HH. **Carnitine, nutritional supplementation and discontinuation of ketogenic diet therapies.** Epilepsy Res 2012; 100: 267-71

KOSSOFF EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. **Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group.** Epilepsia. 2009; 50(2):304-17.

GROESBECK DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. Dev Med Child Neurol. 2006; 48(12):978-81.

MARTINEZ CC, Pyzik PL, Kossoff EH. **Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors.** Epilepsia. 2007; 48(1):187-90

WHELESS JW. **The Ketogenic Diet.** In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, editors. Pediatric Neurology Principles & Practice. 4 th ed. Philadelphia: Mosby; 2006. 1, p. 1131-50

VINING EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, et al. **A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet.** Arch Neurol. 1998; 55(11):1433-7.

LEFEVRE F, Aronson N. **Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy.** Pediatrics. 2000; 105(4):E46.

MARÇAL M, Deuchande S, Lima S, Vale G, Alves E, Ferreira JC, et al. **Dieta cetogênica. A experiência de um Serviço de Pediatria.** Acta Pediátrica Portuguesa. 2009; 40(3):116-9.

ARAYA-QUINTANILLA F. **Eficácia de uma dieta cetogênica em crianças com epilepsia refratária:** uma revisão sistemática. Journal of Neurology, 2016. <Disponível em <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2001/RN%2009%2003/Pages%20from%20RN%2009%2003-7.pdf>> Acesso em 5 de setembro de 2020

SIRVEN JI. **Epilepsy: a spectral disorder.** Cold Spring Harb Perspect Med 2015;5:a022848

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.

PANAYIOTOPOULOS CP. **The new ILAE report on terminology and concepts for organization of .** 2012. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22242702/> > Acesso em 10 de setembro de 2020

**EPILEPTIC seizures: a clinician's critical view and contribution.** Epilepsia. 2011; 52: 2155–60

Elger CE, Schmidt D. **Modern management of epilepsy: a practical approach.** Epilepsy Behav 2008; 12: 501- 39.

KEENE DL. **A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy.** PediatrNeurol. 200

GOSWAMI JN, Sharma S. **Current Perspectives On The Role Of The Ketogenic Diet In Epilepsy Management.** Neuropsychiatr Dis Treat. 2019; 15:3273-85.

KIM JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, et al. **Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy.** Epilepsia. 2016; 57(1):51-8.

LIU H, Yang Y, Wang Y, Tang H, Zhang F, Zhang Y, et al. **Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies.** *Epilepsia Open.* 2018; 3(1):9-17

RUIZ Herrero J, Canedo Villarroya E, Garcia Penas JJ, Garcia Alcolea B, Gomez Fernandez B, Puerta Macfarland LA, et al. **Safety and Effectiveness of the Prolonged Treatment of Children with a Ketogenic Diet.** *Nutrients.* 2020; 12(2)

HAUSER W, Hesdorffer DC. The natural history of seizures. In: Wyllie E. **The treatment of epilepsy: Principles and practice.** Baltimore. Williams & Wilkins; 1996. p.173-8.

GEYELIN HR. **Fasting as a method of treating epilepsy.** *Med Rec* 1921; 99:1037-9.

WILDER RM. **The effects of ketonemia on the course of epilepsy.** *Mayo Clin Proc* 1921; 2:307-8

SWINK TD, Vining EP, Freeman JM. **The ketogenic diet: 1997.** *Adv Pediatr* 1997; 44:239-329.

BAINBRIDGE JL, Gidal BE, Ryan M. **The Ketogenic Diet.** *Pharmacotherapy* 1999; 19(6):782-6.

WHELESS JW, Baumgartner J, Ghanbari C. **Vagus nerve stimulation and the ketogenic diet.** *Neurol Clin* 2001; 19(2):371-407.





