

# Eficácia da Dieta Cetogênica no Tratamento da Epilepsia Refratária em Crianças e em Adolescentes

Ana Maria Figueiredo Ramos\*

## RESUMO

A dieta cetogênica, usada inicialmente na década de vinte, atualmente vem readquirindo importância no tratamento de casos de epilepsia refratária. Consiste em dieta com alto teor de gordura e baixo teor de proteínas e de carboidratos, levando a um estado de cetose. O mecanismo de ação da dieta cetogênica ainda não está claro, porém a mesma tem se mostrado como boa terapêutica em casos refratários de crises tônico-clônicas generalizadas, crises acinéticas, crises parciais complexas, crises de ausência e ataques mioclônicos. Parece ser eficiente somente em crianças e em adolescentes. Como resultados positivos podemos observar diminuição ou remissão das crises. O tratamento é de dois a três anos, nos quais são conferidas diariamente a glicemia e a cetonúria. Há a necessidade de suplementação com polivitamínicos e cálcio. As drogas antiepilépticas devem ser monitoradas com atenção.

Unitermos: Dieta cetogênica, epilepsia refratária, criança, adolescente, eficácia.

## Introdução

Na sociedade contemporânea, a epilepsia tem papel de destaque, quer pela sua frequência quer pelas suas implicações socioeconômicas. Atualmente, existem várias drogas com diferentes mecanismos de ação para os tratamentos das epilepsias<sup>1,2</sup> (bloqueio nos canais de sódio neuronais, aumento do GABA, inibição do complexo enzimático GABA transaminase, entre outros). Apesar de eficientes, essas drogas não conseguem debelar todos os tipos de crises<sup>3</sup>. Mesmo após propedêutica e tratamento com drogas indicadas adequadamente, muitos casos não apresentam remissão. Wilder<sup>4</sup> propôs, em 1921, uma dieta rica em gorduras e pobre em carboidratos e proteínas que poderia reproduzir a cetose e a acidose metabólica características do jejum, permitindo a manutenção desse estado por período de tempo maior<sup>5</sup>. Essa dieta recebeu a denominação de dieta cetogênica. O uso da dieta cetogênica no controle de pacientes epiléticos teve destaque durante a década de 20, quando apenas duas drogas antiepilépticas (DAE) eram conhecidas, os brometos e o fenobarbital. Com o advento de novas e potentes drogas nas décadas seguintes, a dieta cetogênica praticamente deixou de ser usada em quase todos os centros mé-

dicos. Barron e Hunt<sup>3</sup>, na década de 1990, observaram a importância da dieta cetogênica e decidiram uma progressiva retomada da mesma no tratamento das epilepsias, mesmo diante dos avanços tecnológicos para a investigação e tratamento das doenças neurológicas e do desenvolvimento concomitante de DAE modernas. Sendo uma opção no tratamento para os casos não responsivos à medicação usual, as chamadas epilepsias intratáveis de difícil controle medicamentoso acompanhadas de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e mesmo regressão das funções cognitivas<sup>6</sup>. Porém, atualmente, há um ressurgimento de interesse na sua utilização, pelos benefícios que a mesma apresenta tanto na diminuição das crises como na qualidade de vida.

## Conceito

Dieta cetogênica é uma dieta especial que induz o organismo humano a produzir uma modificação química resultando em cetose crônica<sup>7</sup>. Esse estado de cetose mostra um efeito antiepiléptico cujo mecanismo de ação preciso não é completamente entendido<sup>8</sup>. A dieta cetogênica é capaz de reverter o cérebro a formas mais primitivas do metabolismo e é por esta razão que a dieta é mais eficaz em criança,

\* Nutricionista. Especialista em Nutrição Clínica. Colaboradora da Neuropediatria da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

seguido de adolescentes e, em menor escala, em adultos, por ser mais difícil esse processo. Consiste em dieta hiperlipídica, hipoglicídica, normoprotéica, hipocalórica, além de limitação da oferta líquida.

### Indicações

A dieta tem se mostrado boa terapêutica nos casos de epilepsia quando as medicações convencionais não controlam as crises adequadamente, ou casos em que os medicamentos causam efeitos adversos que dificultam sua utilização<sup>9</sup>. Bons resultados têm sido observados em crises mioclônicas, crises acinéticas, crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais complexas e crises de ausência. Antes se pensava não ser efetiva em adultos, mas atualmente essa hipótese já se faz aceitável<sup>10</sup>. Thiele<sup>11</sup> tem trabalhado com a dieta cetogênica em adultos, verificando ser mais difícil que os mesmos atinjam a cetose necessária para a dieta, bem como mantê-la, embora tendo resistência, disse: “Se eu fosse portadora de epilepsia e não respondesse ao tratamento medicamentoso e pelos efeitos colaterais, certamente aderiria à dieta cetogênica.”

Os melhores resultados são observados em crianças com mais de um ano de idade<sup>12</sup>, mas mediante literatura e em nossa própria pesquisa pudemos observar que com adolescentes os resultados também são bastante satisfatórios. Nordli<sup>3</sup> *et al.* avaliaram 32 crianças com epilepsia de difícil controle em tratamento com a dieta cetogênica com aceitação de 96,4%, comprovando a sua eficiência mediante as crises epiléticas refratárias.

Os médicos dispõem, atualmente, de quatro modalidades terapêuticas principais para a epilepsia intratável: cirurgia da epilepsia, dieta cetogênica e estimulador do nervo vago.

### Descrição da dieta

Para o sucesso do tratamento, é necessária a orientação do nutricionista, acompanhamento médico e, fundamentalmente, a participação da família, que deve estar atenta às normas do tratamento, mediante entrevista prévia com assistente social e com psicóloga. A dieta deve ser iniciada em ambiente hospitalar com jejum programado para 24 a 48 horas. Observado por Sankar e Sotero<sup>14</sup>, a dieta cetogênica foi desenvolvida a partir da Constatação de que o jejum simula os efeitos bioquímicos da cetose. Durante o período de internação, com duração de três a cinco dias, devem ser feitos exames laboratoriais,

como dosagem dos níveis séricos das drogas, dosagem da glicemia e cetonúria de seis em seis horas. Peso e sinais vitais devem ser monitorados. Ao mesmo tempo, a família deve ser orientada sobre os procedimentos de dosagem de glicemia e cetonúria, que serão efetuados em casa, e da necessidade de acompanhamento rigoroso e interação de todos no tratamento do paciente. Por ser uma dieta hiperlipídica, hipoglicídica e normoprotéica, algumas crianças podem oferecer resistência, dificultando, assim, o tratamento. Para melhorar a aceitabilidade, adaptamos e ampliamos o cardápio ao gosto do paciente, incluindo receitas palatáveis, bem elaboradas e acessíveis.

O nutricionista, ao calcular a dieta, deve obedecer aos seguintes aspectos. Cálculo da taxa calórica a ser oferecida ao paciente que varia em função do peso ideal para a idade. Dessas calorias, 75% a 90% devem provir de gorduras<sup>12</sup>. Na maioria das crianças, estabelece-se a relação 4:1 (gordura = 4: carboidrato + proteína = 1). Devem ser satisfeitas as recomendações nutricionais mínimas de proteínas para crianças, que variam de 1 a 1,3 g/kg de peso corpóreo, dependendo da idade. Indicada para crianças e adolescentes<sup>15</sup> (a experiência com adultos é limitada, mas não impossível, desde que os mesmos aceitem as condições da dieta), deve ser feita de forma rígida, seguindo-se a proporção de 3 a 5 g de gordura para cada uma de carboidrato (3 a 5:1), sendo o alimento muito bem pesado e/ou quantificado.

A quantidade calórica indicada deve ser dividida em quatro refeições diárias. São restritos, durante o tratamento, qualquer tipo de doce que não esteja adequadamente inserido na dieta, necessitando-se inclusive saber a quantidade de açúcares existentes nas medicações em uso. É necessária suplementação de cálcio e polivitamínicos isentos de açúcares<sup>15</sup>. Na dieta cetogênica, há baixos níveis de proteínas e, quase por definição, uma deficiência secundária de carnitina<sup>14</sup>. A carnitina é necessária para o transporte das gorduras de cadeias longas, possibilitando a penetração das mesmas nas membranas das mitocôndrias onde serão metabolizadas. A necessidade do suplemento de carnitina é, entretanto, discutível.

A dieta cetogênica é nutricionalmente completa quando suplementos apropriados são administrados, bem como a utilização de frutas e verduras, porém, seu valor biológico deve ser considerado na confecção da dieta. Durante todo o tratamento, que dura cerca de dois a três anos, é necessário controlar o nível dos corpos cetônicos urinários e da glicemia, os quais devem ser realizados três vezes ao dia. A cetonúria deve ser mantida em ++++ (quatro cruces) e a glicemia acima de 70 mg%.

A resposta à dieta é variável. Um número significativo de pacientes apresenta diminuição dos episódios de crise, e outros, remissão total. Alguns pacientes não apresentam qualquer resposta ao tratamento. Depois de iniciada a dieta, os resultados podem ser esperados até dois meses, indicando-se interrompê-la após esse período, caso não traga benefício ao paciente.

O início de resposta ao tratamento também é variável, sendo referidos resultados observados durante a internação hospitalar, no início do tratamento ou depois de alguns meses.

Durante o tratamento, devem ser obedecidos os esquemas de drogas antiepilépticas, dando preferência à politerapia de no máximo duas drogas. Se necessárias, as modificações serão realizadas de acordo com o critério médico, bem como a diminuição na dosagem e ou retirada gradativa.

### Interação drogas x nutriente

As DAE, quando tomadas por período de vários meses a vários anos, afetam o estado nutricional<sup>16</sup> da criança (Tabela 1), adolescente e até mesmo do adulto<sup>17</sup>. O aparecimento de raquitismo com o uso crônico de algumas DAE, como o fenobarbital, fenitoína e primidona são relatados por alguns autores, uma vez que tais drogas interferem na absorção intestinal do cálcio por aumentar o metabolismo da vitamina D no fígado, resultando, a longo prazo, em osteomalácia e raquitismo clínico<sup>18</sup>. O metabolismo da fenitoína requer ácido fólico e é acelerado pela suplementação da vitamina, possivelmente resultando em níveis subterapêuticos da droga<sup>19</sup>. Devido a isso, cuidados devem ser tomados quando da administração de suplementações que contêm ácido fólico. A fenitoína e o fenobarbital são ligados primariamente pela albumina sanguínea. Queda dos seus níveis séricos limita a quantidade da droga ligada, resultando em alta concentração livre da medicação, com possibilidade de intoxicação. O valproato de sódio é conhecido por causar deficiência de carnitina, que apresenta como sintomas: fraqueza muscular, confusão mental e angina.

Durante o tratamento, as drogas em uso podem, de acordo com a melhora do quadro, ter suas dosagens diminuídas ou mesmo serem suspensas.

### Efeitos colaterais

O principal e mais temido efeito colateral é a hipoglicemia. Nesse caso, o paciente pode apresentar náuseas, fraqueza, sudorese, vertigem e letargia. Se

a glicemia encontra-se entre 30mg% a 40 mg% e a criança encontra-se bem, dosar novamente a glicemia após duas horas. Se a criança e o nível glicêmico estiverem estáveis, manter a conduta. Se a criança apresentar sintomas ou se a glicemia for menor que 30 mg% dar de 15 ml a 30 ml de suco de laranja<sup>12</sup>. Outros efeitos colaterais observados são: perda de peso, náuseas, obstipação intestinal, sonolência. A curto prazo: desidratação, hipoglicemia, vômitos, diarréia, recusa alimentar. A longo prazo: cálculo renal, infecções recorrentes, hiperuricemia, hipocalcemia, acidose, hipercolesterolemia, irritabilidade, letargia, recusa alimentar, litíase urinária. Tem sido também relatado desenvolvimento de cálculos renais. Durante o regime, o médico deve orientar a família quanto a possível ocorrência dos sintomas provenientes dos efeitos colaterais. Finalmente, devemos ressaltar que, devido à compra de alguns alimentos que não fazem parte do dia-a-dia da família e a dificuldade inicial na preparação, a dieta cetogênica deve ter seu uso restrito somente aos casos de epilepsia refratária, ou seja, aos casos selecionados quando já foram tentados outros tratamentos.

### Conclusão

Os resultados preliminares de um estudo multicêntrico parecem indicar que a dieta cetogênica pode ser útil no controle das crises em uma porcentagem de crianças que não tiveram suas crises controladas com medicamentos. Aproximadamente 33% dessas crianças alcançam controle completo e outras 33% são capazes de melhorar o controle e diminuir seus medicamentos. O tipo de crise não prevê quais crianças podem se beneficiar com a dieta.

Os outros benefícios da dieta cetogênica são principalmente o de evitar os efeitos colaterais das DAE como sedação ou alteração de julgamento, bem como economizar em gastos com medicamentos. Outro aspecto da dieta refere-se à difícil aderência, mas conseguimos desenvolver uma tabela de alimentos que variam de 10 a 100 ml/g, contendo valor calórico, quantidades de carboidratos, gorduras e proteínas, facilitando assim a elaboração do cardápio e sua manipulação. A dieta estipula que para cada seis calorias consumidas, quatro devem vir de gorduras e as outras duas de proteínas e carboidratos. Parece, no início, ser difícil para a criança evitar os carboidratos, mas ela nos surpreende em não fazer questão dos mesmos quando percebe que está se sentindo melhor. As porções devem ser cuidadosamente pesadas e a dieta deve ser supervisionada por um nutricionista familiarizado com a dieta. Além disso,

**Tabela 1** Drogas antiepiléticas e efeitos nutricionais a elas associados

Drogas mais utilizadas	Nome comercial	Efeitos nutricionais associados	Tipo de açúcar e/ou adoçante na formulação
<b>Crises generalizadas tônico-clônicas</b>			
Fenitoína (adultos)	Hidantal®	Náusea, vômito, constipação, redução do paladar; catabolismo das vitaminas D e K; redução dos níveis de cálcio, folatos e magnésio; causa supercrescimento das gengivas	Inclui sacarose na sua formulação
Fenobarbital	Gardenal®	Aumento do apetite ou anorexia, náuseas, vômitos; catabolismo das vitaminas D e K; redução da densidade óssea	Inclui sacarina solúvel e amido de milho em sua formulação
Primidona	Primidona®	Perturbação gastrointestinal e perda de peso	Inclui sacarose na sua formulação
Carbamazepina	Tegretol®	Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, xerostomia (boca seca), glossite (língua sensível), estomatite; aumento do nitrogênio uréico sérico	Inclui sacarina sódica na suspensão
<b>Crises epiléticas de ausência</b>			
Ácido valpróico Valproato de sódio	Depakene® Depakote®	Náusea, vômito, indigestão, diarreia, dor abdominal, constipação, anorexia e perda de peso, ou aumento do apetite e aumento de peso	Depakene® e Depakote® incluem sacarina em sua formulação
Clonazepam	Clonopin® Rivotril®	Hiperatividade, redução no alcance da atenção, comportamento impulsivo, aumento de peso	Rivotril® inclui sacarina em sua formulação
<b>Convulsões parciais</b>			
Fenitoína (adultos)	Hidantal®	Náusea, vômito e constipação, redução do paladar; catabolismo das vitaminas D e K; redução dos níveis de cálcio, folatos, magnésio; causa supercrescimento das gengivas	Inclui sacarose na sua formulação
Fenobarbital	Gardenal®	Aumento do apetite ou anorexia, náuseas, vômitos, catabolismo das vitaminas D e K; redução da densidade óssea	Inclui sacarina solúvel e amido de milho em sua formulação
Carbamazepina	Tegretol®	Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, xerostomia (boca seca), glossite (língua sensível), estomatite, aumento do nitrogênio uréico sérico	Inclui sacarina sódica na suspensão

a dieta deve ser iniciada após jejum de 24 a 48 horas que é monitorado enquanto a criança está hospitalizada para prevenir hipoglicemia.

Similarmente às drogas antiepilépticas, a dieta não representa cura, mas meramente outra modalidade de tratamento complementar para controlar as crises refratárias de difícil controle medicamentoso.

## SUMMARY

### **Ketogenic diet efficacy used in the treatment of children and adolescents refractory epilepsy**

The ketogenic diet was used initially in the twenties and now is reacquiring importance in the treatment of refractory epilepsy. It consists on a diet high in fat, and low in proteins and carbohydrates, leaving to a ketotic state. The mechanism of action of the ketogenic diet is not clear. It has been demonstrated that the ketogenic diet is a good form of therapeutic in refractory cases of tonic-clonic seizures, complex partial seizure, myoclonic seizures, acinetic and absence crisis. It seems to be efficient in children and adolescent. As positive results we can observe decrease or remission of the seizures. The treatment lasts about two years. Blood glucose and the urine ketones must be checked daily. It is necessary to add a suplement with vitamins and calcium. The antiepileptic medication should be monitored with attention.

## Keywords

Ketogenic diet, refractory epilepsy, children, adolescent, efficacy.

## Referências

1. Ben-Menachen E. New antiepileptic drugs and non-pharmacological treatments. *Curr Opin Neurol*, 13(2):165-70, 2000.
2. Janiro D. Blood-brain barrier, íon homeostats and epilepsy: possible implications towards the understanding of ketogenic diet machanisms: *Epilepsy*, 37(3): 223-32, 1999.
3. Barron TF, Hunt SL. A review of the newer ant epileptic drugs and the ketogenic diet. *Clin Pediatrics*, 36(9):513-21, 1997.
4. Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull*, 10:341-57, 1921.
5. Swink T, Vining EPG, Freeman JM. The ketogenic diet. *Adv Pediatric*, 44:297-329, 1997.
6. De Vivo DC, Leckie MP, Ferrendelli JS, Mcdougal DJR. Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Ann Neurol*, 3:331-7, 1978.
7. Su SW, Cilio MR, Sogawa Y, Silveira DC, Holmes GL, Stafstrom CE, Silveira D. Timing of ketogenic diet initiation in na experimental epilepsy model. *Brain Res Dev Brain Res*, 125(1-2):131-8, 2000.
8. Vining EP. Clinical efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Res*, 37(3):181-90, 1999.
9. Kinsman SL, Vining EP, Guaskey AS, Mellits D, Freeman JM. Efficacy of the diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. *Epilepsia*, 33(6):1132-6, 1992.
10. Sirven J, Whedon B, Caplan D, Liporace J, Glosner D, O'Dwyer J, Sperling MR. The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia*, 40(12):1721-6, 1999.
11. Thiele EMD. 'The ketogenic diet is good way of approaching and treating epilepsy', Director of the Ketogenic Diet Program Children's Hospital in Boston, 2000.
12. Freeman JM, Kelly MT, Freeman JB. The epilepsy diet treatment. An introduction to the ketogenic diet. In: Demos Vermin (ed), 2<sup>nd</sup> ed., New York, 1996.
13. Nordli Jr DR, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, Seidel WT, De Vivo DC. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics*, 108(1):129-33, 2001.
14. Sankar R, Sotero de Menezes M. Metabolic and endocrine aspects of the ketogenic diet. *Epilepsy Res*, 37(3):191-201, 1999.
15. Freeman JM e Vinning EPG. Seizures decreased rapidly after fasting. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 153:946-9, 1999.
16. Krause MV, Mahan LK. Alimentos, nutrição e dietoterapia: cuidado nutricional nas doenças do sistema nervoso 8<sup>a</sup> ed. São Paulo, Ed Roca, 1995, pp.728-9.
17. Zanini AC, OGA S. Farmacologia aplicada. 5<sup>a</sup> ed., São Paulo, Atheneu Editora 1994, pp. 341-2; 440-6.
18. Krause MV, Mahan LK. Alimentos, nutrição e dietoterapia: cuidado nutricional nas doenças do sistema nervoso e distúrbios mentais. 7<sup>a</sup> ed., São Paulo, Ed Roca, 1991, pp. 653-4.
19. Krause MV, Mahan LK. Alimentos, nutrição e dietoterapia: as interações entre drogas e nutrientes e o estado nutricional. 7<sup>a</sup> ed., São Paulo, Ed. Roca, 1991, pp. 410-415.

## Endereço para correspondência:

Escola Paulista de Medicina – Unifesp  
 Ana Maria Figueiredo Ramos  
 Disciplina de Neurologia  
 Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino  
 CEP 04023-900 – São Paulo, SP  
 E-mail: figueiredoramos@uol.com.br