

FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE - FPS
INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO
FIGUEIRA - IMIP
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA - PIC

Perfil epidemiológico e características laboratoriais em crianças e adolescentes com epilepsia refratária candidatos a dieta cetogênica/Atkins modificada atendidos no Ambulatório de Dieta Cetogênica do IMIP

Autora:

Mariana Figueirêdo Malheiros

Coautoras:

Elinny Lima Queiroz

Maria Eduarda Araripe Costa

Colaboradoras:

Larissa de Andrade Viana

Paula Azoubel de Souza

Orientadoras:

Fernanda Maria Ulisses Montenegro

Adélia Maria de Miranda Henriques Souza

Recife

Agosto de 2019

DADOS DAS ORIENTADORAS:

1. Fernanda Maria Ulisses Montenegro

Doutora em Saúde Materno Infantil do IMIP¹

Tutora de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS²

Preceptora do Ambulatório de Pediatria Geral do IMIP¹

RG: 3610061 / CPF: 710.833.834-34

Telefone: (81) 988951443

E-mail: fmum@hotmail.com

2. Adélia Maria de Miranda Henriques Souza

Neurologista Infantil do IMIP¹

Mestre e Doutora em Neurociências e Ciências do Comportamento - UFPE

RG: 2288685 / CPF: 417.493.404-53

Telefone: (81) 988981639

E-mail: adelianeuro@gmail.com

DADOS DA AUTORA:

1. Mariana Figueirêdo Malheiros

Estudante de medicina do 6º período da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS²

Telefone: (81) 991978003

E-mail: marianafigm@gmail.com

DADOS DAS COAUTORAS

1. Elinny Lima Queiroz

Estudante de medicina do 6º período da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS²

Telefone: (81) 996842187

E-mail: elinnylima99@gmail.com

2. Maria Eduarda Araripe Costa

Estudante de medicina do 6º período da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS²

Telefone: (81) 987983599

E-mail: dudacosta_@outlook.com.br

DADOS DAS COLABORADORAS:

1. Larissa de Andrade Viana

Nutricionista do IMIP¹

2. Paula Azoubel de Souza

Nutricionista do IMIP¹

1. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP: Rua dos Coelhos, 300 – Boa Vista – Recife/PE – CEP: 52.050-300.

2. Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS: Avenida Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861 – Imbiribeira, Recife/PE – CEP: 51.150-000.

RESUMO

Objetivo: Analisar o perfil epidemiológico e as características laboratoriais das crianças e adolescentes com epilepsia refratária candidatos a dieta cetogênica/Atkins modificada no Ambulatório de Dieta Cetogênica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). **Métodos:** Estudo transversal, que incluiu crianças e adolescentes com idades entre um ano incompleto a 16 anos, com diagnóstico de epilepsia refratária, no período de Agosto de 2018 a Julho de 2019. A amostra foi composta por 59 pacientes, com coleta de quatro meses, através da análise de prontuários e aplicação de um questionário estruturado, que continha as variáveis estudadas. **Resultados:** A mediana de idade foi de 75 meses (6 anos e 3 meses), com predomínio discreto do gênero masculino (54,24%); a maioria não frequentava escola (62,71%) e era procedente do Recife e da Região Metropolitana do Recife (66,1%). Quase 70% utilizavam três ou mais fármacos antiepiléticos. O valor de colesterol total acima do normal foi observado em 30 pacientes (50,85%), de triglicerídeos em 41 (69,49%) e seis (10,17%) apresentavam valor de 25-OH vitamina D abaixo do normal. **Conclusão:** A escolha da dieta cetogênica para pacientes com epilepsia refratária ao uso de FAEs deverá ser individualizada e levar em consideração os possíveis efeitos adversos da mesma. Monitorização laboratorial deverá ser realizada para minimizá-los.

Palavras-chave: epilepsia refratária; vitamina D; colesterol; triglicerídeos; dieta cetogênica.

ABSTRACT

Objective: To analyze the epidemiological profile and laboratory characteristics of children and adolescents with drug-resistant epilepsy candidates for ketogenic/ modified Atkins diet at the Ketogenic Diet Ambulatory of the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). **Methods:** This was a cross-sectional study that included children and adolescents aged between incomplete one and 16 years old, diagnosed with drug-resistant epilepsy, from August 2018 to July 2019. The sample consisted of 59 patients, with a data collection of four months, through the analysis of medical records and the application of a structured questionnaire containing the variables studied. **Results:** The median age was 75 months (6 years and 3 months), with a slight predominance of males (54.24%); most did not attend school (62.71%) and came from Recife and the metropolitan region of Recife (66.1%). Almost 70% used three or more antiepileptic drugs. Above-normal total cholesterol was observed in 30 patients (50.85%), triglycerides in 41 (69.49%) and six (10.17%) patients had below-normal 25-OH vitamin D. **Conclusion:** The choice of ketogenic diet for drug-resistant patients should be individualized and take into account the possible adverse effects of it. Laboratory monitoring should be performed to minimize them.

Key words: drug-resistant epilepsy; vitamin D; cholesterol; triglycerides; ketogenic diet.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença neurológica que pode ser definida por qualquer uma das seguintes condições: pelo menos duas crises epiléticas espontâneas não provocadas ou reflexas ocorrendo em um intervalo superior a 24 horas; uma crise epilética não provocada ou reflexa com chance de uma nova crise estimada em pelo menos 60% ou o diagnóstico de uma síndrome epilética. Pode ter diversas etiologias, como estrutural, genética, metabólica, infecciosa, imune ou desconhecida.^{1,2,3}

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,4% a 1%, com a Organização Mundial de Saúde (OMS), calculando que 0,7% da população tem epilepsia, o que representa 50 milhões de pessoas, das quais 80% vivem em países em desenvolvimento. Apesar de haver 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 epilética na vida.^{3,4}

A despeito dos avanços no diagnóstico, no tratamento da epilepsia e no aumento considerável de novos fármacos antiepiléticos, atualmente mais de 30, com diferentes mecanismos de ação, aproximadamente 20 a 30% das pessoas com epilepsia não têm controle efetivo de suas crises ou não toleram os fármacos antiepiléticos (FAEs) e possuem convulsões refratárias ao uso desses fármacos.^{3,5,6,7} A epilepsia resistente a fármacos é definida como a incapacidade de ficar livre de crises de modo sustentado após duas tentativas com fármacos antiepiléticos tolerados, apropriadamente escolhidos e usados de modo adequado, seja como monoterapia ou em combinação.⁸

Para o grupo de crianças e adolescentes com epilepsia refratária existem três opções de tratamento não farmacológico: cirurgia para epilepsia, estimulação do nervo vago e dieta cetogênica (DC).⁹

A DC foi introduzida por R. M. Wilder em 1921, na Mayo Clinic nos Estados Unidos. Wilder baseou-se na observação clínica da antiga citação da bíblia (Mateus 17, 14-21), a qual afirmava que o jejum exercia uma ação antiepilética em pacientes com epilepsia. Ele estabeleceu uma dieta que almejava mimetizar o estado de jejum, composta por restrição de carboidratos, adequado teor de proteínas e elevado teor de lipídios.^{5,9,10,11}

A DC tem como fonte principal de energia o catabolismo de lipídios, o qual é responsável pela liberação e produção hepática contínua de corpos cetônicos no sangue. Com o início da dieta, têm-se um período de adaptação do metabolismo cerebral estimado em 20 dias, no qual os neurônios passam a utilizar os corpos cetônicos ao invés da glicose como gerador de energia, e o efeito terapêutico é a elevação do limiar convulsivo.^{5,9,12} Apesar disso, o mecanismo exato da DC é desconhecido, no entanto vários estudos pediátricos têm demonstrado que o efeito dessa dieta no controle de crises epiléticas é tão bom quanto, ou melhor, que novos medicamentos.¹³

Existem vários tipos de DC utilizadas atualmente, são elas: dieta cetogênica clássica, dieta cetogênica com triglicerídeos de cadeia média, dieta de Atkins modificada e dieta de baixo índice glicêmico. Em relação a dieta Atkins modificada (DAM), a mesma foi desenvolvida em 2003, no Hospital Johns Hopkins, nos Estados Unidos e é caracterizada por ter uma quantidade livre de calorias, gordura e proteína, entretanto a de carboidratos continua restrita, com aumentos progressivos, de acordo com o controle das crises e a tolerabilidade. Cerca de 60% do valor calórico total dietético são obtidos pela gordura e é necessária a suplementação de vitaminas e minerais. Além disso, todos os tipos de carboidratos podem ser usados nas refeições.^{14,15}

Apesar dos benefícios da DC no controle da epilepsia serem inquestionáveis na literatura, a DC está associada ao desenvolvimento de efeitos adversos.^{3,16} Estes efeitos podem ser precoces ou tardios. Nos precoces, enquadram-se hipoglicemia, desidratação, acidose metabólica, alterações gastrointestinais, letargia e recusa alimentar, enquanto nos tardios destacam-se hiperlipidemia, nefrolitíase, atraso de crescimento, alterações gastrointestinais, cardíacas, ósseas, de eletrólitos, vitaminas e minerais.¹⁷

Dentre esses efeitos, a principal manifestação clínica observada é a dislipidemia, com as mudanças primárias no metabolismo lipídico sendo refletidas por um aumento de lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol e dos níveis de triglicerídeos.^{3,13} A relação entre dislipidemias e doenças cardiovasculares, principalmente a aterosclerose, é bastante documentada na literatura.¹⁸ Assim, é provável que as crianças e adolescentes em uso de DC tenham um maior risco cardiometabólico do que as que não praticam a DC.³

Outro efeito observado nesse grupo de crianças e adolescentes com epilepsia refratária é o atraso no crescimento, o qual pode ser atribuído a limitação do consumo

proteico e cetoacidose crônica encontrados na DC.^{3,19} Associado a isso, o uso de FAE por esse grupo interfere no metabolismo de cálcio e vitamina D, prejudicando a remodelação óssea e podendo levar ao raquitismo e osteoporose.^{20,21}

Várias mudanças na densidade mineral óssea e nos níveis de vitamina D foram relatadas em crianças que usavam FAE e faziam DC.^{20,22,23} A questão da saúde óssea nessas crianças é particularmente importante, dado que a vitamina D desempenha um papel fundamental no metabolismo ósseo, promovendo a proliferação e diferenciação dos condrócitos e estimulando a mineralização da matriz óssea.²¹

Nos últimos anos, têm havido evidências crescentes que sugerem que a epilepsia refratária e seu tratamento com DC podem ter efeitos adversos na mineralização óssea devido ao uso de FAE, hipovitaminose D e no perfil lipídico.²⁰ O uso a longo prazo desses tratamentos tem sido considerado um fator de risco significativo para dislipidemias, deficiência de vitamina D e diminuição da saúde óssea em crianças epiléticas.^{3,17,20} Diante disso, objetivamos analisar o perfil epidemiológico e as características laboratoriais das crianças e adolescentes com epilepsia refratária candidatos à DC acompanhadas no ambulatório de Dieta Cetogênica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

Estudo tipo transversal, que incluiu pacientes com idade entre um ano incompleto a 16 anos, com diagnóstico de epilepsia refratária, candidatos ao uso de dieta cetogênica, acompanhados no Ambulatório de Dieta Cetogênica do IMIP, na cidade do Recife, capital de Pernambuco. A amostra foi do tipo não probabilística, por conveniência, através da análise de 77 prontuários, tendo sido utilizado um questionário padrão que foi elaborado e previamente codificado com as variáveis do estudo, sendo a duração da coleta de dados de quatro meses. Foram excluídos 18 prontuários, sendo seis por ausência parcial de dados, especialmente dados laboratoriais, e 12 prontuários cujos pacientes apresentavam idade maior que a definida nos critérios de inclusão. No total foram analisados 59 prontuários.

As seguintes variáveis: idade, sexo, peso, estatura, procedência, escolaridade, estado nutricional avaliado pelo índice de massa corpórea (IMC), quantidade de FAEs utilizados, distúrbios associados à epilepsia, como atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, uso de gastrostomia, dosagem do nível de colesterol total, triglicérides e 25-OH vitamina D foram analisadas. Os dados laboratoriais utilizados foram retirados dos resultados dos exames laboratoriais executados antes dos pacientes iniciarem a DC/DAM.

Esta pesquisa obedeceu aos postulados da Declaração de Helsinque emendado em Hong-Kong, 1989, bem como às normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa e Conselho Nacional de Saúde.

O projeto desta pesquisa atendeu aos requisitos da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (CNS/MS). A coleta de dados foi iniciada mediante a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (CAAE número: 04257218.1.0000.5201).

O armazenamento de dados foi feito através de banco de dados criado no EPI INFO 7, que foi utilizado para a análise das variáveis, cujo os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa. Para as variáveis numéricas, foram utilizadas a média e mediana, com desvio padrão. Como limitação do estudo, destacamos a possibilidade de dados incompletos por se tratar de pesquisa com a utilização de registros de prontuários.

RESULTADOS

O Ambulatório de Dieta Cetogênica do IMIP é uma referência no atendimento de crianças com epilepsia refratária no estado de Pernambuco e teve sua implantação em dezembro de 2015. No período da coleta de dados (abril de 2019 a julho de 2019) foram selecionados 59 prontuários de pacientes acompanhados no Ambulatório de Dieta Cetogênica do IMIP para participarem da pesquisa.

Observou-se que a faixa etária variou de 10 meses a 16 anos, com mediana de 75 meses (6 anos e 3 meses), com discreto predomínio do sexo masculino (32/54,24%). A maioria dos pacientes não frequentava a escola (37/62,71%) e era procedente do Recife e Região Metropolitana do Recife (39/66,1%). O estado nutricional em 31 pacientes (52,54%) era eutrófico. (Tabela 1 e 2)

Verificou-se, em relação ao uso de FAE, que 41 (69,49%) pacientes utilizavam três ou mais medicações e a grande maioria dos pacientes apresentava atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (52/88,14%). Sete pacientes (11,86%) alimentavam-se por gastrostomia. (Tabela 3)

Os dados laboratoriais indicaram que o nível sérico de colesterol total variou de 95 a 310 mg/dl, sendo 30 (50,85%) com valores acima do esperado para a idade; o nível de triglicerídeos variou de 46 a 381 mg/dl, com 41 (69,49%) pacientes com níveis acima do valor esperado e o nível sérico de 25-OH vitamina D variou de 10 a 55 mg/dl, com seis (10,17%) pacientes apresentando níveis abaixo do valor esperado para a faixa etária observada. (Tabela 1 e 4)

DISCUSSÃO

A DC é considerada uma dieta segura e tolerável para crianças e adolescentes com epilepsia refratária e seus benefícios são bem documentados.^{5,10} Com o aumento do interesse pela DC a partir da década de 1990, deu-se maior atenção à toxicidade e aos efeitos colaterais da mesma.⁹ Muitos estudos fazem referência a observações médicas e a complicações psicossociais, porém poucos mencionam as características da pré-dieta cetogênica em si, em grupos de crianças e adolescentes com epilepsia resistente a fármacos, o que foi analisado neste estudo.¹⁰

Com relação a análise dos dados sociodemográficos observou-se que, semelhante à literatura, não houve uma diferença importante entre os gêneros, com discreta predominância na frequência do gênero masculino, corroborando com os estudos epidemiológicos que destacam que a prevalência da epilepsia refratária é ligeiramente maior em homens, no entanto sem uma justificativa plausível para esse dado.^{24,25} Ademais, não se têm dados que mostrem a idade ideal de início da dieta cetogênica, apenas sabe-se que a grande maioria começa na infância na qual, geralmente, é a fase em que se iniciam as crises epiléticas que se tornam refratárias, sem uma faixa etária específica.^{16,25}

No momento em que se discute a escolaridade de crianças com epilepsia refratária, é importante destacar que estas constituem um grupo educacional vulnerável, apresentando risco elevado para desenvolver transtornos específicos do aprendizado e consequentemente comprometimento do rendimento acadêmico que dificulta o convívio social e pode resultar em abandono da escola.^{25,26} Além disso, a maioria apresenta retardo do desenvolvimento neuropsicomotor o que agrava o quadro escolar e confirma associações encontradas em outros estudos de que a epilepsia resistente a fármacos é frequentemente associada com severa deterioração neurológica e problemas na função motora.^{27,28}

Em relação a via de alimentação a maioria é da forma oral, sendo pequena a quantidade dos pacientes portadores de gastrostomia, tal fato não é tão abordado em literatura. Outrossim, a maior parte dos pacientes era procedente do Recife e Região Metropolitana do Recife e apresentava estado nutricional eutrófico o que se apresenta

conforme a literatura, já que, a longo prazo, a maioria dos pacientes pediátricos com epilepsia refratária apresenta *status* de peso inalterado.²⁹

Sobre os efeitos adversos no perfil lipídico, alguns estudos afirmam que a DC pode acarretar um aumento no teor de colesterol e de triglicerídeos, e tal fato foi encontrado, nesse estudo, antes mesmo da DC ser iniciada. Esses resultados contribuem para o crescente corpo de evidências de que os lipídios e triglicerídeos plasmáticos aumentam em pacientes com epilepsia refratária, o que exige uma monitorização durante a instituição da DC.^{10,13,15,16} Foi observado em grande parte da amostra níveis de triglicerídeos e colesterol total elevados. Dessa forma, é importante destacar que este aumento dos triglicerídeos pode ocorrer devido a efeito adverso do uso de ácido valpróico, e se exacerbar com o início da DC/DAM, dado que não foi objetivo do estudo atual.^{30,31}

Dentre as complicações dessas alterações do perfil lipídico, se destacam as dislipidemias como: hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemias, sendo um efeito colateral bem conhecido, e caso o nível de triglicerídeos esteja muito elevado, tem-se a possibilidade de pancreatite.^{5,16,32} Apesar disso, alguns estudos alegam que não se têm alterações nessas taxas e outros afirmam que as alterações aparecem depois de seis a 12 meses do início da dieta.^{5,33}

Além disso, tais alterações observadas no perfil lipídico com epilepsia refratária em crianças e adolescentes pré-dieta cetogênica, conforme alguns estudos, estão associadas ao efeito simultâneo de fármacos usados durante o tratamento. Por exemplo, ácido valpróico, carbamazepina e fenitoína que promovem dislipidemia, estimulando o citocromo P450.³ Segundo Pluta et al., os efeitos adversos da DC ainda estão sendo compilados e deve ser de interesse científico.³⁴

Sobre a hipovitaminose D em pacientes resistentes a fármacos, sabe-se que os FAE, principalmente os mais antigos, são associados à diminuição da densidade mineral óssea e dos níveis de vitamina D, tanto em adultos como em crianças. O risco de hipovitaminose D aumenta quando a politerapia é usada, como nos casos de epilepsia refratária. Assim como os FAE, tratamentos alternativos como DC podem afetar negativamente a saúde óssea das crianças e adolescentes.^{19,20} Nossos resultados mostram que a maioria dos pacientes utilizavam três ou mais FAE antes do início da

DC, o que seria um fator de risco para a hipovitaminose D. Entretanto, a maioria dos pacientes estudados possuíam níveis adequados da vitamina D, o que poderia ser explicado pela recomendação da suplementação de vitamina D nos mesmos²⁰.

Em relação as limitações desse estudo, observa-se que o nível de 25-OH vitamina D com valores normais na maioria dos pacientes, poderia ser justificado pela suplementação deste mineral, limitando a visualização da hipovitaminose D e análise de tal queda na desmineralização óssea e crescimento dos pacientes. Ademais, destacamos a possibilidade de dados incompletos por tratar-se de uma pesquisa com a utilização de registros de prontuários.

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, temos um crescente uso da dieta cetogênica para pacientes com epilepsia refratária, com confirmada eficácia. A escolha da dieta deverá ser feita de forma individualizada considerando a idade do paciente, a família na qual ele está inserido, a severidade e tipo de epilepsia/síndrome epiléptica, com atenção e monitorização dos possíveis efeitos adversos. Todos os neurologistas infantis e de adultos deverão estar aptos a reconhecer os pacientes candidatos a DC/DAM e encaminhá-los o mais precoce possível a centros especializados, evitando que a DC/DAM seja ofertada como última opção terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82
3. Azevedo de Lima P, Baldini Prudêncio M, Murakami DK, Pereira de Brito Sampaio L, Figueiredo Neto AM, Teixeira Damasceno NR. Effect of classic ketogenic diet treatment on lipoprotein subfractions in children and adolescents with refractory epilepsy. *Nutrition*. 2017 Jan;33:271-277.
4. Gallucci Neto J, Marchetti RL. Epidemiologic aspects and relevance of mental disorders associated with epilepsy. *Braz J Psychiatry*. 2005 Dec;27(4):323-8.
5. Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, Wan CM. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr*. 2017 Dec;13(6):528-536.
6. Kossof EH, Turner Z, Doerr S et al. Epilepsy today and the place of the ketogenic diet. In: *The ketogenic and modified Atkins diet*. Sixth edition. New York: Demos Medical Publishing. 2016: 3-8
7. Sampaio LPB. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arquivos de Neuropsiquiatria* [online]. 2016;74(10):842-848
8. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77.

9. Marcio M. Vasconcelos; Patricia M. Couto Azevedo; Livia Esteves; Adriana R. Brito; Maria Cecília D. de Oliveira; Gesmar V. Haddad Herdy. Dieta cetogênica para epilepsia intratável em crianças e adolescentes: relato de seis casos. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50(4): 380-5.
10. Rizzutti Sueli, Ramos Ana Maria Figueiredo, Cintra Isa de Pádua, Muszkat Mauro, Gabbai Alberto Alain. Avaliação do perfil metabólico, nutricional e efeitos adversos de crianças com epilepsia refratária em uso da dieta cetogênica. *Rev. Nutr.* [Internet]. 2006 Oct [cited 2019 July 25] ; 19(5): 573-579.
11. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2008 Nov;49 Suppl 8:3-5.
12. Weijenberg A, van Rijn M, Callenbach PMC, de Koning TJ, Brouwer OF. Ketogenic Diet in Refractory Childhood Epilepsy: Starting With a Liquid Formulation in an Outpatient Setting. *Child Neurol Open.* 2018 May 29;5:2329048X1877949.
13. Zamani GR, Mohammadi M, Ashrafi MR, Karimi P, Mahmoudi M, Badv RS, Tavassoli AR, Azizi Malamiri R. The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures. *Acta Neurol Belg.* 2016; 116(4):529-534.
14. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins Diet. *Epilepsia.* 2008; 49(Suppl. 8):37- 41.
15. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR et al. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia.* 2008; 49:316-19.
16. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Helen Cross J, Dahlin MG, Donner EJ, Klepper J, Jehle RS, Kim HD, Christiana Liu YM, Nation J, Nordli DR Jr, Pfeifer HH, Rho JM, Stafstrom CE, Thiele EA, Turner Z, Wirrell EC, Wheless JW, Veggiotti P, Vining EP; Charlie Foundation, Practice Committee of the Child Neurology Society; 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(2):304-17.
17. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2004; 45(9):1116-23.

18. Xavier H. T., Izar M. C., Faria Neto J. R., Assad M. H., Rocha V. Z., Sposito A. C., Fonseca F. A., dos Santos J. E., Santos R. D., Bertolami M. C., Faludi A. A., Martinez T. L. R., Diamant J., Guimarães A., Forti N. A., Moriguchi E., Chagas A. C. P., Coelho O. R., Ramires J. A. F.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013.
19. Simm PJ, Bicknell-Royle J, Lawrie J, Nation J, Draffin K, Stewart KG, Cameron FJ, Scheffer IE, Mackay MT. The effect of the ketogenic diet on the developing skeleton. *Epilepsy Res.* 2017; 136:62-66.
20. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2007; 48(1):66-71.
21. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Departamento Científico de Endocrinologia. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção, 2016.
22. Bergqvist AG. Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts. *Epilepsy Res.* 2012; 100(3):261-6.
23. Choong Yi Fong, Andrew A. Mallick, Christine P. Burren, Jayesh S. Patel. Evaluation and management of bone health in children with epilepsy on longterm antiepileptic drugs: United Kingdom survey of paediatric neurologists. *European journal of paediatric neurology.* 2011; 417-423.
24. Savic I. Sex differences in human epilepsy. *Exp Neurol.* 2014;259:38-43.
25. Natália D. Chaves, Marília S. de Almeida Campos, João Paulo V. Rodrigues, Veriano A. Júnior, Leonardo R. L. Pereira. Epilepsia e qualidade de vida: Avaliação da lobectomia temporal em pacientes com epilepsia farmacorresistente. *JECN.* 2016; 22(2):46-9.
26. Zanni KP, Souza H De, Filho M, Matsukura TS. Impacto da epilepsia no processo de escolarização de crianças e adolescentes. 215–30.
27. Fragaki K, Ait-El-Mkadem S, Chaussenot A, Gire C, Mengual R, Bonesso L, Bénateau M, Ricci JE, Desquirit-Dumas V, Procaccio V, Rötig A, Paquis-Flucklinger V. Refractory epilepsy and mitochondrial dysfunction due to GM3 synthase deficiency. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(5):528-34.

28. Boelen S, Nieuwenhuis S, Steenbeek L, Veldwijk H, van de Ven-Verest M, Tan IY, Aldenkamp AP. Effect of epilepsy on psychomotor function in children with uncomplicated epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(8):546-50.
29. 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;56(9):898-904.
30. Zupec-Kania B. Professional's guide to the ketogenic diet. *Ketogenic diet seminars.* 2016.
31. Zupec-Kania BA, Zupanc M. Long term monitoring of the ketogenic diet. Seizure monitoring, nutrition and supplementation. *Epilepsia.* 2008;Suppl 8:23-6.
32. Cirino, VCMG ; Gomes, PFPP ; Fonseca, SR ; Whyte, PPM ; Alvarenga, SB ;Fonseca, S; Orlando, VR ; Rezende, VV ; Serufo,JC. Pancreatite aguda secundária à hipertrigliceridemia. *Revista Médica de Minas Gerais* 2008; 18(3 Supl 4): S113-S115.
33. 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.
34. Pluta R, Jabłoński M. The ketogenic diet for epilepsy therapy in children: quo vadis? *Nutrition* 2011, 27:615-616.

APÊNDICES

TABELAS

Tabela 1: Idade e dados laboratoriais das crianças e adolescentes com epilepsia refratária pré-dieta cetogênica atendidos no Ambulatório de Dieta Cetogênica do IMIP.

Variáveis	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade atual	85,72	48,56	10	75	192
Colesterol total	177,72	46,84	95	170	310
Triglicerídeos	113,54	67,20	46	92	381

Tabela 2: Características epidemiológicas dos pacientes com epilepsia refratária pré-dieta cetogênica no Ambulatório de Dieta Cetogênica do IMIP.

Variáveis	n	%
Procedência		
Recife	16	27,12
RMR	23	38,98
Zona da mata	3	5,08
Agreste	7	11,86
Sertão	4	6,78
Outro Estado	6	10,17
Gênero		
Masculino	32	54,24
Feminino	27	45,76
Escolaridade*		
Estuda	13	22,03
Não estuda	37	62,71
Estado nutricional*		
Eutrófico	31	52,54
Risco de sobrepeso	2	3,39
Sobrepeso	4	6,78
Obesidade	3	5,03
Obesidade grave	2	3,39
Magreza	16	27,12

* A não correspondência com valor total corresponde aos prontuários sem informação

Tabela 3: Condições clínicas dos pacientes com epilepsia refratária pré-dieta cetogênica no Ambulatório de Dieta Cetogênica do IMIP.

Variáveis	n	%
Número de FAEs usados*		
Dois	15	25,42
Três	24	40,68
Quatro ou mais	17	28,81
RDNPM*		
Sim	52	88,14
Não	4	6,78
Uso de gastrostomia*		
Sim	7	11,86
Não	49	83,05

* A não correspondência com valor total corresponde aos prontuários sem informação

Tabela 4: Condições laboratoriais dos pacientes com epilepsia refratária pré-dieta cetogênica no Ambulatório de Dieta Cetogênica do IMIP.

Variáveis	n	%
Colesterol		
Normal	29	49,15
Elevado	30	50,85
Triglicerídeos		
Normal	18	30,51
Elevado	41	69,49
25-OH vitamina D*		
Baixo	6	10,17
Normal	47	79,66
Elevado	4	6,78

* A não correspondência com valor total corresponde aos prontuários sem informação



Questionário

Pesquisa: Perfil epidemiológico e características laboratoriais em crianças e adolescentes com epilepsia refratária candidatos a dieta cetogênica/Atkins modificada atendidos no Ambulatório de Dieta Cetogênica do IMIP.

Formulário para coleta de dados

Número do Formulário:

Número do Prontuário no Ambulatório de Dieta Cetogênica:

Data da Coleta: ___/___/___

Pesquisador: _____

1. Registro no IMIP:

2. Data de nascimento: ___/___/___

3. Idade atual:

4. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino

5. Peso: ___ ___ . ___ kg

6. Estatura: ___ ___ ___ . ___ cm

7. IMC:

8. Estado nutricional:

a) Eutrófico

b) Obesidade

c) Obesidade grave

d) Magreza

e) Sem informação

9. Escolaridade (em anos):

10. Procedência: Cidade: _____

1. Recife

2. RMR
3. Zona da Mata
4. Agreste
5. Sertão
6. Outro estado
9. Sem informação

11. Quanto(s) FAEs (fármacos antiepilépticos) são utilizado(s) pela criança?

1. Um
2. Dois
3. Três
4. Quatro ou mais
9. Sem informação

12. A criança possui retardo no desenvolvimento neuropsicomotor?

1. Sim
2. Não
9. Sem informação

13. Uso de gastrostomia:

1. Sim
2. Não
9. Sem informação

14. Nível de Colesterol Total: _____

14.1) Resultado do colesterol total:

- a. Normal
- b. Elevado
- c. Sem informação

15. Nível de Triglicerídeos: _____

15.1) Resultado do triglicerídeo:

- a. Normal
- b. Elevado
- c. Sem informação

16. Nível de 25-OH-vitamina D: _____

16.1) Resultado da 25-OH vitamina D:

- a. Baixo
- b. Normal
- c. Elevado
- d. Sem informação

Data da coleta: ____/____/____