UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE

Lilinquer Vieira de Sá

DIETAS CETOGÊNICA NO TRATAMENTO DE EPILEPSIA REFRATÁRIA EM PEDIATRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Porto Alegre, 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE

Lilinquer Vieira de Sá

DIETAS CETOGÊNICA PARA O TRATAMENTO DE EPILEPSIA REFRATÁRIA EM PEDIATRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de conclusão da Residência Integrada e Multiprofissional e em Área Profissional da Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito para obtenção do título de nutricionista especialista em Saúde da Criança.

Orientador: Drª. Soraia Poloni

Porto Alegre, 2023

CIP - Catalogação na Publicação

De Sá , Lilinquer Vieira
Dieta cetogênica no tratamento de epilepsia refratária em pediatria: uma revisão integrativa / Lilinquer Vieira De Sá . -- 2023.
37 f.
Orientadora: Soraia Poloni.

Coorientadora: Ester Zoche.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Residência Multiprofissional em Saúde da Criança , Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Pediatria. 2. Dieta cetogênica . 3. Epilepsia resistente a medicamentos . I. Poloni, Soraia, orient. II. Zoche, Ester, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **5**

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA **6**

2.1Epilepsia **6**

2.2 Dieta cetogênica **7**

2.2.1 História **7**

2.2.2 Conceito **8**

2.2.3 Tipos de DC **8**

2.2.4 Manejo da DC em crianças e adolescentes **10**

3 OBJETIVOS **14**

3. 1 Objetivo geral **14**

3. 2 Objetivos específicos **14**

4 RESULTADOS **15**

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS **34**

REFERÊNCIAS **35**

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença cerebral crônica não transmissível que afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo (WHO, 2022). De acordo com o Ministério da Saúde, o objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos, buscando, idealmente, uma remissão total das crises. O tratamento inicial de escolha geralmente é medicamentoso, sendo necessário, frequentemente, a associação de mais de um medicamento de primeira linha. Porém muitos pacientes são resistentes à terapia medicamentosa, sendo caracterizado então o quadro de epilepsia refratária, que exige a associação de outras condutas terapêuticas para o controle das crises (WHO, 2022).

A busca por tratamentos alternativos capazes de controlar a frequência e intensidade das crises epilépticas refratárias é contínua e, dentre as estratégias usadas, destaca-se a dieta cetogênica (PREZIOSO et al., 2018). A dieta cetogênica caracteriza-se por ser rica em gordura, adequada em proteínas e pobre em carboidratos, utilizando os corpos cetônicos como fonte de energia para o cérebro (ALBERTI et al., 2016).

Diante da alta prevalência de crianças e adolescentes com epilepsia com difícil controle e com insucesso no tratamento medicamentoso, tem-se a possibilidade de utilizar a dietoterapia para tratamento na redução das crises epilépticas e para melhora da qualidade de vida destes pacientes. Na atuação com pacientes pediátricos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre na Residência Multiprofissional em Saúde da Criança, instigou-se aumentar o conhecimento sobre a dieta cetogênica no tratamento da epilepsia refratária. Neste sentido, mostra-se importante realizar uma revisão sobre as recentes publicações sobre o tema, compilando as possibilidades de tratamento dietoterápico e suas indicações em pediatria para que os pacientes venham a beneficiar-se.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1Epilepsia

A epilepsia é caracterizada por convulsões recorrentes, que são breves episódios de movimentos involuntários que podem envolver parte do corpo (parcial) ou todo o corpo (generalizado) e às vezes são acompanhados por perda de consciência e controle da função intestinal ou da bexiga. A epilepsia é definida por duas ou mais crises não provocadas. Esta doença é uma das mais conhecidas desde os tempos antigos, com registros escritos que datam de 4000 AC. Medo, incompreensão, discriminação e estigma social cercam a epilepsia há centenas de anos. Esse estigma ainda hoje está presente em muitos países e pode afetar a qualidade de vida das pessoas com a doença e de seus familiares (WHO, 2022).

A crise epiléptica é a ocorrência transitória de sinais ou sintomas clínicos secundários a uma atividade neuronal anormal excessiva ou assíncrona. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epiléptica e pode ser definida por uma das seguintes condições:

» Ao menos duas crises não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com intervalo maior que 24 horas;

» Uma crise não provocada (ou reflexa) e probabilidade de novas crises ocorrerem nos próximos 10 anos, similar ao risco de recorrência geral (pelo menos 60%) após duas crises não provocadas;

» Diagnóstico de uma síndrome epiléptica (BRASIL, 2018).

As principais causas de crise epiléptica em crianças incluem infecções, crises febris, distúrbios metabólicos (hipoglicemia, erros inatos do metabolismo, intoxicação endógena), traumatismo crânio encefálico, intoxicação exógena ou abstinência (álcool, drogas anti epilépticas e drogas ilícitas) e tumores (FORSGREN; SUNDELIN, 2018).

O diagnóstico de epilepsia é feito através da realização de anamnese, exames neurológicos (eletroencefalograma (EEG) e ressonância magnética) e exames laboratoriais. Na maioria dos pacientes, a farmacoterapia gera uma redução dos sinais e sintomas, e proporciona uma maior qualidade de vida de forma transitória (SILVA; CABRAL, 2008). O EEG é um teste complementar decisivo na avaliação diagnóstica, evolução, prognóstico e decisão terapêutica, mas atualmente não há critérios de EEG baseados em evidências para o estado epilético (GOMES et al., 2018).

Se a atividade epiléptica clínica e/ou eletroencefalográfica persistir, apesar de duas doses apropriadamente selecionadas das drogas antiepilépticas (DAES), o paciente é considerado em estado refratário. Diferentes estratégias de tratamento são defendidas, dependendo da forma clínica (GOMES et al., 2018).

Segundo estimativas, cerca de cinco milhões de casos de epilepsia são diagnosticados a cada ano em todo o mundo. Em países de alta renda, estima-se que 49 em cada 100.000 pessoas são diagnosticadas com epilepsia a cada ano. Em países de baixa e média renda, o número pode chegar a 139 por 100.000 pessoas (WHO, 2022). De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Epilepsias, cerca de 30% dos pacientes com epilepsia são considerados refratários, apesar do tratamento adequado com drogas antiepilépticas (BRASIL, 2018).

2.2 Dieta cetogênica

2.2.1 História

Desde a época de Hipócrates (460 a.C.-370 a.C.), conforme registrado em seus escritos, o jejum é considerado uma terapêutica eficaz para controlar diversas patologias, dentre elas a epilepsia (WHELESS, 2008). A primeira observação científica sobre o valor do jejum na epilepsia foi realizada no início do século XX, em 1911, pelos médicos franceses Guelpa e Marie, que relataram que as convulsões eram menos graves quando o paciente adotava o jejum (GUELPA; MARIE, 1911).

A DC foi utilizada pela primeira vez em 1921, na Mayo Clinic em Rochester, Minnesota, por Wilder, tendo como proposta simular as alterações bioquímicas associadas aos períodos de jejum. A dieta era caracterizada pelo consumo de alta porcentagem de gorduras de cadeia longa (TCL), com proporção 4:1 (4g de lipídeos para cada 1g de carboidrato e proteína somados) combinada com a limitação da ingestão da combinação de 10% de proteínas e de carboidratos, resultando em cetose (WILDER, 1921). Nos anos subsequentes, a DC foi amplamente utilizada com êxito no tratamento da epilepsia. No entanto, com o descobrimento de um novo fármaco, a difenil-hidantoína em 1938, a atenção dos pesquisadores e médicos voltou-se para o descobrimento de novas drogas antiepilépticas. Como a DC era considerada difícil, rígida e de maior custo e os fármacos eram mais fáceis de administrar, os profissionais de saúde foram paulatinamente abandonando a DC como possibilidade de tratamento, a despeito de sua eficácia (WILDER, 1921; WHELESS, 2008).

Em 1971, Huttenlocher et al., introduziram a dieta com triglicerídeos de cadeia média, que permite uma produção maior de corpos cetônicos por caloria, permitindo uma restrição menor de carboidratos e proteínas, tornando a dieta mais palatável (HUTTENLOCHER, ET AL., 1971).

No ano de 1993, nos Estados Unidos, o interesse pela DC renasceu, quando Charlie, uma criança com dois anos de idade com epilepsia não controlada após o uso de fármacos e cirurgia, teve resultados significativos com o tratamento pela dieta, tendo reconhecimento na mídia nacional (SAMPAIO, 2016). Nas últimas duas décadas, a terapia dietética cetogênica vem ganhando reconhecimento novamente graças ao aumento acentuado de pesquisas na área.[12] Além disso, novas estratégias inovadoras para modificar a dieta cetogênica clássica surgiram recentemente, como a dieta com triglicerídeos de cadeia média (TCM), a dieta Atkins modificada e a dieta de baixo índice glicêmico, promovendo melhor adesão e facilidade de iniciação (SANTOS et. al, 2019).

2.2.2 Conceito

A DC consiste em uma dieta rica em lipídios, adequada em proteínas e pobre em carboidratos (SANTOS et al., 2019). Foi desenvolvida para mimetizar os efeitos bioquímicos do jejum no organismo mas mantendo um estado de anabolismo (MARTIN et al, 2016). Durante o período de jejum, o organismo possui uma reserva de glicose que pode durar de 24 a 36 horas. Uma pessoa em tratamento com DC tem como principal fonte de energia a gordura externa, proveniente da dieta, em detrimento do carboidrato, que é bastante restrito.. Após o consumo dos estoques de glicose, o corpo passa a utilizar gordura como fonte de energia, através da geração de corpos cetônicos. (MAHAN et al., 2018).

A dieta do paciente precisa reproduzir um estado cetótico do jejum e deve atender aos princípios gerais da nutrição, oferecendo energia, proteínas, vitaminas e minerais, mesmo que seja por suplementos, visando o desenvolvimento e a manutenção das condições do indivíduo (ALBERTI et al., 2016).

2.2.3 Tipos de DC

A DC clássica é a mais utilizada para epilepsia refratária, de modo especial em lactentes e pré-escolares (KOSSOFF et al., 2016). Tem alto teor de gordura, que corresponde a cerca de 90% do valor calórico total da dieta, baixo teor de carboidrato e teor adequado de proteínas, sendo o mínimo de 1g/kg/dia. É estritamente individualizada, minimamente

calculada, baseada nas necessidades energéticas de cada indivíduo. De forma geral, é recomendado o cálculo de 80%-90% das necessidades calóricas da idade. Todos os alimentos são pesados. Essa proporção pode ser modificada de acordo com a resposta clínica e a cetose do indivíduo (LAMBRUSCHINI; GUTIERREZ, 2012). A DC clássica é a que promove os mais altos níveis de cetose (FREEMAN et al., 2009).

A dieta com triglicerídeos de cadeia média (TCM) tem sido utilizada desde 1971 como uma opção mais palatável, já que utiliza óleo rico em TCM (HUTTENLOCHER et al., 1971). Uma quantidade menor de gordura é necessária, permitindo um aumento da quantidade de proteínas e carboidratos (GOSWANI; SHARMA, 2019). Os TCM metabolizam-se mais rapidamente que os triglicerídeos de cadeia longa (TCL) e produzem uma cetose mais rápida e eficiente, permitindo que com percentagens mais baixas de gordura, se alcancem resultados semelhantes aos obtidos com uma DC clássica (SAMPAIO et al., 2016; KVERNELAND et al., 2017; SCHOELER; CROSS, 2016; AUGUSTIN et al., 2018).

A dieta de Atkins modificada é baseada na dieta de Atkins, criada nos anos 1970 pelo cardiologista norte-americano Robert Atkins. O método muito utilizado ficou conhecido como dieta da proteína por priorizar a ingestão desse nutriente, além de gorduras, enquanto limita severamente o consumo de carboidratos. Em comparação com a DC clássica, permite maior flexibilidade, pois é iniciada ambulatorialmente e não necessita pesagem dos alimentos e controle rigoroso das porções. É uma opção bastante utilizada para crianças mais velhas, adolescentes e adultos. Os carboidratos são restritos de 10 a 20g por dia em crianças e 15 a 20g por dia em adultos e usualmente não há controle do consumo de energia. Os lipídios contribuem com 60 a 70% do total de energia da dieta. A proteína não sofre restrição embora seu consumo necessite, eventualmente, de regulação para promover a cetose (VACCAREZZA et al., 2016).

A DC de baixo índice glicêmico foi desenvolvida em 2002, no Hospital Geral de Massachusetts, em Boston, Estados Unidos, com o objetivo de manter os níveis de glicemia estáveis e mais baixos, por meio do consumo exclusivo de carboidratos com índice glicêmico menor ou igual a 50 (KOSSOFF et al., 2016). Esses carboidratos não permitem grandes flutuações da glicemia pós-prandial. É permitida a ingestão de 40g-60g de carboidratos ao dia, o que corresponde a aproximadamente 10% do valor calórico total e incentiva o consumo de gordura para a média de 60% do valor calórico total. O índice glicêmico pode ser alterado por variáveis como conteúdo de fibras, acidez e adição de gorduras e proteínas, sendo

recomendado o consumo do carboidrato junto com a gordura e/ou proteína (SAMPAIO et al, 2018).

2.2.4 Manejo da DC em crianças e adolescentes

O tratamento com a DC exige comprometimento da família e deve ser cuidadosamente monitorado pelo médico e pelo nutricionista, devido aos possíveis efeitos adversos e restrições alimentares. É altamente recomendado o acompanhamento multidisciplinar: neurologista infantil/pediatra, nutricionista e, quando possível, profissional de enfermagem, farmacêutico, psicólogo e assistente social (SAMPAIO et. al, 2018).

O objetivo do tratamento é: controlar as crises epilépticas; evitar ingestão calórica insuficiente e deficiência de macro e micronutrientes, com uma dieta calculada de acordo com a idade da criança; manter uma curva de crescimento adequada; evitar e prevenir efeitos adversos relacionados a DC (D'ANDREA et al., 2019).

A dieta cetogênica é desequilibrada em macronutrientes e micronutrientes, devendo ser monitorada com frequência e cuidadosamente para evitar desequilíbrios nutricionais, tanto por seu excesso, como ganho de peso ou aumento do perfil lipídico, como por sua deficiência, como perda de peso ou muscular e falta de vitaminas e minerais, que podem comprometer o crescimento e o desenvolvimento dos pacientes pediátricos (SAMPAIO et al., 2018).

Em virtude do cérebro das crianças ter uma aderência maior ao metabolismo de corpos cetônicos, explica-se uma maior eficiência da DC em crianças do que em adultos. Normalmente, a DC é iniciada na proporção de 2:1 (duas partes de lipídios para uma parte de proteínas e carboidratos somados), se iniciada ambulatorialmente, a progressão pode ser feita semanalmente, e se iniciada durante a internação, a progressão é diária, evoluindo até chegar a proporção de 4:1 (90% de lipídios, 8% proteínas e 2% de carboidratos ou 4 gramas de lipídios para cada 0,5g de proteína mais 0,5g carboidrato). Essa proporção varia dependendo da aceitação e tolerância de cada paciente a DC (NAKAHARADA, 2008). Estima-se que a após três ou quatro semanas o metabolismo cerebral já esteja adaptado e os neurônios passam a utilizar corpos cetônicos como principal fonte de energia (PEREIRA et al., 2009; PREZIOSO et al., 2018)

A dieta pode ser iniciada de forma ambulatorial ou durante a internação hospitalar. A DC clássica e a DC com TCM podem ser iniciadas tanto em ambulatório quanto no hospital e a dieta de Atkins modificada e a DC de baixo índice glicêmico são usualmente iniciadas de

forma ambulatorial (VAN DER LOUW, et al., 2016). A dieta iniciada de forma ambulatorial tem como vantagem a redução da ansiedade dos pais e da criança, facilitando o dia a dia dos familiares e cuidadores, que não precisam se ausentar de suas casas e dos cuidados com os outros familiares, principalmente em regiões com recursos limitados, pois diminui os custos associados à hospitalização (KOSSOFF et al., 2009).

A avaliação bioquímica do sangue e outros exames complementares são essenciais para avaliação inicial e monitoramento do estado nutricional durante a DC, assim como para detecção de anormalidades funcionais ou orgânicas que podem ser afetadas pela dieta. Os exames são solicitados antes do início e durante o seguimento da dieta cetogênica. A análise dos exames laboratoriais é mais efetiva quando ocorre de forma seriada. Resultados de exames laboratoriais isolados devem ser interpretados com cautela (SAMPAIO et al.,2018).

Os exames a serem solicitados inicialmente para avaliação dos estados metabólico e nutricional são: hemograma completo com plaquetas, eletrólitos para incluir bicarbonato sérico, proteína total e cálcio, glicemia, testes séricos de fígado e rins (incluindo albumina, nitrogênio ureico no sangue, creatinina), perfil lipídico em jejum, perfil sérico de acilcarnitina, nível de vitamina D, urinálise, ácidos orgânicos na urina (se o diagnóstico não for claro), aminoácidos séricos (se o diagnóstico não for claro), níveis de medicamentos anticonvulsivantes (se aplicável), ultrassom renal, eletrocardiograma, ecocardiograma, densitometria óssea, ressonância magnética do cérebro (KOSSOFF et al., 2018). Outros exames, como dosagem de vitaminas A, B1 e E, folato, ferritina e cobre, podem ser solicitados para investigações específicas (ZUPEC-KANIA, 2016).

No seguimento, a maioria dos centros de DC solicita os exames de sangue e urina a cada três meses, no primeiro ano de tratamento, e, depois, a cada seis meses. Os lactentes devem ser avaliados no segmento com maior supervisão, realizando os exames após o primeiro mês de dieta e, depois, a cada três meses. Quando necessário, assim como nas crianças com problemas alimentares, alteração no crescimento ou outras intercorrências, tais exames devem ser feitos com mais frequência (BERGQVIST, 2012).

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

» Alimentos fontes de proteína: carnes de boi, aves, suíno, ovos, peixe, embutidos e queijos; e pequenas quantidades de azeitonas, nozes e abacate;

» Alimentos ricos em gordura: bacon, óleos vegetais e azeites, maionese, creme de leite e manteiga;

» Alimentos com baixos teores de carboidratos: legumes, verduras, alimentos integrais, etc.

Outro quesito importante é saber a consistência da alimentação habitual do paciente e a via de administração (oral, enteral ou parenteral), para realizar as adaptações necessárias. Para pacientes com uso de dieta enteral via sonda ou gastrostomia, a dieta deve ser adaptada. O cálculo dos valores calóricos, proteico e lipídico da dieta, deve seguir as mesmas recomendações da dieta via oral (SAMPAIO et al., 2018).

Levando em consideração que a DC fornece apenas pequenas quantidades de frutas, verduras, grãos, leite e queijo, a suplementação de micronutrientes é imprescindível (ALBERTI et al., 2016; SCHOELER; CROSS, 2016). Recomendações do grupo internacional de estudos em DC, visando a um ótimo manejo clínico em crianças, indicam que atenção especial deve ser dada à suplementação de vitaminas do complexo B, vitamina D e cálcio devido à baixa ingestão de cereais, frutas, verduras, legumes e alimentos fonte de cálcio na dieta. Conforme esse mesmo estudo, suplementações adicionais de zinco, selênio, magnésio e fósforo seriam opcionais, pois, apesar de alguns membros sugerirem a suplementação desses nutrientes, ainda faltam evidências para que sua recomendação seja feita de forma adicional ao que é fornecido por um suplemento polivitamínico e mineral. Suplementações com citrato de potássio oral, com o objetivo de minimizar o risco de formação de cálculos renais, bem como a suplementação com carnitina, quando seus níveis estão baixos, foram consideradas estratégias opcionais (KOSSOFF et al., 2018).

Na fase inicial do tratamento, na maioria das vezes os efeitos adversos são leves e de fácil tratamento: hipoglicemia, desidratação, acidose metabólica, alterações gastrointestinais, letargia e recusa alimentar. Os principais efeitos adversos observados após os três meses iniciais do tratamento são: hiperlipidemia, alterações gastrointestinais, cálculo renal, deficiência de crescimento, alterações ósseas, alterações cardíacas e deficiência de vitaminas e minerais. De uma forma geral, o risco de efeitos adversos graves é baixo, e não há necessidade de suspender a DC por esse motivo na maior parte dos pacientes (KOSSOFF et al., 2009).

A DC tem sido tradicionalmente usada por um tempo limitado no tratamento da epilepsia. Para crianças que apresentam respostas excepcionais precocemente, o tratamento

pode ser interrompido antes dos dois anos. Nos casos em que o paciente tenha atingido uma proporção de dieta de 4:1, a suspensão incluirá a redução para uma proporção de 3:1, até uma proporção de 2:1 ou 1:1, de acordo com os protocolos estabelecidos pelo distrito (KOSSOFF et al. 2016). Na síndrome da deficiência do transportador de glicose 1 e na deficiência do complexo piruvato desidrogenase, a DC é considerada como primeira linha de tratamento e deve ser usada por toda vida (KOSSOFF et al., 2018).

3 OBJETIVOS

3. 1 Objetivo geral

- Realizar uma revisão integrativa na literatura para avaliar os efeitos da dieta cetogênica sobre o controle das crises convulsivas em pacientes pediátricos com epilepsia.

3. 2 Objetivos específicos

a) Descrever os mecanismos anticonvulsivantes na DC.
b) Elencar as diferentes modalidades de DC para o tratamento em crianças com epilepsia.
c) Descrever os critérios para início, progressão e descontinuação da DC.
d) Avaliar a eficácia da DC para o tratamento da epilepsia.
e) Analisar os benefícios secundários ao uso da DC em pacientes pediátricos com epilepsia.
f) Descrever os principais efeitos adversos adversos da DC.

REFERÊNCIAS

ALBERTI, M. J. et al. Recomendaciones para el manejo clínico pediátrico de la dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia refractaria. **Archivos argentinos de pediatria**, v.114, n.1, 2016.

ARMENO, M.; CARABALLO, R.; VACCAREZZA, M. M.; ALBERTI, M. J.; RÍOS V, GALICCHIO, S. et al. Consenso Nacional sobre Dieta Cetogênica. **Rev Neurol.** 2014; 59(5):213–223.

AUGUSTIN, K. et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. **The Lancet Neurology**. 2018; 17(1):84-93.

BERGQVIST AG. Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts. **Epilepsy Res**. 2012;100:261-6.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia, 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf. Acesso em: 11/12/2022.

D'ANDREA, M. I.; ROMAO, T. T.; PIRES, H. J.; KRUGER, L. T.; PIRES, M. E.; CONCEIÇÃO, P. O. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. **Front Neurosci.** 2019; 13:5.

FREEMAN, J. M. et al. A blinded, crossover study of the ketogenic diet. Epilepsia. 2009;50:322-25.

FORSGREN, L.; SUNDELIN, H.; SVEINSSON, O. Epilepsins orsaker, förekomst ochprognos, 2018. Disponível em: < https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar1/temaartikel/2018/05/epilepsins-orsaker-forekomst-och-prognos/>. Acesso em: 04 out. 2021

GOMES, D.; PIMENTEL, J.; BENTES, C.; AGUIAR DE SOUZA, D.; ANTUNES, A. P.; ALVAREZ, A. et al. Consensus Protocol for the Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus. Acta. Med Port, v. 31, n. 10, p. 598-605, 2018.

GOSWANI, J. N.; SHARMA, S. Current Perspectives On The Role Of The Ketogenic Diet In Epilepsy Management. **Neuropsychiatr Dis Treat**. 2019; 15:3273-85.

GUELPA, G.; Marie A. La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire. **Rev Ther Medico-Chirurgicale**. 1911;78:8-13

HUTTENLOCHER, P. R, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as therapy for intractable childhood epilepsy. **Neurology**. 1971;21:1097-103.

KLEIN, P.; TYRLIKOVA, I.; MATHEWS, G. C. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: A review. **Neurology**, [s.l.], v. 83, n. 21, p.1978-1985, 29 out. 2014.

KOSSOFF, E. H. 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.

KOSSOFF, E. H. et al. The ketogenic and modified Atkins diet. 6. ed. **Nova Iorque: Demos**, 2016. 376 p.

KOSSOFF, E. H. et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. **Epilepsia Open**. 2018 May 21;3(2):175-192.

KVERNELAND, M.; MOLTEBERG, E.; HAAVARDSHOLM, K. C., PEDERSEN, S.; RAMM-PETTERSEN, A.; NAKKEN, K. O. Dietary therapy for epilepsy. **Tidsskr Nor Laegeforen**. 2017; 137(16).

LAMBRUSCHIN, N. GUTIÉRREZ, A. Dieta Cetogenica. Aspectos clínicos. Aplicácion dietética. Madrid: Spanish Publishers Associates. SL; 2012.

MAHAN, L. H.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. Tratamento Clínico Nutricional para Distúrbios Neurológicos. In: MAHAN, L. H.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. **Krause Alimentos, Nutrição e Dietoterapia,** 13ed, 2013. Cap. 41, p. 947

MARTIN, K, Jackson, C. F, Levy, R. G et al. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. **Cochrane Database Syst Rev**. 2016;9:2.

NAKAHARADA, L. M. Dieta Cetogênica e Dieta de Atkins Modificada no tratamento da Epilepsia Refratária em Crianças e Adultos. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 2, n. 14, p. 65- 93, 2008.

OWEN, O. E. et al. Brain Metabolism during Fasting. **Journal Of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 46, n. 10, p.1589-1595, out. 1967.

PEREIRA, E. S.; ALVES, M.; SACRAMENTO, T.; ROCHA, V. L. Dieta Cetogênica: Como o uso de uma dieta pode interferir em mecanismos neuropatológicos. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 1, n. 9, p. 78-82. 2009

PREZIOSO, G.; CARLONE, G.; ZACCARA, G.; VERROTTI, A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. **Acta Neurol Scand**, v. 137, p. 4–11, 2018.

SAMPAIO, L. P. Dieta cetogênica para o tratamento da epilepsia. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, São Paulo, v.74, n.10, 2016.

SAMPAIO, L. P. et al. ABC da Dieta Cetogênica para Epilepsia Refratária. **Rio de Janeiro: Doc Content**, 2018. 28 p.

SANTOS, D. E. et al. Utilização da dieta cetogênica como estratégia para o manejo de pacientes com epilepsia refratária: uma revisão da literatura. **International Journal of Health Management Review.** 2019.5. 10.21902/jhmreview.v5i1.150.

SHOELER, N., CROSS, J. H. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. Pr**actical Neurology**, [s.l.], v. 16, n. 3, p.208-214, fev. 2016.

SILVA, A. V.; CABRAL, F. R. Ictogênese, Epileptogênese e Mecanismo de Ação das Drogas na Profilaxia e Tratamento da Epilepsia. **Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology**, v. 14, n. 2, p. 39-45, 2008.

VACCAREZZA, M. et al. National consensus on the modified Atkins diet. **Revista de neurologia**, v. 62, n. 8, p. 371376, 2016

VAN DER LOUW, E. et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. **European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society**. 2016; 20(6):798-809.

VEHMEIJER, F. O.; LOUW, E. J., ARTS, W. F. Catsman-berrevoets CE, Neuteboom RF. Can we predict efficacy of the ketogenic diet in children with refractory epilepsy? **Eur J Paediatr Neurol**. 2015; 19(6):701–705.

WHELESS, J. W. History of the ketogenic diet. **Epilepsia**, [s.l.], v. 49, p.3-5, nov. 2008.

WILDER, R. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. **Mayo Clinic Bulletin**, v. 2, p.307-8, 1921.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2022, 9 de fevereiro). Epilepsy. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy

ZUPEC-KANIA B. Professional's guide to the ketogenic diet. Edited by Inna Hughes. **Ketogenic diet seminars** 2016.