

Dieta Cetogênica e Dieta de Atkins Modificada no Tratamento da Epilepsia Refratária em Crianças e Adultos

Luciana Midori Inuzuka-Nakaharada*

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

RESUMO

Introdução: A dieta cetogênica (DC) e a dieta de Atkins modificada (DAM) são dietas terapêuticas mundialmente utilizadas no tratamento da epilepsia refratária em crianças e adultos. No Brasil estas modalidades de tratamento são pouco indicadas, restringindo a poucos centros. **Metodologia:** Revisão de literatura sobre a utilização da DC e DAM no tratamento da epilepsia refratária. **Conclusões:** A DC e a DAM são opções terapêuticas eficazes e seguras no tratamento da epilepsia refratária. O acompanhamento destes pacientes deve ser rigoroso, com equipe treinada, prevendo os riscos potenciais e realizando dietas palatáveis e diversificadas.

Unitermos: dieta cetogênica, epilepsia, dieta atkins, dieta atkins modificada.

ABSTRACT

Ketogenic diet and modified Atkins diet in the treatment of intractable epilepsy in children and adults

Introduction: Ketogenic Diet (KD) and Modified Atkins Diet (MAD) are world-widely therapeutic diets used in the treatment of intractable epilepsy in children and adults. In Brazil those therapies are few indicated and restricted for some centers. **Methods:** Revision of literature for the application of KD and MAD in the treatment of intractable epilepsy. **Conclusions:** KD and MAD are effective and secure in the treatment of intractable epilepsy. The follow up of these patients must be rigorous, with a trained staff to anticipate the potential risks and elaborating diversified and palatable diets.

Keywords: ketogenic diet, epilepsy, atkins diet, modified atkins diet.

INTRODUÇÃO

A DC é uma dieta terapêutica, cuja composição é rica em lipídios, moderada em proteínas e pobre em carboidratos.

A dieta cetogênica (DC) constitui um tipo de tratamento alternativo para epilepsia de difícil controle. Em alguns casos é usada também como terapêutica para doenças como a Doença de De Vivo (ou Síndrome da deficiência da enzima transportadora de glicose ou Deficiência de GLUT-1), deficiência de piruvato desidrogenase e, em teoria, defeitos da glicólise cerebral.^{1,2}

Em algumas situações a DC pode acarretar piora clínica, entre elas a deficiência de piruvato-carboxilase, de carnitina, doença mitocondrial ou defeitos da oxidação dos ácidos graxos.³

Esta modalidade de tratamento existe desde a década de 20, sendo desenvolvida por Wilder (1921), porém ficou em desuso com o advento de novas drogas antiepiléticas e a possibilidade de tratamento cirúrgico para alguns casos. Como a eficácia destas novas drogas foi inferior ao esperado e nem todos os casos têm indicação cirúrgica, a DC ressurgiu no tratamento da epilepsia refratária na década de 90.

* Médica Neurologista Infantil, Neurofisiologista e Mestre em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Received Mar. 25, 2008; accepted Apr. 18, 2008.

Esta dieta é indicada comumente em pacientes com epilepsia de difícil controle (sendo na maioria dos centros, indicada para pacientes com refratariedade a pelo menos 2 drogas de primeira linha), usualmente prescrita para crianças, a maioria delas com idade superior a 1 ano.

A DC também pode ser utilizada em pacientes em idade precoce (menor que um ano), adolescentes e adultos. Quando utilizada em crianças (abaixo de 1 ano) pequenas, o controle deve ser mais rigoroso. Neste grupo a DC é menos utilizada devido as dificuldades inerentes à faixa etária (aleitamento materno, necessidades de ganho de peso e estatura).

Nos adolescentes e adultos a DC é muito menos utilizada. Em muitos centros ela é desacreditada nestas faixas etárias, uma vez que parece ser menos eficaz, talvez em parte por dificuldades de adesão ou mesmo por dificuldades das mudanças metabólicas neste grupo.

A Dieta Atkins foi desenvolvida pelo médico Dr. Robert C. Atkins e aplicada desde 1972 para tratamento de obesidade.

Em trabalhos recentes realizados inicialmente no Hospital Johns Hopkins, a Dieta de Atkins modificada (DAM) demonstrou ser um tratamento eficaz para epilepsia refratária.^{4,6}

A DAM induz cetose, mas sem restrições a líquidos, calorias e proteínas e não requer jejum, pesagem dos alimentos e hospitalização.⁷

Como a DAM é um tratamento recente para epilepsia refratária, poucos estudos ainda foram apresentados. Sendo assim, muito do que for apresentado neste artigo refere-se a DC.

Este artigo objetivou mostrar uma revisão destas modalidades de tratamento para epilepsia refratária.

1 MECANISMOS DE AÇÃO E MUDANÇAS ELETROFISIOLÓGICAS

1.1 Mecanismos de ação

Até o presente, não há um exato mecanismo de ação da DC.

Os mecanismos de ação da DC nos diversos estudos são controversos, mas a teoria mais provável para a ação antiepiléptica é o aumento na formação dos corpos cetônicos e conseqüente alteração no metabolismo cerebral.^{8,9}

O mecanismo exato pelo qual os corpos cetônicos suprimem as crises não é conhecido, mas vários estudos têm sugerido que a cetose pode aumentar a estabilidade neural¹⁰ e os níveis de GABA nos terminais nervosos de forma direta ou indireta.⁸

Estudos recentes indicam que a DC tem uma via de efeito antiepiléptico com ação neuroprotetora que envol-

ve uma inibição da apoptose mediada dos neurônios hipocâmpais, porém não se sabe o mecanismo que levaria a este efeito.¹¹

O metabolismo energético cerebral tem uma via complexa e pode ser resumido da seguinte forma: a maioria dos precursores dos corpos cetônicos são ácidos graxos de cadeia longa e são liberados do tecido adiposo em resposta à diminuição da glicose sanguínea (por exemplo, no jejum ou na dieta rica em gorduras). Conseqüentemente ocorre um decréscimo de insulina plasmática. Quando se utiliza a DC, esta é metabolizada no fígado e transformada em cetonas (β -hidroxibutirato e acetoacetato). Estas atravessam a barreira hematoencefálica e servem como substrato para o ciclo de Krebs e a cadeia respiratória no metabolismo energético cerebral.¹

1.2 Mudanças eletrofisiológicas durante a dieta cetogênica

Poucos trabalhos demonstraram a mudança no tracado do EEG antes e após o tratamento com DC.

A DC foi correlacionada com registros eletroencefalográficos desde a década de 70, com estudos realizados por Huttenlocher (1976)¹² e Janaki et al. (1976)¹³ que encontraram melhora clínica e eletroencefalográfica nos paciente com epilepsia. A reversão da cetose piorou o padrão do EEG em 2 de 3 pacientes analisados.¹²

Nos casos de pacientes com síndrome de West as mudanças eletrofisiológicas são ainda mais evidentes.

Em trabalho prospectivo realizado no Hospital das Clínicas de RP-USP, dos 19 pacientes submetidos ao VEEG antes e pós-DC, 26,3% (5 pacientes) tiveram mudança para melhora significativa no tracado. Dos 5 pacientes que mostraram melhora eletroencefalográfica ao longo do tratamento, 3 apresentavam Síndrome de West no momento da introdução da DC e em todos o tratamento da DC foi considerado eficaz. Os 2 restantes apresentavam Epilepsia Generalizada Sintomática.¹⁴

Dados de melhora e/ou normalização do padrão de hipsarritmia também foram obtidos por Kossoff et al.¹⁵

2 PLANEJAMENTO DA DIETA

A dieta deverá ser realizada preferencialmente em centro especializado, com equipe multidisciplinar (no mínimo o nutricionista e neurologista), visto que se torna necessário um acompanhamento rigoroso durante a sua introdução e a manutenção.

Cabe ao nutricionista realizar um plano dietético quanto ao peso, altura e idade do paciente, elaborar um cardápio variado, que esteja de acordo com as necessidades calóricas e com a proporção adequada para cada paciente.

Cabe ao médico acompanhar rigorosamente os efeitos colaterais, prescrição das vitaminas, complementação

de cálcio e ferro, além de acompanhar os exames complementares.

Os exames complementares propostos são: provas de função hepática, renal, urina rotina, dosagem de lipídios, proteínas, eletrólitos, glicemia, hemograma.

A proporção mais recomendada é de 4:1 (gordura/proteínas e carboidratos). Porém, pode-se utilizar proporções menores como 3:1, 2:1 e ainda uma outro tipo de dieta, a DAM.

Na DAM existe um valor fixo de carboidratos diários para cada indivíduo e o restante (proteínas e gorduras) é mais liberado.

2.1 Introdução da dieta cetogênica

2.1.1 Introdução de forma ambulatorial *versus* hospitalar e jejum *versus* não-jejum

A maioria dos serviços no mundo seguem o proposto pelo Hospital Johns Hopkins e inicia a dieta no hospital, com jejum prévio, devido aos efeitos adversos que podem ocorrer, além de permitir que a família solucione as dúvidas.⁷

Porém nos últimos anos, vários centros têm proposto o início da DC de forma ambulatorial e sem o jejum prévio.

Tradicionalmente o jejum tem sido utilizado na introdução da DC seguindo o mesmo protocolo adotado pelo Hospital Johns Hopkins, sendo o tempo variável de acordo com o serviço.

Entretanto, estudos do papel do jejum sobre a eficácia da DC anteriores à introdução da mesma têm sido questionados e mostrado evidências de que ele é desnecessário para a eficácia a curto ou longo prazo.^{14,16}

Em estudo comparativo em um grupo de 40 pacientes em DC realizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-USP, com pacientes internados, o tempo médio de atingir cetonúria franca (cetonúria 4+ / > 100mg/dl) foi de 1,9 dias (grupo com jejum prolongado), 2,4 dias (jejum 24 horas) e 2,9 dias (sem jejum), não havendo diferença significativa entre os grupos ($p = 0,277$). Os grupos também foram avaliados quanto à eficácia à curto e médio prazo, não havendo diferença significativa entre eles.¹⁴

Em estudo realizado no Hospital São Paulo (UNIFESP) também foram questionadas a necessidade do jejum na introdução da DC e da necessidade de internação hospitalar.¹⁶

2.1.2 Recomendações no cálculo da dieta cetogênica

Para maior facilidade de compreensão do cálculo da DC, vamos calcular a dieta de um paciente M.B. de 4 anos de idade e 15kg de peso. Seu peso é considerado ideal para a sua altura e idade. Esta criança poderá receber a DC na proporção de 4:1.

Cálculo das calorias: Para a sua idade M.B. deve receber 68kcal/kg. O total de calorias é encontrado multiplicando-se 68 pelo peso: $68 \times 15 = 1020$ calorias por dia.

Composição das unidades calóricas: As unidades calóricas são como se fossem blocos que constroem a DC. A unidade calórica da dieta 4:1 significa que 4 gramas de gordura para cada grama da soma de proteínas e carboidratos. As gorduras fornecem 4 calorias por grama ($9 \times 4 = 36$) e as proteínas e carboidratos cada um 4 calorias por grama ($4 \times 1 = 4$). A unidade calórica de uma dieta 4:1 tem $36 + 4 = 40$ calorias.

Os valores calóricos da unidade calórica varia de acordo com a proporção da dieta, veja tabela abaixo:

Tabela 1.

Proporção	Gorduras	Calorias	Proteínas + Carboidratos	Calorias	Calorias por unidade calórica
2 : 1	2g×9kcal/g	18	1g×4kcal/g	4	18+4=22
3 : 1	3g×9kcal/g	27	1g×4kcal/g	4	27+4=31
4 : 1	4g×9kcal/g	36	1g×4kcal/g	4	36+4=40
5 : 1	5g×9kcal/g	45	1g×4kcal/g	4	45+4=49

Quantidades de unidades calóricas: Para determinar o número de unidades calóricas permitidas diariamente, divide-se o número total de calorias pela unidade calórica encontrada previamente. Para o paciente M.B., temos: $1020/40 = 25,5$.

Cálculo da quantidade de gorduras: Multiplicando-se o número de unidades calóricas pela proporção das gorduras da DC vamos encontrar o valor em gramas da quantidade de gorduras que deverão ser consumidas diariamente, no exemplo dado em dieta 4:1, temos: $25,5 \times 4 = 103$ gramas de gordura por dia.

Cálculo da quantidade de proteínas e carboidratos: Multiplicando o número de unidades calóricas pelo número de unidades da soma de proteínas e carboidratos conforme a proporção da dieta acha-se este valor. No exemplo dado temos: $25,5 \times 1 = 25,5$ gramas de proteínas e carboidratos por dia.

Cálculo da quantidade de proteínas: A quantidade de proteínas necessárias diariamente é de 1g/kg. Neste exemplo M.B. de 15kg deve ingerir diariamente 15g de proteínas.

Cálculo da quantidade de carboidratos: Do total calculado para a soma de proteínas e carboidratos, subtraímos a quantidade de proteínas necessárias: $25,5 - 15 = 10,5$ g de carboidratos por dia.

Refeição: A DC deve ser dividida em três ou quatro refeições iguais.

Tabela 2.

	Quantidades diárias	Quantidade por refeição
Proteína	15,0 g	5,0 g
Gorduras	102,0 g	34,0 g
Carboidratos	10,5 g	3,5 g
Calorias	1020	340

Com a tabela dos alimentos, transformamos este cálculo em refeição propriamente dita. Nas primeiras três refeições é dado um terço do cálculo total das calorias, na quarta, quinta e sexta dois terços e somente a partir da sétima refeição o paciente a recebe com cálculo total.

3 EFICÁCIA

A eficácia da DC tem sido avaliada em vários estudos e mostram diferentes resultados.

Na maioria dos estudos, considera-se a DC eficaz com melhora superior a 70% da frequência das crises epilêpticas.

Em 1998, um estudo com 58 pacientes com crises epilêpticas intratáveis, mostrou eficácia em 67%. A redução de DAE ocorreu em 64% dos pacientes sendo observado maior alerta e melhora do comportamento em 36% dos casos.¹⁷

Uma revisão sistemática de onze estudos sobre a eficácia da DC realizado por Lefevre et al.,¹⁸ mostrou uma melhora completa das crises em 16% (intervalo de confiança de 95%) e uma melhora superior a 90% de controle de crise em 32% (intervalo de confiança de 95%).

Em 2001, Nordli et al.,¹⁹ obtiveram uma eficácia de 54,9% em 32 pacientes, sendo que em 19,4% ficaram livres de crises.

Em outro estudo com 51 crianças, os autores obtiveram 55% e 40% de eficácia aos 6 e 12 meses, respectivamente.²⁰

No maior estudo prospectivo da literatura, compreendendo 150 crianças, os autores verificaram eficácia da DC aos 6 e 12 meses de 51% e 50% dos pacientes respectivamente, sendo que destes, 27% e 32% estavam no grupo com melhora superior a 90% ou livre de crises.²¹

A eficácia da DC em estudo realizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-USP foi de 71,9% (aos 3 meses), 46,9% (aos 6 meses) e 37,5% (aos 12 meses). Destes últimos, 21,8% tiveram controle total ou superior a 90% das crises.¹⁴

Considerando que as drogas antiepilêpticas têm uma eficácia de aproximadamente 30%, quando houve falha de 2 medicamentos em doses e indicações corretas, a DC é considerada um tratamento seguro e eficaz.

A DC pode ser utilizada em pacientes com epilepsia focal ou generalizada, inclusive em casos de espasmos epilêpticos.⁷

Em sua maioria, é utilizada em crianças acima de 1 ano. Entretanto, estudos recentes mostraram o seu uso em crianças abaixo de 1 ano de forma segura e eficaz.

A DC pode também ser utilizada em adolescentes e adultos, entretanto, nem sempre ocorre a aceitação adequada.

4 DIETA ATKINS MODIFICADA

Este tipo de dieta começou a ser realizada no Hospital Johns Hopkins em 2003. É uma opção terapêutica em pacientes com baixa tolerância a DC e para aqueles que não necessitam de cetose elevada.

A DAM corresponde a aproximadamente 1.5 a 2:1 comparada com 4:1 ou 3:1 na DC clássica.⁷

As outras diferenças entre a DC clássica e a DAM são que na última as calorias, líquidos não são restritos. A quantidade de proteínas e carboidratos são maiores na DAM.

No trabalho recente do mesmo grupo este tipo de dieta mostrou-se igualmente eficaz.

Algumas das recomendações para o início da DAM são:

- obter informações sobre peso e altura; exames gerais como na DC;
- cuidados semelhantes da DC dos sintomas de cetose como sonolência, desidratação e vômitos;
- quando iniciar a DAM: 10g de carboidratos por dia e 15g para adolescentes, uso de vitaminas e cálcio, checagem de cetonúria 3 vezes por semana; checagem de peso semanal.

Em estudo prospectivo de 30 pacientes adultos (18 a 53 anos) submetidos a DAM, 47% tiveram uma redução superior a 50% da frequência de crises após 1 e 3 meses na dieta e 33% após 6 meses.⁶ Este estudo demonstrou que esta modalidade de tratamento pode ser uma opção terapêutica eficaz em adultos, semelhante às crianças. Também torna-se apropriado em situações em que há a obesidade como comorbidade, visto que também houve perda de peso na maioria dos pacientes (22/30 pacientes correspondendo a 85%).⁶

5 MORBIMORTALIDADE

Os efeitos adversos descritos em pacientes em uso da DC podem ser divididos em agudos e crônicos.

As complicações agudas durante o início da dieta incluem: desidratação, hipoglicemia, vômitos, diarreia e recusa alimentar.

As complicações a longo prazo incluem: cálculo renal (3-5%), infecções recorrentes (2%), alterações metabólicas como hiperuricemia (2%), hipocalcemia (2%), dimi-

nuição dos aminoácidos, acidose (2%), hipercolesterolemia (29-59%), irritabilidade, letargia e recusa alimentar (3-9%).^{22,23}

Outras complicações descritas são: hepatite, pancreatite aguda, acidose persistente, osteopenia, cardiomiopatia, hipocarnitinemia e anemia por deficiência de ferro.

A maioria das complicações nem sempre são motivos de interrupção da DC, mas devem ser previstas sempre que iniciar no paciente.

O índice de mortalidade em pacientes com DC ou que já fizeram uso é de difícil análise, mas estudos de grande série relataram óbitos em suas séries, como o de Kang et al.,²³ que tiveram 4 óbitos (1 por pneumonia lipóide, 1 por cardiomiopatia e 2 por doenças infecciosas graves). Outras séries também relataram óbitos durante e após a sua suspensão.^{19,24}

Levantamos a hipótese de que a DC poderia levar a uma maior fragilidade deste grupo neste grupo de pacientes, geralmente com outras morbidades associadas (refluxo gastro-esofágico, pneumonias de repetição, crises epilépticas refratárias).

CONCLUSÕES

A DC e a DAM são opções terapêuticas eficazes e seguras no tratamento da epilepsia refratária em uma parcela de pacientes.

Os tipos de crises, etiologias não são fatores determinantes para a indicação desta terapia, sendo indicada para a maioria dos pacientes com epilepsia refratária.

Deve-se tentar inicialmente a DC nas crianças menores. Naquelas que não tiveram boa aceitabilidade à DC e, nos adolescentes e adultos, deve-se considerar a possibilidade de DAM no tratamento de crises epilépticas refratárias.

O acompanhamento destes pacientes deve ser rigoroso, com equipe treinada, prevenindo os riscos potenciais e realizando dietas palatáveis e diversificadas.

REFERÊNCIAS

1. Nordli Jr DR, De V. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia* 1997; 38:743-9.
2. Nordli D. The ketogenic diet: uses and abuses. *Neurology* 2002; 58:S21-S24.
3. Chaves-Carballo E. Diet therapy in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Rev Neurol* 2003; 37:267-74.
4. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47:421-4.
5. Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EP. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav* 2007;10:432-6.
6. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EP. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 2008;49:316-9.

7. Freeman JM, Kossoff EH, Freeman JB, Kelly, MT. The ketogenic diet a treatment for children and others with epilepsy 4^a ed. Demos; 2007.
8. Kossoff EH. More fat and fewer seizures: dietary therapies for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 2:415-20.
9. Stafstrom CE, Spencer S. The ketogenic diet: a therapy in search of an explanation. *Neurology* 2000;54:282-3.
10. Prasad AN, Stafstrom CF, Holmes GL. Alternative epilepsy therapies: the ketogenic diet, immunoglobulins, and steroids. *Epilepsia* 1996; 37(Suppl. 1):S81-S95.
11. Noh HS, Kim YS, Lee HP et al. The protective effect of a ketogenic diet on kainic acid-induced hippocampal cell death in the male ICR mice. *Epilepsy Res* 2003;53:119-28.
12. Huttenlocher PR. Ketonemia and seizures: metabolic and anti-convulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res* 1976;10:536-40.
13. Janaki D, Rashid MK, Gulati MS, Jayaram SR, Baruah JK, Saxena VK. A clinical electroencephalographic correlation of seizures on a ketogenic diet. *Indian J Med Res* 1976;64:1057-63.
14. Inuzuka, LM. Dieta cetogênica: avaliação clínica e neurofisiológica na epilepsia refratária da infância e adolescência. [Dissertação de Mestrado]. Universidade de São Paulo-Ribeirão Preto, 2005.
15. Kossoff, EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 2002;109:708-83.
16. Rizzutti S, Ramos AM, Muszkat M, Gabbai AA. Is hospitalization really necessary during the introduction of the ketogenic diet? *J Child Neurol* 2007;22:33-7.
17. Kinsman SL, Vining EP, Quaskey SA, Mellits D, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. *Epilepsia* 1992;33:1132-6.
18. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000;105:E46.
19. Nordli Jr DR, Kuroda MM, Carroll J et al. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 2001;108:129-33.
20. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998;55:1433-7.
21. Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ, Pyzik PL. The ketogenic diet: a 3- to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics* 2001;108:898-905.
22. Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshe S, Shinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia* 1998;39:744-8.
23. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:1116-23.
24. Kim DW, Kang HC, Park JC, Kim HD. Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics* 2004;114:1627-30.

APÊNDICE

Alguns websites são úteis para os profissionais e familiares envolvidos no tratamento com DC e DAM, são eles:

- www.neuro.jhmi.edu/epilepsy/peds
- www.charlifoundation.org
- www.atkinsforseizures.com
- www.atkins.com

Endereço para correspondência:

Luciana Midori Inuzuka-Nakaharada
Rua Barata Ribeiro, 490 cj. 117 – Bela Vista
CEP 01308-000, Ribeirão Preto, SP, Brasil
Fone: (011)3123-5670
E-mail: linuzuka@gmail.com