

Efeitos da Dieta Cetogénica Clássica em Biomarcadores Séricos no Tratamento da Epilepsia Refratária em Idade Pediátrica

Effects of the Classic Ketogenic Diet on Serum Biomarkers in the Treatment of Pediatric Refractory Epilepsy

Joana Catarina Oliveira Magalhães Lima

ORIENTADO POR: Dr^a CARLA ALEXANDRA DA COSTA E VASCONCELOS

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2022



Resumo

A dieta cetogénica clássica é um tratamento não farmacológico utilizado em doentes com epilepsia refratária em idade pediátrica para controlar as crises convulsivas. Caracteriza-se por elevado teor lipídico, reduzido teor glicídico e adequado teor proteico. A sua composição pode provocar alterações no metabolismo lipídico e défices de micronutrientes, despoletando potencialmente diversas patologias. Esta revisão objetiva verificar a existência de alterações plasmáticas, repercussões na saúde e benefícios da suplementação após introdução da dieta cetogénica clássica em doentes com epilepsia refratária em idade pediátrica. Realizou-se uma revisão da literatura dos últimos 22 anos recorrendo aos motores de busca *PubMed* e *Google Scholar*. A dieta cetogénica clássica provoca modificações no perfil lipídico promotoras do desenvolvimento de doenças cardiovasculares nestes doentes. Está também evidenciado o défice de selénio como consequência desta dieta, contudo este não parece estar na etiologia da cardiomiopatia congestiva, algo anteriormente sugerido pela literatura. Em adição, há trabalhos que reportam o aparecimento de fatores de risco associados à diminuição da densidade mineral óssea, tais como os défices plasmáticos de vitamina D, cálcio e fósforo. Todavia, os fármacos antiepiléticos podem estar igualmente na origem das alterações previamente descritas. As *guidelines* recomendam a suplementação de micronutrientes e, em caso de défice bioquímico ou sintomático, de carnitina. O acompanhamento e a monitorização regular por parte de uma equipa multidisciplinar parecem ser suficientes para manter controladas as modificações referidas.

Palavras-chave: dieta cetogénica clássica; epilepsia refratária; metabolismo lipídico; micronutrientes; crianças.

Abstract

The classic ketogenic diet is a non-pharmacological treatment used in pediatric patients with refractory epilepsy to control seizures. It is a high fat, low carb, and adequate protein diet. Its composition can cause changes in the lipid metabolism and micronutrient deficits, potentially triggering several pathologies. This review aims to verify the existence of plasma changes, health consequences, and benefits of supplementation after introducing the classic ketogenic diet in pediatric patients with refractory epilepsy. A literature review of the last 22 years was carried out using the PubMed and Google Scholar search engines. The classic ketogenic diet causes several lipid profile changes that promote the development of cardiovascular diseases in these patients. Selenium deficiency is also a consequence of this diet. However, this does not seem to be in the etiology of congestive cardiomyopathy, previously suggested in the literature. Additionally, some studies report the appearance of risk factors associated with decreased bone mineral density, such as low plasmatic levels of vitamin D, calcium, and phosphorus. However, antiepileptic drugs may also be responsible for the alterations previously described. The guidelines recommend the supplementation of micronutrients and, in case of biochemical or symptomatic deficit, carnitine. Regular follow-up and monitoring by a multidisciplinary team seem sufficient to keep the diet consequences under control.

Keywords: classic ketogenic diet; refractory epilepsy; lipid metabolism; micronutrients; children.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

CC - Corpos Cetónicos

c-HDL - Colesterol das Lipoproteínas de Alta Densidade

c-LDL - Colesterol das Lipoproteínas de Baixa Densidade

c-VLDL - Colesterol das Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade

CYP450 - Citocromo P450

DCC - Dieta Cetogénica Clássica

DCTCM - Dieta Cetogénica com Triglicerídeos de Cadeia Média

ER - Epilepsia Refratária

FAE - Fármacos Antiepiléticos

IMC - Índice de Massa Corporal

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
Introdução.....	1
Objetivos	2
Metodologia.....	3
Metabolismo Lipídico	3
Micronutrientes.....	6
Vitamina D, Cálcio e Fósforo	6
Selénio.....	7
Zinco	8
Magnésio.....	9
Ferro	10
Densidade Mineral Óssea.....	11
Interação FAE - Metabolismo Lipídico.....	12
Interação FAE - Micronutrientes	13
Suplementação	13
Análise Crítica e Conclusões.....	14
Agradecimentos	16
Referências	17
Anexos	22
Índice de anexos	23

Introdução

A dieta cetogénica, nomeadamente a clássica (DCC), é uma terapêutica não farmacológica utilizada no tratamento da epilepsia refratária (ER) em crianças e adultos.⁽¹⁾ Esta define-se por um elevado teor lipídico, baixo teor glicídico e adequado teor proteico.⁽²⁾ A proporção entre estes macronutrientes é geralmente de 3:1 ou 4:1, onde 3 ou 4 gramas de lípidos correspondem a 1 grama de proteínas e hidratos de carbono.⁽³⁾ A elevada fração lipídica proveniente da dieta promove a produção hepática de corpos cetónicos (CC) (ácido acetoacético, ácido β -hidroxibutírico e acetona) que, por sua vez, se tornam na principal fonte energética do cérebro (Figura 1).⁽⁴⁾

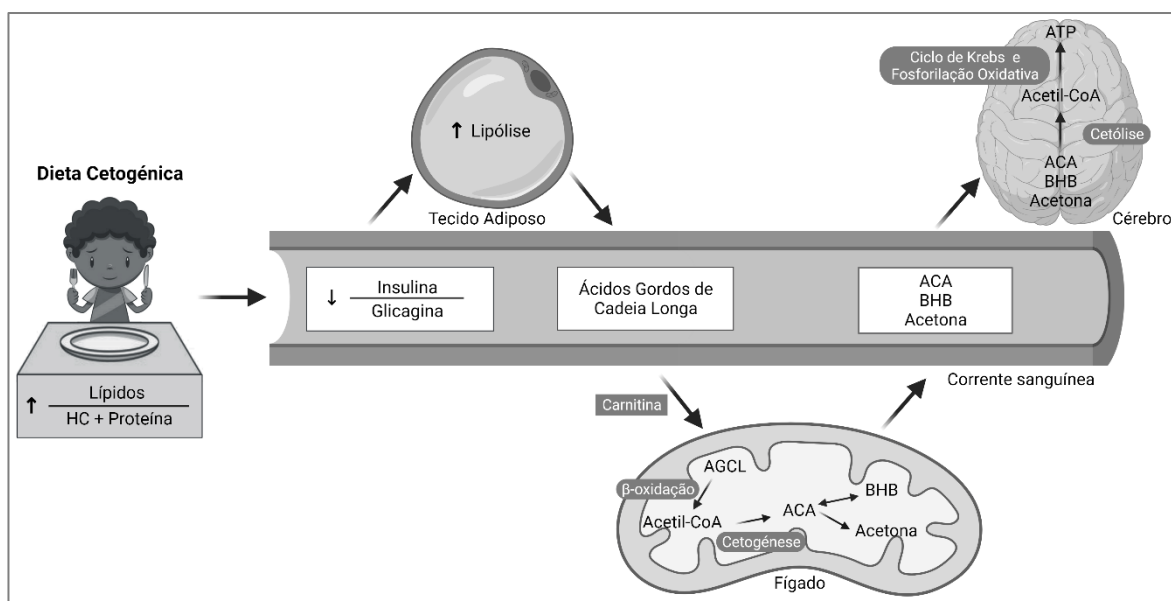


Figura 1. Formação de CC no fígado e sua consequente utilização com vista à produção de energia no cérebro. (Adaptado de Zarnowska, 2020)

Abreviaturas. HC: hidratos de carbono; AGCL: ácidos gordos de cadeia longa; ACA: ácido acetoacético; BHB: ácido β -hidroxibutírico; ATP: adenosina trifosfato.

A epilepsia é uma doença neurológica crónica que se caracteriza por uma atividade neuronal excessiva. Sintomatologicamente, esta manifesta-se através de crises convulsivas recorrentes, com intensidades e durações variáveis. Apesar

de 60% dos casos serem de etiologia desconhecida, sabe-se que esta doença pode ser causada por lesões cerebrais.^(5, 6) O seu tratamento convencional passa pela cirurgia e pelo uso de fármacos antiepiléticos (FAE). Porém, em certos casos, os doentes apresentam resistência farmacológica à toma de dois ou mais FAE, situação que se denomina como ER.^(7, 8)

A DCC é usada no tratamento da ER idealmente por um tempo mínimo de 3 meses, dado que a utilização cerebral dos CC induz a diminuição da frequência e intensidade das crises epiléticas.^(1, 7, 8) O seu mecanismo de ação ainda é desconhecido, no entanto algumas hipóteses têm sido sugeridas, tais como a GABAérgica e Glutamatérgica (Anexo 1 e 2, respetivamente) que se complementam na redução da excitação neuronal excessiva.^(9, 10)

Devido à sua composição, a DCC promove uma ingestão, por um lado, insuficiente em alimentos ricos em vitaminas e minerais (hortofrutícolas, cereais fortificados e laticínios) e, por outro lado, excessiva em alimentos com alto teor lipídico. Desta forma, a DCC pode causar o défice de inúmeros micronutrientes e a alteração do metabolismo lipídico que desencadeiam o aparecimento de patologias como dislipidemia, hipocarnitinemia secundária, cardiomiopatia congestiva e osteoporose.^(1, 8, 11)

Objetivos

Esta revisão temática propõe-se a responder aos objetivos: (1) verificar a existência de alterações plasmáticas do metabolismo lipídico e de micronutrientes com a realização da DCC em doentes com ER em idade pediátrica; (2) identificar quais as repercussões destas alterações na saúde destes doentes; (3) analisar o potencial benefício da suplementação nos mesmos casos.

Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura entre novembro de 2021 e fevereiro de 2022 na base de dados científica *PubMed* e no motor de busca *Google Scholar*, utilizando combinações das palavras-chave: “*ketogenic diet*” AND “*refractory epilepsy*”, “*ketogenic diet*” AND “*childhood epilepsy*”, “*ketogenic diet*” AND “*mechanisms of action*”, “*ketogenic diet*” AND “*antiepileptic drugs*”, “*ketogenic diet*” AND “*lipid profile*”, “*ketogenic diet*” AND “*carnitine levels*”, “*ketogenic diet*” AND “*micronutrients*”, “*ketogenic diet*” AND “*vitamin D*”, “*ketogenic diet*” AND “*selenium*”, “*ketogenic diet*” AND “*iron*”, “*ketogenic diet*” AND “*growth*”, “*ketogenic diet*” AND “*supplementation*”. Foram selecionados artigos originais e artigos de revisão sobre o tema, tendo sido aplicado um único filtro de pesquisa: publicações entre os anos de 2000 e 2022. Em adição, foi analisada a bibliografia dos mesmos artigos para identificar referências pertinentes a esta revisão. Os critérios de exclusão utilizados para a escolha dos artigos foram: idiomas salvo o português ou inglês, não respeitantes à DCC e/ou à ER, realizados em animais, amostras com idades superiores a 18 anos e texto integral não disponível.

Metabolismo Lipídico

A literatura indica que a DCC altera o perfil lipídico do doente, potenciando o desenvolvimento de patologias como a dislipidemia. Por conseguinte, a longo prazo, é aumentado o risco de aparecimento de doenças cardiovasculares.^(12, 13) Os fatores que contribuem para este distúrbio metabólico são a elevada proporção e o tipo de lípidos presentes na DCC, a forma de implementação da mesma e o défice de carnitina.

Com o objetivo de analisar o efeito da DCC no perfil lipídico, um estudo de coorte prospectivo acompanhou 141 crianças com ER durante 2 anos. Este mostrou que, após 6 meses de dieta, os doentes apresentavam um aumento dos níveis séricos de triglicerídeos, colesterol total, c-LDL (colesterol das lipoproteínas de baixa densidade) e c-VLDL (colesterol das lipoproteínas de muito baixa densidade) e uma diminuição do c-HDL (colesterol das lipoproteínas de alta densidade). Estes valores mantiveram-se após 12 e 24 meses, desenvolvendo-se hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.⁽¹⁴⁾ Posteriormente, Azevedo et al. analisaram as subfrações do c-LDL e c-HDL de 23 doentes com ER em idade pediátrica que iniciaram a DCC, de modo a avaliar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Estes concluíram que, após 3 meses de DCC, houve um aumento e uma diminuição da produção de pequenas subfrações de c-LDL e c-HDL, respetivamente, alterações que se tornaram mais significativas após 6 meses de dieta. Por consequência, existiu a promoção de um fenótipo de lipoproteínas mais aterogénico nesses doentes.⁽¹⁵⁾ Assim, a DCC não só altera o perfil lipídico, como potencia o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Quando se compara a DCC com a dieta cetogénica com triglicerídeos de cadeia média (DCTCM) (proporção de 1:1),⁽³⁾ observa-se que o perfil lipídico não se altera ao longo do tempo.⁽¹⁶⁾ Este resultado deve-se ao facto dos triglicerídeos de cadeia média serem rapidamente metabolizados por não serem incorporados em lipoproteínas. Consequentemente, estes tornam-se fontes mais rápidas de energia, comparativamente aos triglicerídeos de cadeia longa utilizados na DCC.⁽¹²⁾ Deste modo, o distúrbio metabólico existente deve-se não só ao teor lipídico da dieta, mas também ao tipo de triglicerídeos presentes na mesma.

Em 2008, realizou-se um estudo prospetivo com 137 crianças com ER com o intuito de verificar a influência de diferentes formas de implementação da DCC no perfil lipídico. Para tal, dividiu-se a amostra em três diferentes grupos: grupo com dieta constituída por alimentos como salmão, ovo, natas, óleo, frango e vegetais, grupo com dieta à base de uma fórmula comercial cetogénica e grupo com dieta composta por três fórmulas modulares distintas que, juntas, perfaziam o rácio cetogénico pretendido. Neste estudo, observou-se uma associação positiva estatisticamente significativa entre uma DCC aplicada com a fórmula comercial cetogénica e as fórmulas modulares e valores normais de colesterol total. Tal pode dever-se ao facto de estas fórmulas conterem apenas 20% de gordura saturada, ao contrário de uma DCC constituída por alimentos como os citados anteriormente, onde a mesma corresponde a 60%. Assim, parece importante estruturar a DCC com estes alimentos e com as fórmulas industriais disponíveis concomitantemente, substituindo as gorduras saturadas por polinsaturadas e triglicerídeos de cadeia média.⁽¹³⁾

Recorrendo à Figura 1, a carnitina tem como principal função o transporte dos ácidos gordos de cadeia longa para dentro da mitocôndria para serem oxidados (β -oxidação). Quando esta se encontra em défice, os ácidos gordos não conseguem entrar, regressando ao plasma sanguíneo sob a forma de triglicerídeos. Como resultado, além de impossibilitar a produção de CC no fígado, o perfil lipídico será alterado.^(17, 18) Os fatores que originam a sua deficiência são: (1) mutações no transportador da carnitina que promovem a sua excreção urinária;⁽¹⁹⁾ (2) mutações nas enzimas envolvidas na β -oxidação que provocam o aumento da concentração plasmática de acil-carnitina que, por sua vez, irá competir com a carnitina livre na reabsorção renal, potenciando a sua excreção;⁽¹⁷⁾ (3) limitação da ingestão das

suas principais fontes alimentares (carne e laticínios).⁽¹⁹⁾ Estudos avaliaram os níveis plasmáticos de carnitina em crianças e adolescentes com ER e afirmam que não parece existir uma correlação entre o déficit de carnitina e a implementação da DCC.^(20, 21) Contudo, é comum haver uma deficiência da mesma associada à toma de FAE, desenvolvendo-se hipocarnitinemia secundária,^(22, 23) podendo isto contribuir para o insucesso da DCC.

Micronutrientes

Devido à escassa literatura acerca das concentrações séricas de alguns micronutrientes (vitaminas A, E, K, C e do complexo B e minerais sódio, potássio, cobre e iodo) durante a implementação da DCC em doentes com ER em idade pediátrica, apenas a vitamina D e os minerais cálcio, fósforo, selênio, zinco, magnésio e ferro serão abordados nesta revisão temática.

A. Vitamina D, Cálcio e Fósforo

Existem três micronutrientes essenciais para o metabolismo ósseo: dois minerais (cálcio e fósforo), principais constituintes ósseos, e a vitamina D, indispensável para a homeostasia fosfo-cálcica.⁽²⁴⁾ Diversos fatores podem provocar o seu déficit, desde alimentares (por restrição das principais fontes alimentares (laticínios e peixe)⁽²⁵⁾ e pelo excesso de lípidos que prejudica a absorção intestinal de cálcio),⁽²⁶⁾ farmacológicos (FAE indutores do citocromo P450)⁽²⁷⁾ e ambientais (falta de exposição solar)⁽²⁵⁾. Quando estes micronutrientes se encontram em déficit, ocorre uma diminuição da densidade mineral óssea que terá consequências a curto (fraturas) e a longo prazo (osteoporose e osteopenia).⁽²⁸⁻³¹⁾

Com o objetivo de avaliar o déficit em micronutrientes causado pela DCC, Bergqvist et al. estudaram a sua ingestão diária e concentração sérica em 45 crianças com ER. Antes da implementação da dieta, 47% e 38% da amostra demonstrava uma ingestão insuficiente de vitamina D e cálcio, respectivamente, que também se refletia nos seus níveis séricos. Após o início da DCC, quando suplementados, estes doentes apresentavam uma melhoria significativa destes níveis. Contudo, isto verificou-se apenas nos primeiros 3 meses, já que houve um decréscimo gradual até concentrações plasmáticas similares às prévias à suplementação nos 9 meses seguintes. Os autores apontaram a fraca adesão à suplementação e as alterações na sua biodisponibilidade como possibilidades para os resultados observados. Com isto, devido à sua composição, conclui-se que a DCC pode causar os défices destes micronutrientes, tal como os FAE.⁽²⁴⁾ Assim, os níveis séricos de vitamina D, cálcio e fósforo devem ser monitorizados de modo a analisar a eventual necessidade de suplementação nesses casos.

B. Selénio

O selénio possui funções protetoras (células musculares cardíacas), moduladoras (função tiroideia e resposta inflamatória) e antioxidantes (cofator da enzima glutathione peroxidase).^(32, 33) Estudos evidenciam a existência de uma correlação entre a deficiência deste mineral em indivíduos com ER aos quais foi implementada a DCC e o desenvolvimento de cardiomiopatia congestiva (doença de Keshan).^(34, 35) Diversos fatores podem induzir a sua deficiência, como os alimentares (diminuição da ingestão das suas principais fontes alimentares como ovo, cereais, frutos do mar e laticínios), os geográficos (a quantidade de selénio nos alimentos depende do teor do mesmo presente nos solos), os farmacológicos (FAE) e os genéticos (mutação nos genes responsáveis pelo seu transporte).^(33, 36)

Em 2020, realizou-se um estudo caso-controle com o propósito de verificar a influência da DCC nos níveis plasmáticos de selênio em 90 crianças com ER. Neste, observou-se a sua diminuição a partir dos 6 meses de implementação da dieta, mas sem manifestação sintomática. Adicionalmente, verificou-se uma correlação inversa entre os seus níveis e a frequência de crises epiléticas.⁽³⁷⁾ Como a concentração plasmática de selênio reflete a sua ingestão a curto prazo, concluiu-se que a sua alteração durante o período de intervenção terá sido despoletada pela DCC.⁽³⁴⁾

Relativamente à cardiomiopatia congestiva, esta caracteriza-se por uma hipertrofia cardíaca com provável etiologia na deficiência de selênio.⁽³⁵⁾ Um estudo prospetivo avaliou o desenvolvimento desta patologia em 61 crianças com défice de selênio durante 12 meses de implementação da DCC para o tratamento da ER. Estes não observaram qualquer efeito estatisticamente significativo nas funções sistólica e diastólica ventricular. Assim, contrariam a literatura, concluindo que não é o défice de selênio que induz o aparecimento desta patologia. Os autores indicaram o uso de azeite como principal fonte de lípidos da dieta e o seu consequente efeito cardioprotetor como motivo para este resultado.⁽³⁸⁾

C. Zinco

O zinco é fundamental tanto na função reprodutiva e imunológica como no desenvolvimento físico e neurocomportamental.⁽³⁹⁾ O seu défice deve-se a fatores alimentares (pela ingestão diária insuficiente de zinco e pela interação deste com nutrientes inibidores da sua absorção como fitatos, cálcio e ferro), fisiológicos (aumento das suas necessidades na idade pediátrica devido à aceleração da velocidade de crescimento e maturação sexual), patológicos (perdas excessivas de

zinco em doenças inflamatórias intestinais) e farmacológicos (uso de fármacos diuréticos).⁽³⁹⁻⁴¹⁾

Com a finalidade de avaliar o déficit de zinco causado pela DCC e pela DCTCM, um estudo randomizado quantificou a sua ingestão diária e concentração sérica em 91 crianças e adolescentes com ER. Anteriormente à implementação das dietas, estes observaram uma inadequação da ingestão diária de zinco, quer no grupo que viria a iniciar a DCC quer no grupo que iniciaria a DCTCM. Após o começo das dietas e suplementação do mesmo mineral, constataram que os seus níveis plasmáticos aumentaram até aos 6 meses, algo que se reverteu novamente até aos 12 meses nos dois grupos. Ainda assim, estas alterações ocorreram dentro dos valores de referência estabelecidos.⁽⁴²⁾ Os autores sugeriram não existir uma correlação significativa entre a ingestão alimentar e a concentração plasmática de zinco,^(16, 42, 43) concluindo-se que a DCC não causa o seu déficit.

D. Magnésio

Entre muitas outras funções, o magnésio interage com um recetor do glutamato presente nos neurónios, o N-metil-D-aspartato. Este exerce um papel fundamental na plasticidade e excitotoxicidade neuronal (excitação excessiva dos neurónios levando à morte celular). O magnésio bloqueia o canal de cálcio presente no recetor, mantendo a membrana do neurónio pós-sináptico no seu potencial de repouso. Quando ocorre a despolarização desta membrana, o magnésio é expulso do recetor, permitindo a ligação do glutamato e da glicina ao mesmo. Em casos de hipomagnesemia, a neurotransmissão glutamatérgica é potencializada, criando-se um ambiente de excitotoxicidade e de stresse oxidativo associado a diversas patologias neurológicas como a epilepsia.⁽⁴⁴⁾

O déficit de magnésio deve-se essencialmente aos seguintes fatores: (1) baixa ingestão das suas principais fontes alimentares (hortofrutícolas, leguminosas, cereais, carne e peixe); (2) processamento e modo de confeção dos alimentos; (3) reduzida absorção intestinal, devido à interação com fitatos, oxalatos, fosfatos, potássio, zinco, vitamina D e proteína; (4) aumento da excreção renal, devido à elevada taxa de filtração glomerular e à influência da paratormona (PTH), calcitonina, hormona antidiurética (ADH), glicagina, insulina e hipercalcemia.^(45, 46)

A literatura indica que doentes com ER, antes de iniciar a DCC, apresentam uma ingestão inadequada de magnésio.^(42, 47, 48) Posteriormente, quando avaliados os níveis plasmáticos deste mineral em 12 meses de terapêutica, estes registam um declínio, porém dentro dos valores de referência.^(42, 48, 49) Complementarmente, esta diminuição parece traduzir-se num aumento das convulsões nestes doentes.⁽⁴⁴⁾ A evidência sugere que a DCC não influencia os níveis séricos de magnésio, pois estes já se encontram diminuídos antes da sua implementação.⁽⁴²⁾ Todavia, o seu déficit agrava as crises convulsivas dos doentes.

E. Ferro

O ferro é indispensável ao transporte de oxigénio para os tecidos, ao crescimento e à síntese de hormonas. Quando se encontra em déficit, pode ocorrer um atraso no desenvolvimento físico e neurológico e o aparecimento de anemia.⁽⁵⁰⁾ Inúmeros fatores levam ao seu déficit: (1) ingestão diminuída das suas principais fontes alimentares, nomeadamente alimentos de origem animal; (2) hemorragias; (3) consumo de nutrientes inibidores da sua absorção (fitatos, polifenóis, fosfatos, cálcio e zinco); (4) diminuição do consumo de nutrientes promotores da sua absorção (proteína animal, vitaminas C e A).^(50, 51)

Estudos indicam uma inadequação da ingestão diária de ferro em doentes com ER antes da implementação da DCC, principalmente no grupo dos 6 aos 12 meses de idade e no sexo feminino entre os 9 e os 13 anos.^(47, 52) Tal deve-se ao aumento das necessidades de ferro quer por se findarem as suas reservas aos 6 meses de idade, quer pela entrada na puberdade com o concomitante crescimento corporal e aparecimento da menarca.⁽⁵⁰⁾ Após a suplementação e o início da dieta, a prevalência de inadequação diminui consideravelmente, concluindo que a DCC não é a responsável pelo défice deste mineral.^(47, 52)

Complementarmente, Wojciak et al. estudaram os níveis séricos de ferro em 23 crianças e adolescentes com ER antes de qualquer intervenção alimentar ou farmacológica. Quando comparadas as concentrações plasmáticas de ferro do grupo de intervenção (crianças e jovens com ER) com o grupo de controlo (crianças e jovens saudáveis), não foram encontrados resultados estatisticamente significativos. Em adição, os níveis séricos de ferro do grupo de intervenção mantiveram-se dentro dos valores de referência.⁽⁵¹⁾

Densidade Mineral Óssea

Estudos indicam que a DCC potencia a diminuição da densidade mineral óssea, causando repercussões na saúde destes doentes que se refletem tanto na idade pediátrica (desaceleração do crescimento)⁽⁵³⁾ como na idade adulta (osteoporose, osteopenia e fraturas).⁽⁴⁹⁾ Diversos fatores estão descritos na etiologia desta diminuição: (1) restrição da ingestão energético-proteica que prejudica a absorção de cálcio e causa a degradação do colagénio, essenciais para o metabolismo ósseo;⁽⁵⁴⁾ (2) défices de vitamina D, cálcio e fósforo;⁽⁴⁹⁾ (3) excesso de lípidos que provoca uma diminuição nos níveis plasmáticos da hormona de crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1),

determinantes no *turnover* ósseo;^(55, 56) (4) quantidades elevadas de CC no sangue por longos períodos de tempo, com o possível desenvolvimento de uma acidose metabólica e uma consequente tentativa de neutralizar o excesso de ácido presente no organismo através da remoção do cálcio dos ossos.⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾

Interação FAE - Metabolismo Lipídico

Os FAE disponíveis para o tratamento da ER podem ser classificados em indutores e não indutores do sistema enzimático citocromo P450 (CYP450) responsável pela metabolização dos fármacos. Os FAE indutores do CYP450 (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato (doses $\geq 200\text{mg/dia}$), oxcarbazepina e lamotrigina) provocam um aumento da sua metabolização e, consequentemente, uma diminuição dos seus níveis plasmáticos. Por outro lado, os FAE inibidores do CYP450 (valproato e topiramato (doses $< 200\text{mg/dia}$)) aumentam os seus níveis séricos, potenciando o seu efeito no doente.⁽⁶⁰⁾

Autores apontam que a utilização prolongada de FAE indutores do CYP450 potenciam o desenvolvimento de aterosclerose, um fator de risco cardiovascular. Isto deve-se à modificação de alguns biomarcadores séricos como o perfil lipídico, a lipoproteína (a), a homocisteína, a proteína C reativa (PCR) e o ácido úrico.^(61, 62)

No que concerne à carnitina, a toma de valproato e de FAE indutores do CYP450 podem reduzir os seus níveis séricos, impossibilitando a produção de CC no fígado.⁽²⁰⁻²²⁾ Para além disso, o valproato pode ligar-se à acetil-CoA mitocondrial irreversivelmente, diminuindo a sua biodisponibilidade e, consequentemente, inibindo a β -oxidação. Com isto, os ácidos gordos de cadeia longa retornam à corrente sanguínea, causando a alteração do perfil lipídico.⁽⁶³⁾ Assim, é necessária a monitorização dos níveis séricos de carnitina para avaliar a

necessidade de suplementação e, deste modo, maximizar a produção de CC no fígado.

Interação FAE - Micronutrientes

Relativamente aos micronutrientes vitamina D, cálcio e fósforo, e como citado anteriormente, fatores farmacológicos podem levar ao seu défice. Desses fatores fazem parte os FAE indutores do CYP450 que apresentam um risco 3,5 vezes maior de causar hipovitaminose D do que os FAE inibidores do mesmo.⁽²⁵⁾ Tal deve-se ao aumento do metabolismo da vitamina D que irá ser refletido na diminuição dos seus níveis plasmáticos e, conseqüentemente, numa redução da densidade mineral óssea.^(24, 25, 64, 65)

No que respeita ao selénio, um estudo caso-controlo com 90 crianças com ER concluiu não só que os FAE diminuem a concentração plasmática de selénio, como também tal leva ao aumento do stresse oxidativo, o que origina uma maior frequência de crises convulsivas.⁽³⁷⁾

Suplementação

Apesar de não haver um consenso na literatura acerca da necessidade de suplementação antes e/ou após a implementação da DCC, as *guidelines* publicadas pelo *International Ketogenic Diet Study Group* em 2018 recomendam a prescrição de um multivitamínico e, em caso de défice bioquímico ou sintomático, de carnitina. Para além disso, deverá existir a monitorização trimestral das concentrações plasmáticas dos biomarcadores citados. Propõem-se ainda suplementos de L-carnitina com uma dose de 10mg/kg/dia para a idade pediátrica.⁽⁶⁶⁾ Separadamente, deverá ser fornecido um suplemento de vitamina D e cálcio de modo a atingir as *Recommended Dietary Allowances* (RDA).⁽¹⁾ É de

realçar que todos os suplementos fornecidos aos doentes deverão ser isentos de hidratos de carbono para manter a cetose necessária a esta terapêutica.⁽¹⁾

Análise Crítica e Conclusão

Após a análise da literatura existente, esta revisão identificou alterações no perfil lipídico, desencadeadas pela implementação da DCC, que promovem o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Constatou ainda os défices de vitamina D, cálcio e fósforo, fatores de risco para a diminuição da densidade mineral óssea nestes doentes. O défice de selénio está igualmente associado ao início desta dieta, contudo não é um fator promotor de cardiomiopatia congestiva, algo sugerido previamente pela evidência. Contrariamente a estes biomarcadores, apesar de existir uma deficiência de carnitina, zinco, magnésio e ferro em crianças com ER, esta não relacionada com esta terapêutica. Deste modo, as *guidelines* mais recentes recomendam a suplementação de micronutrientes e, em certas situações, de carnitina e a monitorização trimestral dos biomarcadores citados.

Embora a DCC provoque efeitos adversos nos doentes com ER em idade pediátrica, a relevância destes é muito reduzida quando comparados com os prejuízos causados pelas crises convulsivas e com os benefícios da implementação desta dieta no controlo das mesmas. Para além disso, com o acompanhamento de uma equipa multidisciplinar, as repercussões adjacentes à dieta podem ser controladas, permitindo o sucesso desta terapêutica. O nutricionista tem ainda um papel fulcral na realização desta dieta, pois garante que é mantido um bom estado nutricional das crianças e que o rácio cetogénico implementado é capaz de manter a cetose necessária para controlar as crises convulsivas.

Relativamente às fontes bibliográficas utilizadas, estas possuem algumas limitações que diminuem a validade das mesmas: (1) amostras reduzidas; (2)

duração insuficiente, sem possibilidade de observação da existência de efeitos secundários da DCC após a sua descontinuação; (3) início da suplementação previamente à dieta, sem oportunidade de verificação da influência desta nos biomarcadores séricos referidos; (4) utilização dos níveis plasmáticos de carnitina para avaliar o seu défice, quando esta se encontra maioritariamente armazenada nos músculos e no fígado, sendo esses os locais apropriados para avaliar a sua deficiência; (5) avaliação da estatura através de medição da altura do joelho; (6) utilização dos *z-scores* do índice de massa corporal (IMC) para avaliar o crescimento das crianças, pois um aumento do peso e uma estagnação da altura, por exemplo, não irá alterar os *z-scores* do IMC; (7) a possibilidade dos FAE poderem estar igualmente na origem de todas alterações descritas, o que é uma grande limitação não só dos estudos analisados, como também desta revisão.

A controvérsia existente na literatura acerca do desenvolvimento de patologias associadas aos défices de micronutrientes e à alteração do metabolismo lipídico durante a implementação da DCC e a consequente necessidade de suplementação nesses casos, tornou-se um desafio na elaboração desta revisão. Adicionalmente, a escassez de trabalhos que analisem os níveis séricos de alguns micronutrientes e as repercussões dos seus défices na saúde dos doentes em idade pediátrica, impossibilitou a avaliação dos mesmos. Desta forma, seria importante no futuro fazer-se a monitorização do metabolismo lipídico e da concentração sérica de todos os micronutrientes antes, durante e posteriormente à implementação da DCC, de modo a identificar os efeitos secundários da mesma a curto e médio prazo. Complementarmente, deveria haver uma maior investigação acerca do benefício da suplementação destes biomarcadores, pois não há um consenso acerca da sua necessidade.

Agradecimentos

À minha orientadora Dr^a Carla Vasconcelos, pelo apoio, amizade, disponibilidade, simpatia e conhecimento partilhado. Foi um privilégio poder aprender consigo todos os dias.

Ao meu namorado Filipe Pinheiro, por todo amor, paciência e apoio constantes ao longo destes anos. Obrigada por fazeres de mim uma pessoa melhor.

Referências

1. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018; 3(2):175-92.
2. Pavón S, Lázaro E, Martínez O, Amayra I, López-Paz JF, Caballero P, et al. Ketogenic diet and cognition in neurological diseases: a systematic review. *Nutr Rev*. 2021; 79(7):802-13.
3. Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016; 74(10):842-48.
4. Zarnowska IM. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients*. 2020; 12(9)
5. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020; 54(2):185-91.
6. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005; 46 Suppl 9:10-4.
7. Williams MS, Turos E. The Chemistry of the Ketogenic Diet: Updates and Opportunities in Organic Synthesis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(10).
8. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far [Review]. *Front Neurosci*. 2019; 13(5)
9. Clanton RM, Wu G, Akabani G, Aramayo R. Control of seizures by ketogenic diet-induced modulation of metabolic pathways. *Amino Acids*. 2017; 49(1):1-20.
10. Ko A, Kwon HE, Kim HD. Updates on the ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy. *Biomed J*. 2021
11. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutritional Neuroscience*. 2021; 24(4):307-16.
12. Lima PA, de Brito Sampaio LP, Damasceno NR. Ketogenic diet in epileptic children: impact on lipoproteins and oxidative stress. *Nutr Neurosci*. 2015; 18(8):337-44.
13. Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, Pyzik PL, Kossoff EH. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. *J Child Neurol*. 2008; 23(7):758-61.
14. Kwiterovich PO, Jr., Vining EP, Pyzik P, Skolasky R, Jr., Freeman JM. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *Jama*. 2003; 290(7):912-20.
15. 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; 33:271-77.
16. Liu YM, Williams S, Basualdo-Hammond C, Stephens D, Curtis R. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc*. 2003; 103(6):707-12.
17. Bremer J. Carnitine--metabolism and functions. *Physiol Rev*. 1983; 63(4):1420-80.
18. Pons R, De Vivo DC. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol*. 1995; 10 Suppl 2:S8-24.

19. Treem WR, Stanley CA, Finegold DN, Hale DE, Coates PM. Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle, and fibroblasts. *N Engl J Med*. 1988; 319(20):1331-6.
20. Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2001; 42(11):1445-51.
21. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev*. 2006; 28(6):358-65.
22. Neal EG, Zupec-Kania B, Pfeifer HH. Carnitine, nutritional supplementation and discontinuation of ketogenic diet therapies. *Epilepsy Res*. 2012; 100(3):267-71.
23. Hung PL, Lin JL, Chen C, Hung KY, Hsieh TY, Hsu MH, et al. An Examination of Serum Acylcarnitine and Amino Acid Profiles at Different Time Point of Ketogenic Diet Therapy and Their Association of Ketogenic Diet Effectiveness. *Nutrients*. 2020; 13(1)
24. 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.
25. Likasitthananon N, Nabangchang C, Simasathien T, Vichutavate S, Phatarakijirund V, Suwanpakdee P. Hypovitaminosis D and risk factors in pediatric epilepsy children. *BMC Pediatr*. 2021; 21(1):432.
26. Corwin RL. Effects of dietary fats on bone health in advanced age. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003; 68(6):379-86.
27. Junges C, Machado TD, Nunes Filho PRS, Riesgo R, Mello ED. Vitamin D deficiency in pediatric patients using antiepileptic drugs: systematic review with meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2020; 96(5):559-68.
28. Couch SC, Schwarzman F, Carroll J, Koenigsberger D, Nordli DR, Deckelbaum RJ, et al. Growth and nutritional outcomes of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc*. 1999; 99(12):1573-5.
29. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, Hladky H, Anand A, Kriegler S, et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol*. 2002; 44(12):796-802.
30. Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, Schuller R. Growth retardation in children with epilepsy on the ketogenic diet: a retrospective chart review. *J Am Diet Assoc*. 2002; 102(3):405-7.
31. Hahn TJ, Halstead LR, DeVivo DC. Disordered mineral metabolism produced by ketogenic diet therapy. *Calcif Tissue Int*. 1979; 28(1):17-22.
32. Benstoem C, Goetzenich A, Kraemer S, Borosch S, Manzanares W, Hardy G, et al. Selenium and its supplementation in cardiovascular disease--what do we know? *Nutrients*. 2015; 7(5):3094-118.
33. Kieliszek M, Błażej S. Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. *Molecules*. 2016; 21(5)
34. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, Rychik J, Stallings VA. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2003; 44(4):618-20.
35. Zhou H, Wang T, Li Q, Li D. Prevention of Keshan Disease by Selenium Supplementation: a Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2018; 186(1):98-105.

36. Arslan N, Kose E, Guzel O. The Effect of Ketogenic Diet on Serum Selenium Levels in Patients with Intractable Epilepsy. *Biol Trace Elem Res*. 2017; 178(1):1-6.
37. El-Rashidy OF, Youssef MM, Elgendy YG, Mohsen MA, Morsy SM, Dawh SA, et al. Selenium and antioxidant levels in children with intractable epilepsy receiving ketogenic diet. *Acta Neurol Belg*. 2020; 120(2):375-80.
38. Ozdemir R, Kucuk M, Guzel O, Karadeniz C, Yilmaz U, Mese T. Does ketogenic diet have any negative effect on cardiac systolic and diastolic functions in children with intractable epilepsy?: One-year follow-up results. *Brain Dev*. 2016; 38(9):842-7.
39. Gibson RS, Hess SY, Hotz C, Brown KH. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Br J Nutr*. 2008; 99 Suppl 3:S14-23.
40. Cozzolino SM. Biodisponibilidade de minerais. *Revista de Nutrição* [online]. 1997; 10:87-98.
41. Lobo A, Tramonte V. Efeitos da suplementação e da fortificação de alimentos sobre a biodisponibilidade de minerais. *Revista de Nutrição*. 2004; 17
42. Christodoulides SS, Neal EG, Fitzsimmons G, Chaffe HM, Jeanes YM, Aitkenhead H, et al. The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. *J Hum Nutr Diet*. 2012; 25(1):16-26.
43. Zupac-Kania B, Zupanc ML. Long-term management of the ketogenic diet: seizure monitoring, nutrition, and supplementation. *Epilepsia*. 2008; 49 Suppl 8:23-6.
44. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2018; 10(6)
45. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev*. 2003; 24(2):47-66.
46. Severo J, Morais J, Freitas T, Cruz K, Oliveira AR, Poltronieiri F, et al. Aspectos Metabólicos e Nutricionais do Magnésio. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*. 2015; 35:67-74.
47. Prudencio MB, de Lima PA, Murakami DK, Sampaio LPB, Damasceno NRT. Micronutrient supplementation needs more attention in patients with refractory epilepsy under ketogenic diet treatment. *Nutrition*. 2021; 86:111158.
48. Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, et al. 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; 13(6):528-36.
49. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88(6):1678-84.
50. Bortolini GA, Fisberg M. Orientação nutricional do paciente com deficiência de ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010; 32:105-13.
51. Wojciak RW, Mojs E, Stanislawska-Kubiak M, Samborski W. The serum zinc, copper, iron, and chromium concentrations in epileptic children. *Epilepsy Res*. 2013; 104(1-2):40-4.
52. Liu Y, Wan J, Gao Z, Xu L, Kong L. Ketogenic diet and growth in Chinese infants with refractory epilepsy. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021; 30(1):113-21.
53. Armeno M, Verini A, Del Pino M, Araujo MB, Mestre G, Reyes G, et al. A Prospective Study on Changes in Nutritional Status and Growth Following Two Years of Ketogenic Diet (KD) Therapy in Children with Refractory Epilepsy. *Nutrients*. 2019; 11(7)

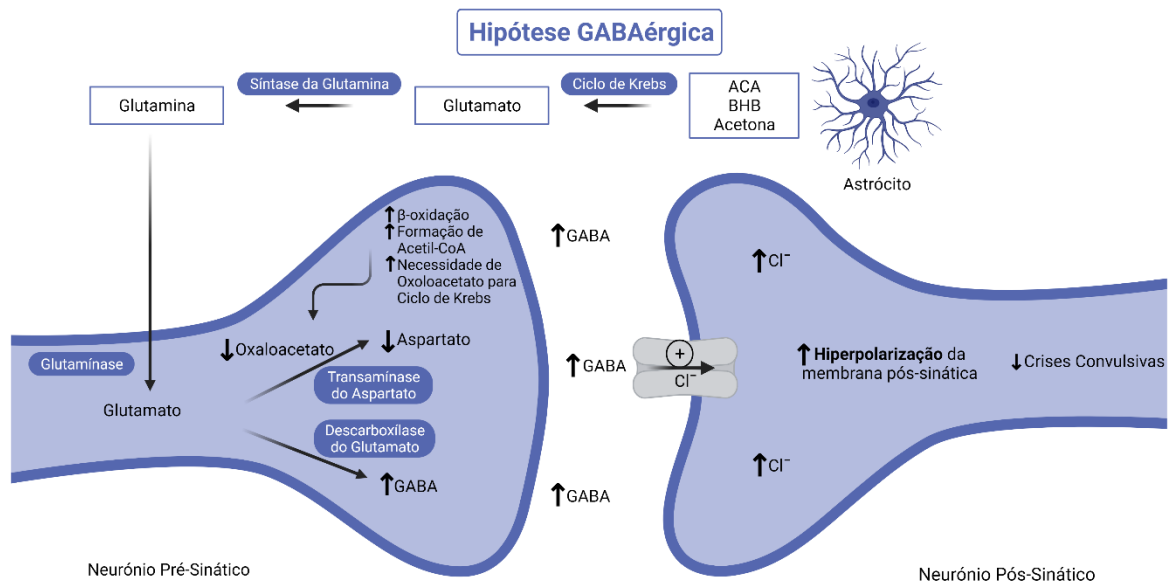
54. Morais GQ, Burgos MGPdA. Impacto dos nutrientes na saúde óssea: novas tendências. *Revista Brasileira de Ortopedia* 2007; 42:189-94.
55. Bonjour JP. Dietary protein: an essential nutrient for bone health. *J Am Coll Nutr.* 2005; 24(6 Suppl):526s-36s.
56. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78(3 Suppl):584s-92s.
57. Nation J, Humphrey M, MacKay M, Boneh A. Linear growth of children on a ketogenic diet: does the protein-to-energy ratio matter? *J Child Neurol.* 2014; 29(11):1496-501.
58. Spulber G, Spulber S, Hagenäs L, Amark P, Dahlin M. Growth dependence on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2009; 50(2):297-303.
59. Numis AL, Yellen MB, Chu-Shore CJ, Pfeifer HH, Thiele EA. The relationship of ketosis and growth to the efficacy of the ketogenic diet in infantile spasms. *Epilepsy Res.* 2011; 96(1-2):172-5.
60. Silvado C. Farmacogenética e antiepilépticos (farmacologia das drogas antiepilépticas: da teoria à prática). *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology* [online]. 2008; 14:51-56.
61. Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, Chang CC, Lu CH, Chang WN, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia.* 2012; 53(1):120-8.
62. Kim DW, Lee SY, Shon YM, Kim JH. Effects of new antiepileptic drugs on circulatory markers for vascular risk in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia.* 2013; 54(10):e146-9.
63. Coulter DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol.* 1991; 6(1):7-14.
64. Mintzer S, Boppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia.* 2006; 47(3):510-5.
65. He X, Jiang P, Zhu W, Xue Y, Li H, Dang R, et al. Effect of Antiepileptic Therapy on Serum 25(OH)D3 and 24,25(OH)2D3 Levels in Epileptic Children. *Ann Nutr Metab.* 2016; 68(2):119-27.
66. De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, Dreifuss FE, Greenwood RS, Nordli DR, Jr., et al. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia.* 1998; 39(11):1216-25.

Anexos

Índice de anexos

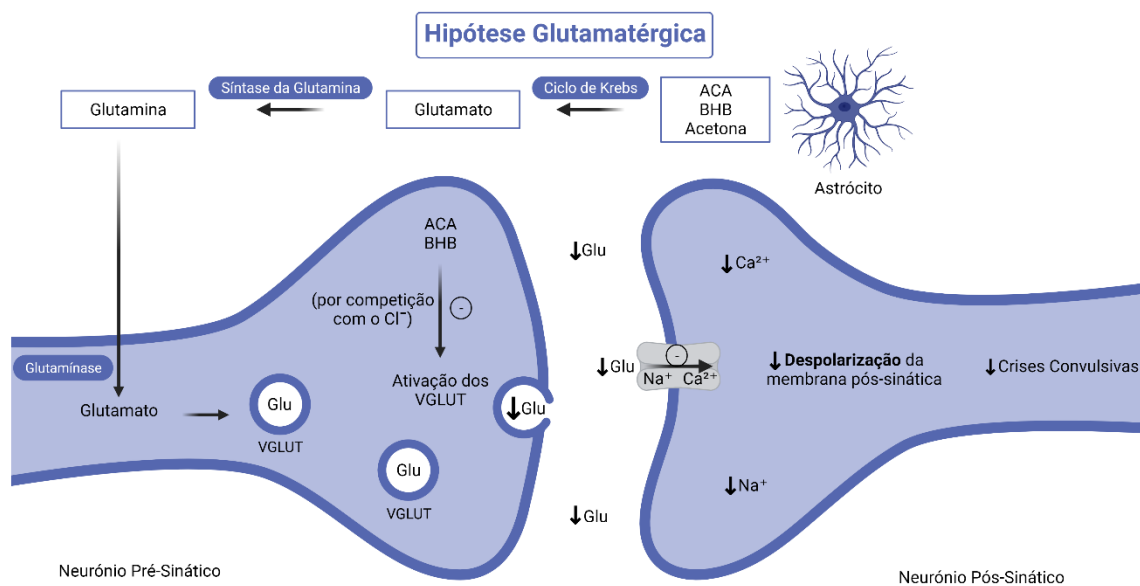
Anexo 1. Mecanismos de ação: Hipótese GABAérgica	24
Anexo 2. Mecanismos de ação: Hipótese Glutamatérgica	25

Anexo 1. Mecanismos de ação: Hipótese GABAérgica (Adaptado de Clanton, 2017)



Abreviaturas. ACA: ácido acetoacético; BHB: ácido β -hidroxibutírico; GABA: ácido gama-aminobutírico; Cl^- : anião cloreto; $\oplus$: *feedback* positivo/ativação.

Anexo 2. Mecanismos de ação: Hipótese Glutamatérgica (Adaptado de Clanton, 2017)



Abreviaturas. ACA: ácido acetoacético; BHB: ácido β-hidroxibutírico; Glu: glutamato; Cl^- : anião cloreto; VGLUT: vesículas transportadoras de glutamato; Na^+ : catião sódio; Ca^{2+} : catião cálcio;

⊖ : *feedback* negativo/inibição.

