

Universidade de São Paulo  
Faculdade de Saúde Pública

Impacto dos ácidos graxos dietéticos no crescimento e  
composição corporal de crianças com epilepsia refratária em  
tratamento com dieta cetogênica

Juliana Hitomi Shiroma

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de  
Conclusão Curso II – 0060029, como requisito parcial  
para a graduação no Curso de Nutrição

Orientadora: M.<sup>a</sup> Mariana Baldini Prudencio

São Paulo

2020

# **Impacto dos ácidos graxos dietéticos no crescimento e composição corporal de crianças com epilepsia refratária em tratamento com dieta cetogênica**

**Juliana Hitomi Shiroma**

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão Curso II – 0060029, como requisito parcial para a graduação no Curso de Nutrição

Orientadora: M.<sup>a</sup> Mariana Baldini Prudencio



Versão Corrigida

São Paulo

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Shiroma JH. Impacto dos ácidos graxos dietéticos no crescimento e composição corporal de crianças com epilepsia refratária em tratamento com dieta cetogênica [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2020.

## RESUMO

**Introdução:** A epilepsia refratária é definida após a falha na tentativa do uso de dois fármacos antiepilépticos. A Dieta Cetogênica (DC) é uma terapêutica que apresenta uma média de sucesso de 50% nas epilepsias refratárias e se baseia em uma dieta rica em gorduras, adequada em proteínas e com baixo teor de carboidratos. Um de seus efeitos adversos é o déficit de crescimento, porém alguns estudos têm encontrados resultados controversos. **Objetivo:** Avaliar o impacto da dieta cetogênica clássica e modificada no crescimento e composição corporal de crianças com epilepsia refratária. **Metodologia:** Trata-se de um ensaio clínico realizado com crianças avaliadas no baseline e após 3 e 6 meses de intervenção. Foram divididos dois grupos, o grupo DC SAFA recebeu uma DC clássica rica em ácidos graxos saturados e sem restrição em relação a qualidade das gorduras das fontes proteicas e o grupo Grupo DC NSAFA recebeu uma DC modificada, com redução de pelo menos 20% de gorduras saturadas, aumento em >50% de ácidos graxos monoinsaturados, aumento de >50% de ácidos graxos poliinsaturados, redução de pelo menos 50% da relação w6/w3 em relação ao grupo DC NSAFA e foram restringidos o consumo de carnes processadas e embutidos. Ambos os grupos foram estratificados de acordo com a idade entre 0 a 5 anos e entre 5 a 10 anos. Foram coletados dados clínicos e socioeconômicos, avaliação do estado de cetose por meio de cetose urinária e  $\beta$ -hidroxibutirato plasmático, avaliação do consumo alimentar e de adesão a dieta e medidas antropométricas e de composição corporal. **Resultados:** Participaram do estudo 45 crianças. Houve uma boa adesão à dieta e controle de crises em todos os grupos. Apesar de pequenas mudanças nos valores antropométricos, não houve mudança de categorias em nenhum grupo nas variáveis de peso, estatura, IMC e dobras cutâneas. Houve um aumento do percentual de massa gorda e redução de massa magra no grupo DC NSAFA entre 5 a 10 anos. **Conclusão:** Ambas as intervenções obtiveram redução de crises. A modificação no perfil de ácidos-graxos aumentou o percentual de massa gorda e reduziu o percentual de massa magra no grupo DC NSAFA de 5 a 10 anos. Sem diferença nas demais variáveis antropométricas.

**Palavras-chave:** Epilepsia refratária; Dieta Cetogênica; Crescimento; Composição corporal.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

- %ACTmm – Percentual de água corporal na massa magra
- %ACTpeso – Percentual de água corporal no peso
- %MCC – Percentual de massa celular corporal
- %ME – Percentual de massa extracelular
- %MG – Percentual de massa gorda
- %MM – Percentual de massa magra
- %VET – percentual em relação ao valor energético total
- AF° – Ângulo de fase
- AF°/E – Ângulo de fase ajustado pela estatura
- BIA – Bioimpedância
- CFN – Conselho Federal de Nutricionistas
- cm – centímetro
- DC – Dieta cetogênica
- DC NSAFA – Dieta cetogênica rica em ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados
- DC SAFA – Dieta cetogênica rica em ácidos graxos saturados e colesterol
- DCS – Dobra cutânea subescapular
- DCT – Dobra cutânea tricipital
- DEXA – Densitometria óssea
- DP – Desvio padrão
- EEG – Eletroencefalograma
- FAES – Fármacos antiepilépticos
- FSP-USP – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo
- g – gramas
- GABA – Ácido gama-aminobutírico
- GH – Hormônio do crescimento
- GLUT 1 – Transportador de glicose tipo 1
- ICr-HC-FMUSP – Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
- ILAE – International League Against Epilepsy
- IMC – Índice de Massa corporal

Kcal – Quilocaloria

Kg – quilograma

MLG – Massa livre de gordura

MSM – Multiple Source Method

OMS – Organização Mundial da Saúde

p1 – Valor de p entre DC SAFA e DC NSAFA no T0

p2 – Valor de p entre DC SAFA e DC NSAFA no T1

p3 – Valor de p entre DC SAFA e DC NSAFA no T2

PTH – Paratormônio

R – Resistencia

R/E – Resistencia ajustada pela estatura

SDCTS – Somatório das dobras cutâneas tricipital e subescapular

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

SUDEP – Morte repentina inesperada em epilepsia/Sudden unexpected death in epilepsy

SUS – Sistema Único de Saúde

T0 – Período anterior a introdução da dieta cetogênica

T1 – Período 3 meses após a introdução da dieta cetogênica

T2 – Período 6 meses após a introdução da dieta cetogênica

TACO – Tabela Brasileira de Composição de Alimentos

TCL – Triglicerídeos de cadeia longa

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TCM – Triglicerídeos de cadeia média

USDA – United States Department of Agriculture

VET – Valor energético total

w3 – Ácidos graxos ômega-3

w6 – Ácidos graxos ômega-6

X2 – Teste de qui-quadrado

Xc – Reatância

Xc/R – Reactância ajustada pela estatura

Z E/I – Escore z de estatura para idade

Z IMC/I – Escore z de IMC para idade

Z P/I – Escore z de peso para a idade

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Comparação dos diferentes tipos de dieta cetogênica, por quantidade de macronutrientes.	12
<b>Tabela 2</b> – Determinação de calorias por quilo de peso corporal (Kcal/Kg) segundo faixa etária.	25
<b>Tabela 3</b> – Cálculo da composição dietética.	26
<b>Tabela 4</b> – Caracterização socioeconômica e demográfica de crianças entre 0 a 5 anos, por tipo de intervenção	34
<b>Tabela 5</b> – Caracterização socioeconômica e demográfica de crianças entre 5 a 10 anos, por tipo de intervenção	35
<b>Tabela 6</b> – Caracterização do consumo alimentar de crianças entre 0 a 5 anos, por tipo de intervenção	37
<b>Tabela 7</b> – Caracterização do consumo alimentar de crianças entre 5 a 10 anos, por tipo de intervenção	38
<b>Tabela 8</b> – Caracterização dos valores antropométricos e de composição corporal de crianças entre 0 a 5 anos, por tipo de intervenção	44
<b>Tabela 9</b> – Caracterização dos valores antropométricos e de composição corporal de crianças entre 5 a 10 anos, por tipo de intervenção	45

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Esquematização dos diferentes níveis de classificação da epilepsia e suas etiologias	9
<b>Figura 2</b> – Fluxograma de tamanho amostral por tempo de intervenção	33
<b>Figura 3</b> – Gráfico do valor médio dos níveis plasmáticos de $\beta$ -hidroxibutirato nos tempos T0, T1 e T2, de acordo com o tipo de intervenção e grupo etário	40
<b>Figura 4</b> – Gráfico do valor médio de crises nos tempos T0, T1 e T2, de acordo com o tipo de intervenção e grupo etário	41
<b>Figura 5</b> – Gráfico de redução percentual do número de crises entre T0 e T1 e entre T0 e T2, de acordo com o tipo de intervenção e grupo etário	42
<b>Figura 6</b> – Gráficos de distribuição de escore-z de estatura para a idade do grupo DC SAFA, de acordo com a faixa etária	43
<b>Figura 7</b> – Gráficos de distribuição de escore-z de peso para idade no grupo DC SAFA, de acordo com a faixa etária	43
<b>Figura 8</b> – Gráficos de distribuição de estado nutricional de acordo com o escore-z de IMC para a idade nos pacientes do grupo DC SAFA, de acordo com a faixa etária	46
<b>Figura 9</b> – Gráficos de distribuição de percentil de somatório de dobras cutâneas tricipital e subescapular do grupo DC SAFA, de acordo com a faixa etária	47
<b>Figura 10</b> – Gráficos de distribuição de escore-z de estatura para a idade do grupo DC NSAFA, de acordo com a faixa etária	48
<b>Figura 11</b> – Gráficos de distribuição de escore-z de peso para idade no grupo DC NSAFA, de acordo com a faixa etária	49
<b>Figura 12</b> – Gráficos de distribuição de estado nutricional de acordo com o escore-z de IMC para a idade nos pacientes do grupo DC NSAFA, de acordo com a faixa etária	50
<b>Figura 13</b> – Gráficos de distribuição de percentil de somatório de dobras cutâneas tricipital e subescapular do grupo DC NSAFA, de acordo com a faixa etária	51



## SUMÁRIO

RESUMO.....	1
LISTA DE ABREVIATURAS .....	2
LISTA DE TABELAS.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	5
SUMÁRIO .....	6
1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1. CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA DA EPILEPSIA.....	8
1.2. DIETA CETOGÊNICA NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA REFRATÁRIA.....	11
1.3. CRESCIMENTO, DESENVOLVIMENTO E COMPOSIÇÃO CORPORAL NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA.....	15
1.4. IMPACTO DA EPILEPSIA E DA DIETA CETOGÊNICA NO CRESCIMENTO E COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	17
2. JUSTIFICATIVA .....	19
3. HIPÓTESE	21
4. OBJETIVO	22
4.1. OBJETIVO GERAL	22
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
5. MÉTODOS	23
5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	23
5.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	24
5.3. CRITÉRIOS DE NÃO-INCLUSÃO .....	24
5.4. TAMANHO DA AMOSTRA .....	24
5.5. PERFIL SOCIOECONÔMICO E CLÍNICO .....	24
5.6. CÁLCULO DA DIETA E PROTOCOLO DE ORIENTAÇÃO .....	25
5.7. AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR .....	27
5.8. ADESAO À DIETA .....	28
5.9. AVALIAÇÃO DO ESTADO DE CETOSE .....	28

5.9.1. Avaliação de cetose urinária .....	28
5.9.2. Avaliação de $\beta$ -hidroxibutirato plasmático.....	28
5.10. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL .....	29
5.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
5.12. ASPECTOS ÉTICOS .....	31
10. REFERÊNCIAS .....	33
11. ANEXOS	40
<b>Anexo 1</b> – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	40
<b>Anexo 2</b> – Questionário de Identificação e Avaliação Socioeconômica e Clínica do paciente .....	42
<b>Anexo 3</b> – Dieta Cetogênica Clássica ofertada ao grupo DC SAFA.....	46
<b>Anexo 4</b> – Cálculo comparativo da dieta cetogênica clássica e modificada com estimativa na mudança do perfil de ácidos graxos .....	50
<b>Anexo 5</b> – Recordatório Alimentar de 24h/Registro Alimentar.....	51
<b>Anexo 6</b> – Declaração do Comitê de Ética em Pesquisa .....	52

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA DA EPILEPSIA

A epilepsia é uma doença neurológica que pode ser caracterizada pela: (a) presença de pelo menos duas crises epiléticas não provocadas, também chamadas de crises reflexas, em um intervalo maior de 24 horas; (b) uma crise não provocada com a probabilidade da ocorrência de uma nova crise maior ou igual a 60% após duas crises não provocadas no período de 10 anos; ou (c) o diagnóstico de uma Síndrome Epilética (FISHER et al., 2014).

Estima-se que a prevalência da epilepsia seja de 0,5 a 1% da população. FIEST et al. (2017), estimaram a incidência cumulativa de epilepsia e encontraram um valor de 66,77 casos por 100.000 habitantes por ano e uma prevalência de 7,6/1.000 habitantes a nível mundial. Em outro estudo, BELL et al. (2014) encontraram uma prevalência média da epilepsia em países de alta renda de 5,8/1.000 habitantes, já e em países de baixa renda a prevalência foi de 10,3/1.000 habitantes em áreas urbanas e de 15,4/1.000 habitantes em áreas rurais. Desta forma, os autores concluem que a incidência da doença aparenta ser maior nos países de baixa e média renda.

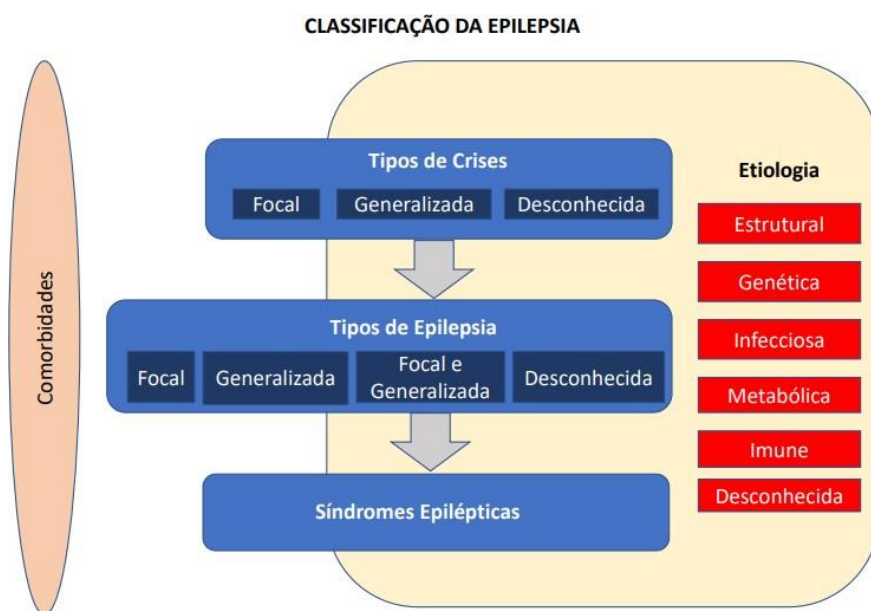
Em nível nacional há uma ausência de estudos que analisem os valores de incidência e prevalência no país, contudo alguns estudos em nível regional analisaram estas variáveis. Uma coorte de nascimento realizada no município de Passo Fundo (RS) encontrou uma prevalência da doença 65,2/10.000 crianças e uma incidência de 7/100.000 crianças. GASPARINI (2016) realizou um estudo retrospectivo no município de Ribeirão Preto (SP), encontrando uma incidência de 77/100.000 habitantes. Além desses estudos, a plataforma do DATASUS permite verificar o número de internações na rede hospitalar do Sistema Único de Saúde (SUS), onde no ano de 2019 4 de 1.000 internações apresentavam epilepsia, sendo que no sexo masculino este valor é de 6 e no sexo feminino 3.

A epilepsia refratária ou fármaco-resistente pode ser definida após falha na tentativa do uso de dois fármacos antiepiléticos (FAES) (KWAN et al., 2010). Estima-se que entre 7% a 20% das crianças com epilepsia são resistentes ao tratamento farmacológico, e entre os adultos este número passa para 30% a 40%, onde algumas síndromes são mais propensas, como a Síndrome de West e Síndrome de Lennox–Gastaut (PING et al., 2019).

A crise epiléptica é definida como a ocorrência transitória de sinais e sintomas ocasionadas por uma atividade neuronal excessiva e síncrona no cérebro (TRINKA et al., 2015). A fisiopatologia da ocorrência das crises ocorre principalmente pelo desequilíbrio entre vias de excitação e inibição neuronal envolvendo os neurotransmissores excitatórios e inibitórios, como o Glutamato e o Ácido gama-aminobutírico (GABA) respectivamente (EID et al., 2016).

O diagnóstico da doença pode ser realizado por meio do histórico e quadro clínico do paciente, e também com o auxílio de exames de neuroimagem e eletroencefalograma (EEG) (FISHER et al., 2014) que fornecerá informações para a classificação da epilepsia.

A epilepsia pode ser classificada em três níveis diferentes de acordo com: o tipo de crise, o tipo de epilepsia e síndrome epiléptica (**Figura 1**). As crises podem ser classificadas de acordo com o seu tipo em: focal, generalizada e desconhecida, e as epilepsias podem ser classificadas em: focal, generalizada, focal e generalizada e também podem ser desconhecidas de acordo com o tipo de crise apresentada. Considerando os tipos de crises e tipos de epilepsia em determinados casos a epilepsia ainda pode ser classificada segundo síndrome epiléptica (FISHER et al., 2017).



Fonte: adaptado de SCHEFFER et al. (2017)

**Figura 1** – Esquematisação dos diferentes níveis de classificação da epilepsia e suas etiologias

As crises focais apresentam uma manifestação inicial e propagação limitada à um hemisfério cerebral, podendo ser localizadas ou distribuídas, além disso há a possibilidade de se originarem em estruturas subcorticais. As crises generalizadas de forma contrária às crises focais têm origem em um ponto e se distribuem rapidamente de forma bilateral nos hemisférios cerebrais, nesse tipo de crises as manifestações podem ser assimétricas e ter origem em regiões corticais e subcorticais. Ambos os tipos podem ou não apresentar acometimento motor (FISHER et al., 2017).

As síndromes epiléticas são caracterizadas por um conjunto de fatores que englobam o tipo de crise, exames de imagem e eletroencefalograma que tendem a ocorrer juntos, costumam ter fatores dependentes de idade como a idade de início e remissão (quando aplicável) da doença, possíveis fatores desencadeantes de crise, variações diárias, e prognóstico (FISHER et al., 2017). Um diagnóstico adequado é importante, visto que em algumas síndromes apresenta-se um agravamento das crises caso sejam usadas classes específicas de fármacos antiepiléticos (FAES) (ILAE, 2020).

Os fatores etiológicos da epilepsia são diversos. Atualmente são reconhecidas seis categorias etiológicas, sendo elas: (1) estrutural: decorrente de anormalidades estruturais visíveis em exames de imagem como acidente vascular cerebral, traumas ou por infecções; (2) genética: em função de mutações genéticas, no qual os genes ainda não são totalmente conhecidos, podendo estar associado com histórico familiar de gene autossômico dominante, populações com uma mesma síndrome e bases moleculares que interfiram em algum gene, além de não excluir a contribuição de fatores ambientais; (3) infecciosa: sendo esta a categoria etiológica mais comum como decorrente da meningite, podendo também se referir ao desenvolvimento da doença no período pós infecção, como no caso da encefalite viral; (4) metabólica: associada com distúrbios metabólicos como a uremia, porfiria e crises dependentes de piridoxina, podendo estar relacionada com causas genéticas ou adquiridas, como no caso da deficiência cerebral de folato; (5) imune: decorrente de distúrbios no sistema imunológico, como por exemplo processos inflamatórios auto imunes no sistema nervoso central; e (6) desconhecida (SCHEFFER et al., 2017).

Classificar a doença e identificar fatores etiológicos associados a mesma pode conferir subsídios para compreender os tipos de crises e quais tipos têm maior chance de ocorrer em cada paciente, bem como identificar os potenciais gatilhos, prognóstico, e tratamento da doença, e o risco para o desenvolvimento de outras comorbidades, como:

deficiência intelectual, transtornos do espectro autista, risco de mortalidade e morte repentina inesperada em epilepsia (SUDEP) (SCHEFFER et al., 2017). Além disso, a classificação da epilepsia universaliza a comunicação entre os profissionais da saúde, permite o agrupamento de pacientes com uso de drogas específicas para cada tipo de crise, e também possibilita que pesquisadores possam direcionar suas linhas de estudo para as particularidades de cada mecanismo (FISHER et al., 2017).

O tratamento da epilepsia deve ser individualizado, de acordo com os desejos do paciente, a relação de risco-benefício individual e as opções viáveis para cada tipo de crise, epilepsia e síndrome epiléptica (FISHER et al., 2014). As principais opções terapêuticas reconhecidas para o tratamento da epilepsia são (a) o uso de fármacos antiepiléticos (FAES); (b) estimulação vagal, utilizada para pacientes com mais de 12 anos que apresentem crises parciais refratárias ao tratamento medicamentoso como uma terapia para a redução da frequência de crises, sobretudo naqueles que não são candidatos para o tratamento cirúrgico (MORRIS III et al., 2013); (c) cirurgia de ressecção, utilizada para epilepsia refratária e apresenta alta taxa de sucesso (JAYAKAR et al., 2014); e (d) dieta cetogênica, também utilizada para o tratamento da epilepsia refratária, baseada em uma dieta rica em gordura (KOSSOFF et al., 2018).

A doença pode ser considerada como resolvida para aqueles indivíduos que possuem uma Síndrome Epiléptica dependente de idade, porém já passaram pela idade e também por aqueles que passaram dez anos sem a ocorrência de crises sem fazer o uso de medicação nos últimos cinco (FISHER et al., 2014).

## 1.2. DIETA CETOGÊNICA NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA REFRATÁRIA

A Dieta Cetogênica (DC) é indicada como um tratamento não farmacológico para crianças e adultos com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, sendo recomendada após a falha do uso de pelo menos 2 fármacos antiepiléticos ou em casos de síndromes específicas, como a Síndrome de deficiência de GLUT1 e a Deficiência de Piruvato Desidrogenase (KOSSOFF et al., 2018).

A DC constitui-se de uma dieta rica em gorduras, com quantidades adequadas de proteínas, e baixo teor de carboidratos (KOSSOFF et al., 2018). Além dessas características da composição da DC, alguns protocolos mais conservadores também

podem incluir na sua orientação restrição calórica e de ingestão de líquidos, porém atualmente muitos centros de tratamento não adotam mais essas recomendações (KOSSOFF E WANG, 2013).

O uso da DC como tratamento da epilepsia vem sendo relatado na literatura desde 1921 quando foi utilizada pela primeira vez na Clínica Mayo, pelo Médico Dr. Wilder em Minnesota (EUA) em um período que ainda não existiam muitas classes de fármacos antiepilépticos. Nessa época o tratamento dietético surgiu com o objetivo de mimetizar os efeitos do jejum prolongado, terapêutica utilizada durante muitos séculos para a epilepsia. Com o desenvolvimento de novos fármacos a DC passou a ser menos utilizada, porém, com a criação da Charlie Foundation em 1994 o uso da DC começou a ser mais divulgado e com isso a procura pelo tratamento passou a aumentar, dessa forma houve um desenvolvimento maior em número de pesquisas no assunto (KOSSOFF E WANG, 2013).

Na literatura existem descritas pelo menos quatro tipos de dieta cetogênica para o tratamento da epilepsia, onde todas têm como característica em comum a mudança para gorduras como principal fonte calórica e restrição da ingestão de carboidratos (**Tabela 1**) (LEE E KOSSOFF, 2011).

**Tabela 1** - Comparação dos diferentes tipos de dieta cetogênica, por quantidade de macronutrientes.

<b>Tipo de dieta</b>	<b>Gorduras (g) (% do valor calórico)</b>	<b>Proteína (g) (% do valor calórico)</b>	<b>Carboidratos (g) (% do valor calórico)</b>
DC clássica			
4:1	100 (90%)	17 (7%)	8 (3%)
3:1	96	18	14
2:1	92	20	26
1:1	77	37	40
DC com TCM	78 (70%)	25 (10%)	50 (20%)
DC de baixo índice glicêmico	67* (45%)	40 – 60* (28%)	40 – 60* (27%)
Dieta de Atkins Modificada	70* (70%)	60*(25%)	10 – 20 (5%)

Fonte: LEE E KOSSOFF, 2011. \*Valores aproximados

A escolha do tipo de dieta deve ser individualizada baseando-se na situação de cada família e criança (KOSSOFF et al., 2018).

A dieta cetogênica clássica é rica em gorduras, sendo 90% do valor energético total (VET) da dieta proveniente desse macronutriente, com quantidade moderada em proteínas (7% do VET) e baixa oferta de carboidratos (3% do VET), sendo composta principalmente por triglicerídeos de cadeia longa (TCL) (LEE E KOSSOFF, 2011).

A DC clássica apresenta 4 variações da sua composição nutricional de macronutrientes, essas variações referem-se à quantidade de gramas de gorduras prescritas em relação a quantidade de carboidratos mais proteínas que serão ofertadas durante o tratamento. A DC varia desde a proporção 1:1 até 4:1. Na proporção 4:1 para cada 4g de gorduras prescritas é ofertado 1g de carboidratos mais proteínas, sendo essa a proporção mais utilizada durante o tratamento da epilepsia refratária, proporção que normalmente os pacientes apresentam produção de corpos cetônicos de maneira satisfatória para propiciar o controle de crises. Proporções de DC menores como a 3:1 e a 2:1 também podem ser adotadas especialmente em casos de maiores necessidades de ingestão proteica ou em fases de introdução ou desmame da dieta (LEE E KOSSOFF, 2011).

A dieta com triglicerídeos de cadeia média (TCM), uma variação de dieta cetogênica bem descrita na literatura, utiliza TCM suplementado na forma de óleo e permite uma maior ingestão de carboidratos e proteínas que a DC clássica, pois o TCM é mais cetogênico que as cadeias longas. Além disso, é uma opção para os pacientes com deficiência de carnitina, visto que esta é utilizada para o processamento das cadeias longas, mas não das cadeias médias (LEE E KOSSOFF, 2011).

Somado a estes dois tipos, têm-se duas dietas alternativas: a dieta de Atkins Modificada e a dieta cetogênica de baixo índice glicêmico. Ambas possuem como princípio reduzir o consumo de carboidratos, porém sem medir calorias, ingestão de líquidos, gorduras ou proteínas, e sempre incentivando o consumo de gorduras. Na dieta de Atkins modificada, a quantidade de carboidratos por dia é limitada entre 10g e 20g, já na dieta de baixo índice glicêmico, recomenda-se o consumo entre 40g a 60g de carboidratos de índice glicêmico abaixo de 50 por dia, além de 60% da energia diária proveniente de gorduras e entre 20% a 30% de proteínas (LEE E KOSSOFF, 2011).



Os mecanismos de ação da DC na redução e controle das crises ainda não são totalmente conhecidos, acredita-se que os corpos cetônicos, substâncias produzidas durante a catabolização das gorduras seja uma das principais substâncias envolvidas nos mecanismos de controle de crises. Os corpos cetônicos podem interferir no metabolismo de GABA e glutamato, bem como no metabolismo energético das mitocôndrias, também pode estar associado com a produção cerebral de mediadores inibitórios (como a adenosina) e mediadores de canais iônicos conferindo um efeito protetor no controle de crises (ROGAWSKI et al., 2016).

A DC é uma terapêutica que pode ser indicada para crianças e adultos, sendo considerada segura e efetiva para indivíduos a partir de 6 semanas de vida. A sua média geral de sucesso para a redução no número de crises é de 50%, porém em algumas condições possuem uma taxa de resposta entre 60% e 70%, neste caso, o uso precoce da DC pode ser indicado. As síndromes e condições em que a taxa de resposta é maior são Síndrome de Angelman, disfunções mitocondriais no complexo I, Síndrome de Dravet, Epilepsias com crises do tipo mioclônica-atônica, Síndrome de deficiência de GLUT1, Síndromes epilépticas relacionadas com infecções febris, crianças e bebês alimentados exclusivamente por fórmulas, espasmos infantis, Síndrome de Ohtahara, Deficiência de Piruvato Desidrogenase, Status epiléptico super refratário e complexo de esclerose tuberosa. Dentre estas condições, a DC é a primeira escolha de terapêutica para a Síndrome de deficiência de GLUT1 e para a Deficiência de Piruvato Desidrogenase, dois distúrbios do metabolismo energético no SNC (KOSSOFF et al., 2018).

As contraindicações de uso da DC incluem síndromes e distúrbios específicos, como em distúrbios de metabolização de gorduras, visto que ocorre uma troca da principal fonte energética de carboidratos para lipídios. Desta forma, é importante que se faça um monitoramento prévio para se investigar possíveis distúrbios de transporte e oxidação de ácidos graxos. As condições que se enquadram em contraindicações absolutas para a DC são: deficiência de carnitina, deficiência de carnitina palmitoil transferase I ou II, deficiência de carnitina translocase, defeitos na  $\beta$ -oxidação, deficiência de Acil desidrogenase de cadeia curta, média e longa, deficiência de 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeias longas e médias, deficiência de Piruvato Carboxilase e porfiria, e as contraindicações relativas são: incapacidade de manter um estado nutricional adequado, foco cirúrgico identificado por exames de neuroimagem e monitoramento por

vídeo-EEG, não cumprimento dos pais ou cuidadores e uso concomitante de propofol (KOSSOFF et al., 2018).

Assim como a grande maioria das terapêuticas, a dieta cetogênica possui alguns efeitos adversos que devem ser levados em consideração antes do seu início, sendo considerados de forma individual os prós e contras. Dentre os principais efeitos adversos observados, pacientes que fazem o uso da DC podem apresentar alterações no perfil lipídico e função cardíaca, problemas renais, interferências no metabolismo ósseo e déficit de crescimento (VINING et al., 2008).

A duração do tratamento pode variar sendo analisada de forma individual. Não há uma duração máxima para a DC, portanto, deve-se avaliar os benefícios com os potenciais efeitos adversos na continuidade da terapêutica. Cerca de 75% dos pacientes conseguem perceber melhorias no número de crises após 14 dias da introdução da dieta, em outros casos a DC pode aparentar não apresentar respostas positivas no controle de crises durante o início do tratamento, nesses casos para que ela seja considerada ineficaz, o seu uso deve ser continuado por 3 meses e posteriormente avaliar sua eficácia e continuidade do tratamento. Caso ocorram pioras no número de crises nas duas primeiras semanas, recomenda-se a sua suspensão. De forma geral, a DC é descontinuada após dois anos de tratamentos nos casos em que ocorre uma redução de mais da metade do número de crises, ao comparar com o período antes de sua introdução. Entretanto, nos casos onde ocorre um controle de crises com redução maior que 90% e os efeitos adversos são pouco observados, o tratamento pode se estender por vários anos. No término do tratamento, recomenda-se um desmame da dieta, exceto em casos de emergência, reduzindo de forma progressiva a razão da dieta, sempre com acompanhamento, com possibilidade de retornar a razões maiores caso ocorra uma piora das crises (KOSSOFF et al., 2018). Em algumas doenças decorrentes de erros inatos do metabolismo como a deficiência de GLUT1 ou Síndrome de DeVivo, e na deficiência de Piruvato Desidrogenase o tratamento com a DC é mantido por toda a vida.

### 1.3. CRESCIMENTO, DESENVOLVIMENTO E COMPOSIÇÃO CORPORAL NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

A avaliação do estado nutricional de crianças e adolescentes permite verificar e acompanhar o seu crescimento, havendo diversos métodos para o seu diagnóstico

(MELLO et al., 2002). A antropometria é uma das formas mais utilizadas, consistindo na aferição das dimensões físicas e composição corporal dos indivíduos (SIGULEM et al., 2000).

A OMS adota como indicadores do estado nutricional de crianças o peso por idade, estatura por idade, peso por estatura e IMC por idade, e para adolescentes o IMC por idade e a estatura por idade. Estes índices são utilizados em escalas de percentis ou de escores-z permitindo uma comparação com os padrões de referência feitos na forma de curvas de crescimento o que possibilitam acompanhamento longitudinal (SIGULEM et al., 2000).

A estatura por idade atua como um indicador do estado nutricional, onde o déficit de crescimento indica uma má nutrição crônica, destacando o papel das proteínas na manutenção e síntese de tecido muscular em resposta a um estímulo, podendo ter diversas causas como menores condições socioeconômicas, nível de escolaridade materna, determinantes ambientais, infecções, processos inflamatórios e diversas outras causas extrínsecas e intrínsecas de cada indivíduo. Por estar associado com uma nutrição inadequada, crianças e adolescentes que são acometidos por déficit do crescimento têm maiores chances de desenvolver outras comorbidades e distúrbios no desenvolvimento (PEDRAZA et al., 2020; GOUDET et al., 2015).

O IMC permite um diagnóstico prático e de baixo custo do estado nutricional, a avaliação do IMC permite a classificação dos pacientes em estratos que vão desde desnutrição até a obesidade, apesar de ser uma ferramenta simples da avaliação do estado nutricional, seu uso apresenta limitações, pois não permite avaliar de forma precisa a composição corporal dos indivíduos.

A avaliação da composição corporal pode ser realizada por diversos métodos como a hidro densitometria, dobras cutâneas, densitometria óssea (DEXA) e bioimpedância (BIA), esses métodos permitem estimar a quantidade de massa magra e de gordura corporal, onde o aumento da quantidade de gordura, sobretudo visceral, está associado a um risco aumentado para o surgimento de comorbidades e alterações cardiovasculares (ABESO, 2016), e a redução da massa muscular, quando presente de forma significativa, pode estar associada com um maior risco para dificuldades locomotoras e perdas de autonomia, fragilidade e resistência insulínica (KIM et al., 2016).

#### 1.4. IMPACTO DA EPILEPSIA E DA DIETA CETOGÊNICA NO CRESCIMENTO E COMPOSIÇÃO CORPORAL

Os estudos que avaliam o crescimento e composição corporal de crianças e adolescentes na epilepsia em tratamento farmacológico ou dietético são escassos e com resultados controversos.

EL-KHAYAT et al. (2010) avaliaram o impacto do uso de fármacos antiepilépticos nos hormônios de crescimento GH e IGF-1. Foram avaliadas 40 crianças e adolescentes entre 8 e 17 anos fazendo o uso de monoterapia por pelo menos 2 anos, comparando-os com outras 20 crianças de um grupo controle que não apresentavam histórico de epilepsia ou outras doenças de ordem neurológica ou psíquica. Observou-se uma menor mediana de estatura nos pacientes com epilepsia em comparação com o grupo controle e, somado a isso, 22,5% dos pacientes estavam abaixo do percentil 10 de estatura para idade, porém sem alteração significativa de peso. Em relação aos hormônios, não houveram diferenças na comparação basal, porém após a estimulação com L-dopa, os valores de GH e IGF-1 apresentaram-se menores que o grupo controle.

BERTOLI et al. (2006) analisou o perfil de crianças portadoras de epilepsia refratária que não fazem o uso da DC (n=17). Dentre as variáveis estudadas, avaliou-se medidas antropométricas e a composição corporal por meio de dobras cutâneas e DEXA. Foi encontrado que 41,2% dos pacientes apresentavam algum grau de desnutrição, sendo que todos estavam abaixo das referências de percentual de massa livre de gordura, refletindo os 41% com dificuldades locomotoras e 35% com dificuldades de mastigação ou deglutição.

FERRARIS et al. (2019) realizaram um estudo retrospectivo para avaliar os impactos da dieta cetogênica em indicadores antropométricos de crianças e adolescentes com epilepsia refratária (n=34). Nesse estudo a necessidade energética foi calculada por calorimetria indireta e adicionado o fator atividade física caso houvesse. A oferta de proteínas variou entre 0,8g a 1g por quilo de peso sendo provenientes de fonte animal. Durante o estudo os pacientes foram suplementados com vitaminas e minerais. Após os 12 meses de tratamento foi observado que os paciente não apresentavam alterações estatisticamente relevantes para estatura, tendo as medianas de z-escore em -0,6 no início e ao término dos 12 meses, ou seja, mantendo uma baixa estatura para a idade. Além disso, a composição corporal e o IMC também se mostraram semelhante após o período,

variando de 32,4% de massa gorda para 29,9% de massa gorda, e o entre 16,6 kg/m<sup>2</sup> (escore-z 0,2) para 16,9 kg/m<sup>2</sup> (escore-z -0,1), respectivamente.

VESTERGAARD et al. (2015) realizaram um estudo de revisão sobre os impactos do uso de fármacos antiepiléticos e da dieta cetogênica na densidade óssea. Como resultado, foi encontrado uma redução na densidade óssea, sendo esta mais acentuada quando houve o uso combinado de mais de um tipo de fármaco. Além disso, a dieta cetogênica também apresentou reduções na densidade óssea, tendo como um fator determinante baixos níveis séricos de vitamina D. Tanto no uso da DC, quanto no uso de fármacos, a prática de atividade física apresentou efeito protetor na manutenção da densidade óssea.

Durante o tratamento dietético da epilepsia refratária é importante destacar que os efeitos no crescimento, peso e composição corporal dos pacientes podem acontecer não somente pelo efeito da dieta, mas também podem estar associados a outros fatores como o uso de FAES, a epilepsia, número de crises, baixa adesão da dieta, duração do tratamento, e outras variáveis.

## 2. JUSTIFICATIVA

A Dieta Cetogênica é uma terapêutica consolidada para o tratamento das epilepsias fármaco-resistentes, tendo uma taxa de sucesso em 50% dos casos, podendo reduzir em até 100% o número de crises, consequentemente melhorar a qualidade de vida desses pacientes e impactar diretamente na redução do risco de morte que se mostra aumentada ao comparar com a população em geral.

A avaliação do crescimento e composição corporal é uma forma de avaliar o estado nutricional podendo indicar os riscos do surgimento de novas comorbidades e de mortalidade.

Um dos efeitos adversos da DC na terapêutica da epilepsia refratária é o déficit de crescimento, porém estudos sobre os seus impactos ainda são controversos. Os possíveis mecanismos relacionados com diminuição do crescimento durante o tratamento dietético ainda não são totalmente claros, podem estar associados com o aumento da cetose, e por uma inadequação da ingestão de calorias e proteínas, portanto o acompanhamento nutricional com avaliação constante do estado nutricional e com a avaliação e adequação da necessidade calórica e proteica se faz necessário para minimizar possíveis efeitos adversos.

A qualidade de ácidos graxos ofertadas na dieta cetogênica podem modular diretamente o perfil lipídico, na qual a substituição de ácidos graxos saturados por ácidos graxos mono e poli-insaturados pode atenuar as dislipidemias, principal efeito adverso observado durante o tratamento. Além do efeito sobre as dislipidemias, na literatura têm sido discutidos que os diferentes tipos de ácidos graxos também podem modular de diferentes formas a composição corporal.

Considerando a importância da adequação da qualidade de gorduras ofertadas para a criação de novos protocolos, comparar os efeitos da dieta cetogênica clássica com protocolos modificados estudando o potencial efeito benéfico da incorporação de ácidos graxos mono e poli-insaturados não só pela perspectiva do seu efeito no controle de perfil lipídico, oxidativo e inflamatório, como também avaliar em outras perspectivas nutricionais como o crescimento e composição corporal podem resultar em uma avaliação mais precisa de novos protocolos de orientação.

Diante deste contexto, o presente estudo poderá servir de subsidio para novas pesquisas e criações de novos protocolos terapêuticos que visem minimizar o déficit de

crescimento e alterações indesejadas na composição corporal de crianças e adolescentes com epilepsia refratária.

### **3. HIPÓTESE**

A dieta cetogênica rica em ácidos graxos mono e poli-insaturados apresentará melhor efeito no controle de crises, na composição corporal e medidas antropométricas do que a dieta cetogênica clássica rica em ácidos graxos saturados.



## **4. OBJETIVO**

### **4.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar o impacto da dieta cetogênica clássica e modificada no crescimento e composição corporal de crianças com epilepsia refratária.

### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

A parte deste objetivo geral, tem-se como objetivos específicos:

- Caracterizar a população de estudo segundo características socioeconômicas e clínicas
- Avaliar a adesão e adequação da dieta por meio de Registro Alimentar
- Avaliar o estado de cetose por meio de aferição de  $\beta$  –hidroxibutirato plasmático
- Avaliar e caracterizar a evolução do estado nutricional por meio de medidas de estatura, peso e composição corporal.

## 5. MÉTODOS

### 5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico que foi realizado com pacientes com epilepsia refratária e que apresentavam indicação de tratamento com DC. Os pacientes foram recrutados no Ambulatório de Dieta Cetogênica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP) no momento da indicação terapêutica para a introdução da DC.

Os responsáveis pelos pacientes interessados em participar do estudo foram convidados a responderem uma breve entrevista clínica para avaliação dos requisitos de inclusão (**Item 5.2**) e não inclusão (**Item 5.3**).

Os pacientes do estudo foram divididos em dois grupos, em duas etapas diferentes. Na primeira foram recrutados os pacientes para compor o grupo DC SAFA e em uma segunda etapa foram recrutados os pacientes do grupo DC NSAFA, as especificidades de cada grupo estão descritas no (**Item 5.6**).

Os pacientes foram analisados logo após a indicação do tratamento e antes de sua introdução (T0), após 3 meses de tratamento (T1) e após 6 meses de tratamento (T2) com a aplicação de formulários clínicos que incluíam dados sócio demográficos, antropométricos e composição corporal, além de coleta de sangue e dados de consumo alimentar. A coleta de sangue foi realizada no laboratório do ICr e analisados no laboratório de Nutrição Humana da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FPS-USP).

Durante o seguimento todos os pacientes receberam orientações dietéticas no ambulatório de dieta cetogênica do ICr e foram avaliadas clinicamente por nutricionista e neuropediatra.

Ao iniciar o estudo, todos os responsáveis pelas crianças passaram pelo processo de esclarecimento e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (**Anexo 1**).

## 5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas no estudo crianças entre 1 e 10 anos, de ambos os sexos, diagnosticadas com epilepsia refratária em politerapia medicamentosa (FAEs) e indicadas para o tratamento com DC no Ambulatório de Dieta Cetogênica do ICr-HC-FMUSP.

## 5.3. CRITÉRIOS DE NÃO-INCLUSÃO

Não foram incluídas no estudo pacientes que utilizavam qualquer tipo de reposição hormonal, que apresentavam diagnóstico de Diabetes Mellitus, dislipidemias e hipotireoidismo ou hipertireoidismo, que apresentavam cardiopatias e doenças renais, e doenças que impediam a indicação da DC. Essas informações foram obtidas por meio de anamnese e exame clínico completo realizada pelo neuropediatra do ambulatório.

## 5.4. TAMANHO DA AMOSTRA

A amostra do estudo foi de conveniência sendo convidadas todas as crianças do Ambulatório de Dieta Cetogênica que respeitaram os critérios de inclusão e não inclusão.

## 5.5. PERFIL SOCIOECONÔMICO E CLÍNICO

Foi realizado uma entrevista direta com os responsáveis de cada criança e adolescente com questionário de identificação, avaliação socioeconômica e clínica do paciente (**Anexo 2**). Foram utilizados parâmetros estabelecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística para a definição das faixas de classificação socioeconômica (IBGE, 2011).

A classificação de peso ao nascimento e idade gestacional foi realizada de acordo com os critérios propostos pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2007).

A classificação das crises epilépticas foi realizada após avaliação clínica e eletroencefalográfica realizada pela neuropediatra, de acordo com as classificações propostas pelo *International League Against Epilepsy* – ILAE (2010). A etiologia da epilepsia foi determinada com base da anamnese e história clínica da doença, exames de imagem (ressonância magnética nuclear), além da presença ou não de exames genéticos.

## 5.6. CÁLCULO DA DIETA E PROTOCOLO DE ORIENTAÇÃO

Para o cálculo de necessidade energética seguiu-se as recomendações propostas por Freeman et al. (1994) (**Tabela 2**), utilizando os dados de peso atual nos pacientes eutróficos e de peso ideal nos demais casos. O peso ideal foi estabelecido após avaliação do zIMC/I (**Item 5.10**) sendo considerado o peso referente ao zIMC/I mais próximo do estado nutricional de eutrofia.

**Tabela 2** – Determinação de calorias por quilo de peso corporal (Kcal/Kg) segundo faixa etária.

Idade (anos)	Necessidade Energética (Kcal/Kg)
< 1	80
1 – 3	75
4 – 6	68
7 – 10	60
≥ 11	40 – 50 ou <

Fonte: FREEMAN et al., 1994

As calorias totais dos dois grupos foram distribuídas em 4 refeições, sendo elas café da manhã, almoço, merenda ou lanche noturno e jantar, todas com o mesmo valor calórico e mesma distribuição de macronutrientes.

Foi preconizada a oferta proteica diária de 0,75g a 1g de proteínas por quilo de peso, segundo as recomendações propostas por FREEMAN et al. (1994).

Em relação ao perfil das gorduras e proteínas ofertadas, a amostra foi dividida em dois grupos.

Um grupo recebeu uma DC clássica, ou seja, rica em ácidos graxos saturados, sendo denominado **Grupo DC SAFA**, seguindo o protocolo de tratamento previamente padronizado pelo Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr - HC – FMUSP), tendo como fontes de gordura creme de leite fresco, toucinho fresco, maionese industrializada e óleos vegetais em geral. Em

relação as fontes proteicas, não foram restringidas em relação a qualidade das gorduras, sendo permitido o consumo de carnes processadas e embutidos (**Anexo 3**).

O outro grupo recebeu uma DC com modificação do perfil dos ácidos graxos, com uma melhora do perfil lipídico, sendo denominado **Grupo DC NSAFA**, tendo uma redução de pelo menos 20% de gorduras saturadas, aumento em >50% de ácidos graxos monoinsaturados, aumento de >50% de ácidos graxos poliinsaturados e redução da relação w6/w3 em pelo menos 50%, ao comparado com o grupo DC SAFA. Foram fornecidos alimentos ricos em ácidos graxos mono e poli-insaturados, usando apenas óleo vegetal de canola e azeite de oliva e as carnes processadas e embutidos foram limitadas, preferindo a oferta de carnes bovinas não processadas, aves e peixe.

A estimativa do percentual de melhoria no perfil de ácidos graxos ofertados na DC NSAFA em relação à DC SAFA é apresentada no (**Anexo 4**).

A introdução da dieta e evolução da proporção de gorduras foi realizada após o cálculo da composição dietética (**Tabela 3**) e monitoramento da concentração de corpos cetônicos na urina (**Item 5.9.1**).

**Tabela 3** – Cálculo da composição dietética.

<b>Proporção</b>	<b>Gorduras</b>	<b>Carboidratos e Proteínas</b>	<b>Kcal por unidade dietética</b>
2:1	2g x 9Kcal/g = 18	1g x 4Kcal/g = 4	18 + 4 = 22
3:1	3g x 9Kcal/g = 27	1g x 4Kcal/g = 4	27 + 4 = 31
4:1*	4g x 9Kcal/g = 36	1 g x 4Kcal/g = 4	36 + 4 = 40

A evolução da dieta na razão 3:1 para 4:1 foi feita conforme a necessidade de estabilização da cetose na urina, que indicou a necessidade do recebimento da orientação da proporção da dieta 4:1 ou permanecer na dieta 3:1, tendo como meta a concentração de +++ (150mg/dL).

## 5.7. AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

Foi realizada a avaliação do consumo alimentar por meio da aplicação de três Registros Alimentares (**Anexo 5**), que foram preenchidos em todos os momentos de análise do estudo pelos responsáveis dos pacientes. Os responsáveis dos pacientes foram orientados sobre o preenchimento, e no momento da entrega eram revisados e conferidos pelo nutricionista de forma a complementar qualquer informação necessária faltante, como quantidade, modo de preparo, tipo de alimento ou qualquer outra que fosse julgada pertinente.

No momento T0, a referência de quantidade de alimento consumida foi em medidas caseiras e nos momentos T1 e T2 em gramas (g), visto que foi orientado sobre a pesagem dos alimentos em balança com precisão de 1g antes do preparo das refeições. No momento T0, a conversão das medidas caseiras foi feita seguindo a tabela de medidas caseiras de PINHEIRO et al. (2001).

O consumo de suplementos vitamínicos e minerais foi monitorado em todos os momentos e foram somados aos micronutrientes obtidos por meio da dieta.

Utilizou-se o software *Food Processor Software*, Esha Research ® versão 10.11.0 (2012), que utiliza como base de dados as tabelas de composição de alimentos da USDA para transformar os alimentos em nutrientes. No caso de alimentos não incluídos na base de dados do software foram utilizadas as tabelas de Phillipi (2002) e TACO (2011).

A análise do consumo alimentar foi feita por meio da avaliação da ingestão de gramas de proteínas por quilo de peso, percentual de carboidratos e lipídios em relação ao valor energético total e pelo perfil das gorduras ingeridas, sendo classificada em saturada, monoinsaturada, poliinsaturada, ácidos graxos ômega-3 (w-3) e ácidos graxos ômega-6 (w-6), sendo todos ajustados pela variabilidade intrapessoal pelo programa *The Multiple Source Method* (MSM), versão 1.0.1 (Department Of Epidemiology of the German Institute of Human Nutrition, 2011).

## 5.8. ADESÃO À DIETA

A adesão à dieta foi avaliada por meio da avaliação do estado de cetose (**Item 5.9**) por medidas de cetose na urina e na detecção do  $\beta$ -hidroxibutirato plasmático, e por meio dos registros alimentares.

## 5.9. AVALIAÇÃO DO ESTADO DE CETOSE

A avaliação do estado de cetose foi realizada por meio da mensuração da cetose urinária e por meio da dosagem de  $\beta$ -hidroxibutirato plasmático.

### 5.9.1. Avaliação de cetose urinária

A mensuração da cetose urinária foi feita diariamente, após orientação prévia, por meio de fita específica (*Accu-chek/Keto-diabur test* do Laboratório Roche ®) pelo responsável de cada paciente, a mensuração foi realizada a partir da segunda semana após a introdução da dieta. A avaliação semiquantitativa da cetonúria foi feita pelo símbolo em cruz (+) correspondente a intensidade de cor, indicativa da concentração dos corpos cetônicos: + (10mg/dL), ++ (50mg/dL), +++ (150mg/dL).

### 5.9.2. Avaliação de $\beta$ -hidroxibutirato plasmático

Amostras sanguíneas (20mL) foram coletadas nos momentos T0 e T1, após jejum de 12 horas, no Laboratório do ICr-HC-FMUSP, em tubos vacutainer contendo ácido etileno-diaminotetraacético-EDTA (1mg/mL) (BD, Brasil) utilizado como anticoagulante e antioxidante, mantendo em gelo e protegido da luz até a obtenção do plasma. O plasma foi obtido no Laboratório de Nutrição Humana após centrifugação (3500rpm, 15 minutos, 4°C), e separado em alíquotas em tubos criogênicos, conforme número de análises pré-estabelecidas, e foram acrescentados inibidores de proteases: aprotinina (10 $\mu$ g/mL), benzamidina (10 $\mu$ M) e fluoreto de fenilmetilsulfonila-PMSF (5 $\mu$ M), além do antioxidante 2,6-di-tert-butil-p-hidroxitolueno-BHT (100 $\mu$ M). O plasma foi armazenado a -80°C até o momento das análises.

A concentração de  $\beta$ -hidroxibutirato foi determinada por método enzimático cinético através do kit Ranbut ® (*Randox Laboratories Limited*, Reino Unido). Ao plasma (6,2  $\mu$ L) adicionou-se 250  $\mu$ L da solução reagente (NAD<sup>+</sup> 2,5 mmol/L e 3-hidroxibutirato

desidrogenase 0,12U/mL) previamente reconstituída em solução tampão, sendo posteriormente incubada por 60 segundos a 37°C. Imediatamente após a incubação, 100µL da solução foram adicionadas em placa para Elisa Jet Biofil®, sendo a reação monitorada a 340nm, a 37°C, em intervalos de 60 segundos, durante 3 minutos. A quantificação de β-hidroxibutirato foi realizada pela média das 3 leituras das absorbâncias dividida pela média do padrão obtido nos respectivos tempos. Todas as análises foram realizadas em duplicata no Laboratório de Nutrição Humana da FSP-USP e os valores foram expressos em mmol/L.

#### 5.10. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL

Foram aferidos peso (Kg), estatura (cm) e composição corporal por meio de bioimpedância elétrica e dobras cutâneas.

A aferição do peso foi realizada com uma balança digital modelo W-200A® (Welmy, São Paulo, Brasil) com limite de capacidade de 200Kg e precisão de 100g, com os pacientes portando a menor quantidade de peças de roupa e descalços. Para as crianças que não deambulavam (<100cm), foi utilizado o método de peso canguru.

Foram utilizados os seguintes pontos de corte de z-escore de peso para idade: muito baixo peso com z-escore <-3, baixo peso com z-escore  $\geq$ -3 e <-2, peso adequado com z-escore  $\geq$ -2 e  $\leq$ +2 e peso elevado com z-escore >+2 (OMS, 2006). Para a análise dos dados, agrupou-se os pacientes que se enquadravam com muito baixo peso e baixo peso em uma mesma categoria.

A aferição da estatura foi realizada com um estadiômetro (Tonelli®) para as crianças que deambulavam e maiores que 100cm, com os pacientes descalços e com o posicionamento dos 5 pontos anatômicos no estadiômetro e sob o plano horizontal de *Frankfurt*. Aqueles que apresentavam estatura inferior a 100cm, deambulantes ou não, tiveram seu comprimento aferido por meio de antropômetro pediátrico apoiado em uma superfície plana e firme, tendo a cabeça da criança mantida de maneira firme contra a parte fixa do equipamento, mantendo o pescoço reto, o queixo afastado do peito, os braços estendidos ao longo do corpo, os joelhos posicionados para baixo e os pés formando um ângulo reto com as pernas encostadas na parte móvel do equipamento. Crianças maiores que 10cm que não deambulavam tiveram a estatura estimada pela aferição do



comprimento de tíbia, realizada com o paciente mantido em posição supina com uma fita inelástica medindo o comprimento entre a borda súpero-medial da tíbia até a borda do meléolo medial inferior (STEVENSON et al., 1995).

Foram utilizados os seguintes pontos de corte de z-escore de estatura para idade: muito baixa estatura para z-escore  $<-3$ , baixa estatura para idade para z-escore  $\geq -3$  e  $<-2$  e estatura adequada para z-escore  $\geq -2$  (OMS, 2006). Para a análise dos dados, as categorias de muito baixa estatura e baixa estatura foram agrupadas.

Com a aferição de peso e estatura, foi realizado o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), utilizado para a classificação do estado nutricional, tendo como pontos de corte de escore z de IMC para idade: (a) para crianças entre 0 e 5 anos incompletos, magreza acentuada  $<-3$ , magreza  $\geq -3$  e  $<-2$ , eutrofia  $\geq -2$  e  $\leq +1$ , risco de sobrepeso  $>+1$  e  $\leq +2$ , sobrepeso  $>+2$  e  $\leq +3$  e obesidade  $>+3$ ; (b) para crianças entre 5 e 10 anos, magreza acentuada  $<-3$ , magreza  $\geq -3$  e  $<-2$ , eutrofia  $\geq -2$  e  $\leq +1$ , sobrepeso  $>+1$  e  $\leq +2$ , obesidade  $>+2$  e  $\leq +3$  e obesidade grave  $>+3$ . Para a análise dos dados foram agrupadas as categorias de magreza acentuada e magreza, risco de sobrepeso e sobrepeso, e obesidade e obesidade grave.

A bioimpedância elétrica (BIA) foi realizada com aparelho tetrapolar *Biodynamics*®, modelo 450 (TBW, São Paulo, Brasil), com a aplicação de uma corrente elétrica de 800 $\mu$ A e frequência de 50KHz, sendo obtido os valores de resistência (R) e reactância (Xc) e ângulo de fase (AF°), e todos foram ajustados para a estatura. Para a sua realização, todos os pacientes foram orientados a permanecer em jejum por um período de 12 horas. Os eletrodos, conectados a uma distância de pelo menos 3cm um do outro, foram posicionados do lado direito do paciente que foi orientado para manter-se deitado em posição supina, com os braços em ângulo de 30° em relação ao seu corpo, as pernas sem contato entre si, e permanecendo o mais imóvel possível, sem calçados e meias.

Para o cálculo do percentual de massa muscular e massa gorda foi utilizado a seguinte fórmula de HOUTKOOPE (1992):  $MLG (kg) = 0.61 * Estatura^2 (cm) / R + 0.25 * Peso (kg) + 1.31$

A aferição de dobras cutâneas foi realizada com adipômetro (*Lange Skinfold Caliper*® - Cambridge Scientific Industries, USA) de pressão constante de 10g/mm². Obteve-se a medida de dobra cutânea tricipital (DCT) a partir do ponto médio do braço

direito, entre o acrômio e o olecrano, ajustando-se a mandíbula do compasso perpendicularmente ao eixo longitudinal da dobra e cerca de 1cm abaixo dos dedos do pesquisador. Obteve-se também a medida de dobra cutânea subescapular (DCS) imediatamente abaixo do ângulo inferior da escápula, posicionando-se a mandíbula do compasso em ângulo de 45° em relação à coluna vertebral. Ambas as medidas foram tomadas com os braços e ombros o mais relaxado possível.

As medidas observadas foram somadas (DCT + DCS) e classificadas em percentis, conforme Frisancho (1990). A soma das dobras cutâneas foi utilizada para classificar o estado de gordura como risco de desnutrição nos percentis abaixo de 15, eutrofia entre os percentis 15 e 84,9, risco de obesidade entre os percentis 85 e 94,4 e obesidade nos percentis acima de 95.

### 5.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os resultados foram apresentados sob a forma de média e desvio padrão e expressos na forma de tabelas e gráficos. Os testes estatísticos foram realizados no programa *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS) versão 20.0. Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade das variáveis e adotou-se com valores de significância aqueles com  $p < 0,05$ .

Foi utilizado o teste exato de Fisher para a análise das variáveis socioeconômicas e demográficas. Para as variáveis quantitativas contínuas foi utilizado o teste ANOVA para medidas repetidas, seguido pelo teste post-hoc de Bonferroni para avaliar se houveram diferenças ao longo do tempo, e o teste de homogeneidade de Levene seguido do teste t de amostras independentes para avaliar as diferenças entre as intervenções. Para as variáveis qualitativas foi utilizado o teste Q de Cochran para avaliar diferenças ao longo de tempo e o teste de qui-quadrado para avaliar possíveis diferenças entre as intervenções.

### 5.12. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da FSP-USP, sendo o ICr-HC-FMUSP a instituição coparticipante e foram seguidas as normas no Conselho Nacional

de Saúde (**Anexo 6**). O ensaio clínico foi registrado na plataforma *Clinical Trials* da *U. S. National Library of Medicine* (NCT02644239).

## 10. REFERÊNCIAS

- 1) ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade, 4ªed. São Paulo (SP); 2016.
- 2) Albracht-Schulte K, Kalupahana NS, Ramalingam L, Wang S, Rahman SM, Robert-McComb J et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *J Nutr Biochem*. 2018;58(1):1-16.
- 3) Armeno M, Verini A, Del Pino M, Araujo MB, Mestre G, Reyes G, Caraballo RH. A prospective study on changes in nutritional status and growth following two year of Ketogenic Diet (KD) Therapy in children with refractory epilepsy. *Nutrients*. 2019; 11(7):1596.
- 4) Barker-Haliski M, White HS. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 22(5), 1-15.
- 5) Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity - The worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(7), 958-62.
- 6) Bender N, Portmann M, Heg Z, Hofmann K, Zwahlen M, Egger M. Fish or n3-PUFA intake and body composition: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2014;15(8):657-65.
- 7) Bertoli S, Cardinali S, Veggiotti, Trentani C, Testolis G, Tagliabue A. Evaluation of nutritional status in children with refractory epilepsy. *Nutr J*. 2006; 5(14), 1-9.
- 8) Bozzi Y, Provenzano G, Casarosa S. Neurobiological bases of autism-epilepsy comorbidity: a focus on excitation/inhibition imbalance. *Eur J Neurosci*. 2017; 47(6), 534-48.
- 9) Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. Disponível em <http://www.datasus.gov.br> [Acessado em 20 de maio de 2020]
- 10) Brasil. Lei nº8.234, de 17 de setembro de 1991. Regulamenta a profissão de Nutricionista e determina outras providências. *Diário Oficial da União*. 18 set 1991.
- 11) Cardel M, Lemas DJ, Jackson KH, Friedman JE, Fernández JR. Higher intake of PUFAs is associated with lower total and visceral adiposity and higher lean mass in a racially diverse sample of children. *J Nutr*. 2015; 145(9):2146-52.
- 12) Conselho Federal de Nutricionistas – CFN. Resolução CFN nº600, de 25 de fevereiro de 2018. Dispõe sobre a definição das áreas de atuação do nutricionista e suas atribuições, indica parâmetros numéricos mínimos por referência, por área de

atuação, para a efetividade dos serviços prestados à sociedade e dá outras providências. Diário Oficial da União. 23 mai 2018.

- 13) Coppola G, Veggiotti P, Cusmai R, Bertoli S, Cardinali S, Dionisi-Vici C et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. *Epilepsy Res.* 2002;48(3):221-7.
- 14) De Amicis R, Leone A, Lessa C, Foppiani A, Ravella S, Ravasenghi S et al. Long-term effects of a classic ketogenic diet on ghrelin and leptina concentration: A 12-month perspective study in a cohort of Italian children and adults with GLUT1-Deficiency Syndrome and Drug Resistant Epilepsy. *Nutrients.* 2019; 11(8):1716.
- 15) Doksöz Ö, Güzel O, Yilmaz Ü, Isgüder R, Çeleken K, Mese T et al. The short-term effect of ketogenic diet on carotid intima-media thickness and elastic properties of the carotid artery and the aorta in epileptic children. *J Child Neurol.* 2015; 30(12):1646-50.
- 16) Eid T, Gruenbaum SE, Dhaher R, Lee TSW, Zhou Y, Danbolt C. The Glutamate-Glutamine Cycle in Epilepsy. *Adv Neurobiol.* 2016; 13(1), 351-400.
- 17) El-Khayat HA, Aly GS, Tomoum HY, Mamdouh RM, Al-Badani AK, Mohamed EI. Growth hormone levels in children and adolescents with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010; 11(7), 508-12.
- 18) Eschbach K, Scarbro S, Juarez-Colunga E, Allen V, Hsu S, Knupp K. Growth and endocrine function in children with Dravet Syndrome. *Seizure.* 2017; 52(1):117-22.
- 19) Ferraris C, Guglielmetti M, Pasca L, De Giorgis V, Ferraro OE, Brambilla I, et al. Impact of the Ketogenic Diet on Linear Growth in Children: A Single-Center Retrospective Analysis of 34 Cases. *Nutrients.* 2019; 11(7), 1442.
- 20) Ferraris C, Guglielmetti M, Pasca L, De Giorgis V, Ferraro OE, Brambilla I et al. Impact of the ketogenic diet on linear growth in children: a single-center retrospective analysis of 34 cases. *Nutrients.* 2019; 11(7):1442.
- 21) Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Pattern SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of International Studies. *Neurology.* 2017; 88(3), 296-303.
- 22) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55(4), 475-82.
- 23) Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position

- Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4), 522-30.
- 24) Freeman JM, Kelly MT, Freeman JB. The epilepsy diet treatment. Nova Iorque: Demos; 1994.
  - 25) Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The Ketogenic Diet: One Decade Later. *Pediatrics*. 2007; 119(3), 535-43.
  - 26) Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessments of growth and nutritional status. University of Michigan, 1990.
  - 27) Gasparini CS. A incidência da epilepsia em uma cidade de porte médio: estudo em arquivos médicos informatizados e prontuário. Botucatu. Dissertação [Mestrado] – Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista; 2016.
  - 28) Goudet SM, Griffiths PL, Bogin BA, Madise NJ. Nutritional interventions for preventing stunting in children (0 to 5 years) living in urban slums in low and middle-income countries (LMIC). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 5, CD011695.
  - 29) Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol*. 2006; 21(3):193-8.
  - 30) Herrero JR, Villarroya EC, Penas JJG, Alcolea BG, Fernández BG, Macfarland LAP et al. Safety and effectiveness of the prolonged treatment of children with a ketogenic diet. *Nutrients*. 2020; 12(2):306.
  - 31) Houtkooper LB, et al. Bioelectrical Impedance Estimation of FatFree Body Mass in Children and Youth: A CrossValidation Study. *Journal of Applied Physiology*, 72(1): 36673, 1992.
  - 32) IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010: Características da população e dos domicílios. Ministério do planejamento, orçamento e gestão; 2011.
  - 33) ILAE - International League Against Epilepsy. Diagnosis Manual. Disponível em: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/epilepsy-syndrome-groupoverview.html> [Acessado em 18 de abril de 2020]
  - 34) Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, Libenson MH, Mathern GW, Cross JH. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia*. 2014; 55(4), 507-18.
  - 35) Kaila K, Ruusuvuori E, Seja P, Voipio J, Puskarjov M. GABA actions and ionic plasticity in epilepsy. *Curr Opin Neurobiol*. 2014; 2(6), 34-41.

- 36) Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia*. 2005; 46(2):272-9.
- 37) Kang MJ. The adiposity rebound in the 21<sup>st</sup> century children: meaning for what?. *Korean J Pediatr*. 2018; 61(12):375-80.
- 38) Kim K, Hong S, Kim EY. Reference Values of Skeletal Muscle Mass for Korean Children and Adolescents Using Data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2011. *PLoS One*. 2016; 11(4), e0153383.
- 39) Kossoff EH, Wang HS. Dietary Therapies for Epilepsy. *Biomed J*. 2013; 36(1), 2-8.
- 40) Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Bellaban-Gil KR, Berggvist AGC, 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.
- 41) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser BWA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51(9): 1069-77.
- 42) Kyle UG, Earthman CP, Pichard C, Coss-Bu JA. Body composition during growth in children: limitations and perspectives of bioelectrical impedance analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2015; 69(12): 1298-395.
- 43) Lee HS, Wang SY, Salter DM, Wang CC, Chen SJ, Fan HC. The impact of the use off antiepileptic drugs on the growth of children. *BMC Pediatr*. 2013; 13(1):211.
- 44) Lee PR, Kossoff EH. Dietary treatments for epilepsy: Management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy Behav*. 2011; 21(2): 115-21.
- 45) Lefevre F, Aronson N. Ketogenic Diet for the Treatment of Refractory Epilepsy in Children: A Systematic Review of Efficacy. *Pediatrics*. 2000; 105(4): 1-7.
- 46) Lin CM, Fan HC, Chao TY, Chu DM, Lai CC, Wang CC, Chen SJ. Potential effects of valproate and oxcarbazepine on growth velocity and bone metabolism in epileptic children – a medical center experience. *BMC Pediatr*. 2016; 16(1):61.
- 47) Liu YMC, 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.

- 48) Marchiò M, Roli L, Giordano C, Trenti T, Guerra A, Biagini G. Decreased ghrelin and des-acyl ghrelin plasma levels in patients affected by pharmaco-resistant epilepsy and maintained on the ketogenic diet. *Clin Nutri*. 2019; 38(2): 954-7.
- 49) Martin CA, de Almeida VV, Ruiz MR, Visentainer JEL, Matshushita M, de Souza NE et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Ver Nutr*. 2006; 19(6): 761-70.
- 50) Mello ED de. O que significa a avaliação do estado nutricional. *Jornal de Pediatria*. 2002; 78(5), 357-58.
- 51) Mori T, Kondo H, Hase T, Tokimitsu I, Murase T. Dietary fish oil upregulates intestinal lipid metabolism and reduces body weight gain in C57BL/G7 mice. *J Nutr*. 2007; 137(12):2629-34.
- 52) Morris 3<sup>rd</sup> GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurology*. 2013; 81(16), 1453-9.
- 53) Nei M, Ngo L, Sirven JI, Sperling MR. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure*. 2014; 23(6), 439-42.
- 54) Nunes ML, Geib LTC. Incidence of Epilepsy and Seizure Disorders in Childhood and Association With Social Determinants: A Birth Cohort Study. *J Pediatr*. 2011; 87(1), 50-6.
- 55) Organização Mundial da Saúde - OMS. WHO and FAO joint consultation: fats and oils in human nutrition. *Nutr Rev*. 1995; 53(7):202-5.
- 56) Organização Mundial da Saúde - OMS. WHO child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. Geneva: WHO; 2006.
- 57) Pavlova M. Sudden unexpected death in epilepsy: Assessing the risk factors. *Neurology*. 2020; 94(4), 436-38.
- 58) Pedraza DF, Olinda RA de, Bezerra TA. Estado nutricional de crianças residentes em área de vulnerabilidade social: estudo longitudinal. *Saúde debate*. 2020; 44(124), 130-40.
- 59) Philippi ST. Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional; Table of food composition: nutritional decision support; 2002.
- 60) Pinheiro ABV, Lacerda EM de A, Benzecry EH, Gomes MC da S, da Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 4<sup>a</sup> Edição. Rio de Janeiro, São Paulo, Belo Horizonte: Atheneu; 2001.



- 61) Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6(5), 1-28.
- 62) SBP – Sociedade Brasileira de Pediatria. *Tratado de Pediatria*. Barueri; 2007.
- 63) Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4), 512-21.
- 64) Sigulem DM, Devincenzi UM, Lessa AC. Diagnóstico do estado nutricional da criança e do adolescente. *Jornal de Pediatria*. 2000; 76(3), s275-84.
- 65) Simeone TA, Simeone KA, Stafstrom CE, Rho JM. Do ketone bodies mediate the anti-seizure effects of the ketogenic diet?. *Neuropharmacology*. 2018; 133(1): 233-41.
- 66) Simopoulos AP. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*. 2016; 8(3):128.
- 67) Spulber G, Spulber S, Hagenäs L, Ammark P, Dahlin M. Growth dependence on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2009; 50(2): 297-303.
- 68) Stevenson, RD. Use of segmental measures to estimate stature in children with cerebral palsy. *Arch Peatr Adolesc Med*. 1995: 149(6), 658-62.
- 69) Suo C, Liao J, Lu X, Fang K, Hu Y, Chen L et al. Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children. *Seizure*. 2013; 22(1):174-8.
- 70) TACO – Tabela brasileira de composição de alimentos [internet]. 4ª Edição. Campinas: NEPA – Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação [acesso em 29 maio 2020]. Disponível em: [https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2017/03/taco\\_4\\_edicao\\_ampliada\\_e\\_revisada.pdf](https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2017/03/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf)
- 71) Tagliabue A, Bertoli S, Trentani C, Borrelli P, Veggiotti P. Effects of the ketogenic diet on nutritional status, resting energy expenditure, and substrate oxidation in patients with medically refractory epilepsy: a 6-month prospective observational study. *Clin Nutr*. 2012; 31(2): 246-9.
- 72) Terra VC, Scorza FA, Arida RM, Fernandes RMF, Wichert-Ana L, Machado HR, et al. Mortality in children with severe epilepsy: 10 years of follow-up. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2011; 69(5), 766-69.
- 73) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Cheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015; 56(10), 1515-23.

- 74) Vestergaard P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2015; 17(2), 141-50.
- 75) Vining EPG, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL et al. A Multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol*. 1998; 55(1):1433-7.
- 76) Vining EPG. Long-term health consequences of epilepsy diet treatments. *Epilepsia*. 2008; 49(8), 27-9.
- 77) WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 450(1), 76-85.
- 78) WHO. In: de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007; 85(9), 660-7.
- 79) Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(30), e16402.

## 11. ANEXOS

### Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Reformulado**

O estudo: **Dieta cetogênica clássica e modificada: avaliação do potencial terapêutico e impacto sobre o perfil oxidativo, lipidômico, inflamatório e tamanho de lipoproteínas em crianças e adolescentes com epilepsia refratária**” tem como objetivo avaliar a influência da dieta cetogênica na composição das lipoproteínas (gorduras presentes no sangue), no estado nutricional das crianças (crescimento e desenvolvimento), no metabolismo hepático e na qualidade de vida. Para a realização do mesmo, será coletada da criança em três períodos uma amostra de sangue 20,0 ml, será aferido o peso, estatura e realizado o exame de impedância elétrica, o qual fornece dados da quantidade de gordura, músculo e água no corpo. Para avaliação da saúde hepática será realizado exame de ultrassonografia de abdômen total. Na qualidade de responsável pela criança, o Sr (a) responderá um questionário sobre nível sócio-econômico, informações clínicas e incapacidade funcional e cognitiva (questionário de qualidade de vida). Todos os resultados obtidos estarão a sua disposição, sendo que sua identidade e da criança será mantida em total sigilo. O Sr(a) tem o direito de retirar a criança deste projeto a qualquer momento. A participação ou não da criança neste estudo não comprometerá de qualquer forma seu atendimento neste Hospital. Se houver algum problema de saúde, decorrente da pesquisa, a criança será atendida nesta Instituição, segundo o critério de assistência da mesma. A participação no estudo não acarretará custos para a criança e sua família e não será oferecida nenhuma compensação financeira adicional.

Este projeto será desenvolvido pelo Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo em associação com este Hospital. A pesquisa tem caráter de diagnóstico e não de intervenção, visto que a dieta cetogênica foi indicada em função de necessidade clínica da criança e não devido o protocolo de pesquisa. Portanto, o risco é considerado mínimo. O único efeito adverso associado a este estudo por ocorrer durante a coleta de sangue, que eventualmente poderá causar pequeno desconforto e formação de hematomas, apesar de todos os procedimentos serem feitos com enfermeiras e usarem materiais descartáveis e de uso individual. Os benefícios do resultado deste estudo são contribuir com a conduta médica e/ou dietética na condução do tratamento

com a dieta cetogênica no controle de crises epiléticas. Todos os resultados serão entregues aos responsáveis dos participantes do estudo, sendo que orientações específicas serão dadas quando estes resultados indicarem risco à saúde destes indivíduos.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto que a criança abaixo identificada, da qual sou legalmente responsável, possa participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

**Dados da Criança**

Nome:

Data de Nascimento:

Sexo:

**Dados do Responsável**

Responsável:

Sexo:

RG:

CPF:

Data de Nascimento:

Endereço:

Telefone:

**Dados dos Pesquisadores**

\_\_\_\_\_  
Pesquisador Responsável: Patricia Azevedo de Lima (Doutoranda)

Faculdade de Saúde Pública/Departamento de Nutrição – (11) 3061-7865

\_\_\_\_\_  
Pesquisador Responsável: Mariana Baldini Prudencio (Mestranda)

Faculdade de Saúde Pública/Departamento de Nutrição – (11) 3061-7865

\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Nágila Raquel Teixeira Damasceno

Coordenadora-Chefe – Faculdade de Saúde Pública – (11) 3061-7865

**Em caso de dúvidas ou notificações de acontecimentos não previstos procurar esclarecimentos com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.**

**Tel. (11) 3061-7779 – Av. Dr. Arnaldo, 715 – Cerqueira César – São Paulo - SP**

## Anexo 2 – Questionário de Identificação e Avaliação Socioeconômica e Clínica do paciente

IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA E CLÍNICA		
A0 DATA: ____/____/____		A1 RG HC: _____
A2 Nome do Paciente: _____		
Endereço: _____		
Bairro: _____	CEP: _____	
Cidade: _____	Telefone: _____	
A3 Sexo: 1 ( ) M 2 ( ) F	A4 Data Nascimento: ____/____/____	A5 Idade: _____
A6 Raça: 1 ( ) Branco 2 ( ) Negro 3 ( ) Pardo 4 ( ) Amarelo 5 ( ) Indígena		
A7 Peso ao nascer: _____	A8 IG: 1 ( ) < 37 semanas 2 ( ) 37 a 42 semanas 3 ( ) > 42 semanas	
DADOS DO RESPONSÁVEL		
A9 Nome do Responsável: _____		
E-mail: _____		
A10 Grau de Parentesco: _____		
A11 Escolaridade: 1 ( ) Analfabeto 5 ( ) Ensino Médio Completo 2 ( ) Ensino Fundamental Incompleto 6 ( ) Ensino Superior Incompleto 3 ( ) Ensino Fundamental Completo 7 ( ) Ensino Superior Completo 4 ( ) Ensino Médio Incompleto 8 ( ) Outros: _____		
A12 Renda Média Mensal: 1 ( ) Até R\$ 600,00 2 ( ) Entre R\$ 600,00 e 1200,00 3 ( ) Entre R\$ 1200,00 e 1800 4 ( ) Entre R\$ 1800 e 3000 5 ( ) Entre R\$ 3000,00 e 6000,00 6 ( ) > 6000,00		
A13 Quantas pessoas moram na sua casa? _____		A14 Quantas crianças? _____
AVALIAÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE		
A15 Possui alguma doença: 1 ( ) Sim 2 ( ) Não <b>ETIOLOGIA DA EPILEPSIA:</b>		
A16 Qual doença/Restrição alimentar		
A160 Epilepsia 1S ( ) 2 N ( ) 165 Doença Hepática 1S ( ) 2 N ( ) A161 Doença Auto – Imune 1S ( ) 2 N ( ) 166 Alergia a PLV 1S ( ) 2 N ( ) A162 Hipertensão Arterial 1S ( ) 2 N ( ) 167 Intolerância a Lactose 1S ( ) 2 N ( ) A163 Diabetes Mellitus 1S ( ) 2 N ( ) 168 Insuficiência Renal Crônica 1S ( ) 2 N ( ) A164 Hipotireoidismo 1S ( ) 2 N ( ) 169 Outras 1S ( ) 2 N ( ) A169a Qual? _____		
A17 Já fez alguma cirurgia? ( ) Sim ( ) Não		
A171 Qual? _____		A172 Quando? _____
A18; Data da Menarca: ____/____/____		
MOMENTO T0		
B1 Média N° Crises na última semana: _____ (dia)		
TIPOS DE CRISES:		
B2A TCG	1 ( ) S 2 ( ) N	
B2B Ausência Típica	1 ( ) S 2 ( ) N	
B2C Ausência Atípica	1 ( ) S 2 ( ) N	
B2D Ausência Mioclônica	1 ( ) S 2 ( ) N	
B2E Ausência com Mioclonia palpebral	1 ( ) S 2 ( ) N	
B2F Mioclônica	1 ( ) S 2 ( ) N	
B2G Mioclônica Atônica	1 ( ) S 2 ( ) N	
B2H Mioclônica Tônica	1 ( ) S 2 ( ) N	
B2I Clônica	1 ( ) S 2 ( ) N	
B2J Tônica	1 ( ) S 2 ( ) N	
B2L Atônica	1 ( ) S 2 ( ) N	
B2M Crise Focal	1 ( ) S 2 ( ) N	
B2N Espasmos Epilépticos	1 ( ) S 2 ( ) N	
DIETA		
B3 Data de início da dieta cetogênica: ____/____/____		
B4 Proporção (G:C+P): _____		
B5 Total Kcal: _____		
B6 Kcal/Kg peso: _____		
B8 N° de refeições: _____		

B9 Uso medicamentos :		n.med.já utilizados:	
B90 Vigabatrina	<u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( )	B901 Posologia:_____	B97 Oxcarbazepina 1S ( ) 2 N ( ) B971
Posologia:_____			
B91 Carbamazepina	<u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( )	B911 Posologia:_____	B98 Fenitoína 1S ( ) 2 N ( ) B981
Posologia:_____			
B92 Fenobarbital	<u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( )	B921 Posologia:_____	B99 Clobazam 1S ( ) 2 N ( ) B991
Posologia:_____			
B93 Valproato	<u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( )	B931 Posologia:_____	B10 Clonazepam 1S ( ) 2 N ( ) B101
Posologia:_____			
B94 Lamotrigina	<u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( )	B941 Posologia:_____	B11 Nitrazepam 1S ( ) 2 N ( ) B112
Posologia:_____			
B95 Topiramato	<u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( )	B951 Posologia:_____	B12 Primidona 1S ( ) 2 N ( ) B121
Posologia:_____			
B96 Levetiracetam	<u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( )	B961 Posologia:_____	B13 Etoxussimida 1S ( ) 2 N ( ) B131
Posologia:_____			
B14 Suplemento (Vit/Mineral) <u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( ) B15 Posologia:_____			
B16 Outro <u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( ) B17 Qual:_____ B18 Posologia:_____			
<b>MOMENTO T1 Severidade crises: 1 ( ) melhorou 2 ( ) não mudou 3 ( ) piorou</b>			
<b>C1 Média N° Crises na última semana:</b>		<b>C2 Cetonúria:</b> 1 ( ) + 2 ( ) +/+ 3 ( ) ++ 4 ( ) ++/+++ 5 ( ) +++	
<b>TIPOS DE CRISES:</b>			
C2A TCG	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N		
C2B Ausência Típica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N		
C2C Ausência Atípica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N		
C2D Ausência Mioclônica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N		
C2E Ausência com Mioclonia palpebral	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N		
C2F Mioclônica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N		
C2G Mioclônica Atônica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N		
C2H Mioclônica Tônica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N		
C2I Clônica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N		
C2J Tônica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N		
C2L Atônica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N		
C2M Crise Focal	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N		
C2N Espasmos Epilépticos	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N		
<b>DIETA</b>			
C4 Proporção (G:C+P):			
C5 Total Kcal:			
C6 Kcal/Kg peso:			
C8 N° de refeições:			
C9 Uso medicamentos:			
C90 Vigabatrina	<u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( )	C901 Posologia:_____	C97 Oxcarbazepina 1S ( ) 2 N ( ) C971
Posologia:_____			
C91 Carbamazepina	<u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( )	C911 Posologia:_____	C98 Fenitoína 1S ( ) 2 N ( ) C981
Posologia:_____			
C92 Fenobarbital	<u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( )	C921 Posologia:_____	C99 Clobazam 1S ( ) 2 N ( ) C991
Posologia:_____			
C93 Valproato	<u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( )	C931 Posologia:_____	C10 Clonazepam 1S ( ) 2 N ( ) C101
Posologia:_____			
C94 Lamotrigina	<u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( )	C941 Posologia:_____	C11 Nitrazepam 1S ( ) 2 N ( ) C112
Posologia:_____			
C95 Topiramato	<u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( )	C951 Posologia:_____	C12 Primidona 1S ( ) 2 N ( ) C121
Posologia:_____			
C96 Levetiracetam	<u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( )	C961 Posologia:_____	C13 Etoxussimida 1S ( ) 2 N ( ) C131
Posologia:_____			
C14 Suplemento (Vit/Mineral) <u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( ) C15 Posologia:_____			
C16 Outro <u>1S</u> ( ) <u>2</u> N ( ) C17 Qual:_____ C18 Posologia:_____			

C10 Intercorrências durante o tratamento com DC do T0 ao T1: <u>1</u> ( ) Sim <u>2</u> ( ) Não	
C100 Náusea <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	C105 Esofagite <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )
C101 Vômito <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	C106 Gastrite <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )
C102 Diarreia <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	C107 Outros <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( ) C108 Qual: _____
C103 Constipação <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	C109 ( ) Internação ( ) Sim <u>2</u> ( ) Não C110 Motivo: _____
C104 Refluxo <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	
C12 Suspensão da DC do T0 ao T1: <u>1</u> ( ) Sim <u>2</u> ( ) Não	
C121 Motivo: _____	
Período: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____ C122 Dias sem dieta: _____	
<b>MOMENTO T2 Severidade crises: 1 ( ) melhorou 2 ( ) não mudou 3 ( ) piorou</b>	
D1 Média N° Crises na última semana: _____ D2 Cetonúria: 1 ( ) + 2 ( ) +/+ 3 ( ) ++ 4 ( ) ++/+++ 5 ( ) +++	
<b>TIPOS DE DRISES:</b>	
D3A TCG	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N
D3B Ausência Típica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N
D3D Ausência Atípica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N
D3D Ausência Mioclônica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N
D3E Ausência com Mioclonia palpebral	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N
D3F Mioclônica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N
D3G Mioclônica Atônica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N
D3H Mioclônica Tônica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N
D3I Clônica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N
D3J Tônica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N
D3L Atônica	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N
D3M Crise Focal	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N
D3N Espasmos Epilépticos	<u>1</u> ( ) S <u>2</u> ( ) N
<b>DIETA</b>	
D4 Proporção (G:D+P): _____	
D5 Total KDal: _____	
D6 KDal/Kg peso: _____	
D8 N° de refeições: _____	
D9 Uso medicamentos:	
D90 Vigabatrina <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	D901 Posologia: _____ D97 Oxcarbazepina <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( ) D971
D91 Darbamazepina <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	D911 Posologia: _____ D98 Fenitoína <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( ) D981
D92 Fenobarbital <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	D921 Posologia: _____ D99 Dlobazam <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( ) D991
D93 Valproato <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	D931 Posologia: _____ D10 Dlonazepam <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( ) D101
D94 Lamotrigina <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	D941 Posologia: _____ D11 Nitrazepam <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( ) D112
D95 Topiramato <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	D951 Posologia: _____ D12 Primidona <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( ) D121
D96 Levetiracetam <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	D961 Posologia: _____ D13 Etoxussimida <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( ) D131
D14 Suplemento (Vit/Mineral) <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( ) D15 Posologia: _____	
D16 Outro <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( ) D17 Qual: _____ D18 Posologia: _____	
D10 Intercorrências durante o tratamento com DC do T1 ao T2: <u>1</u> ( ) Sim <u>2</u> ( ) Não	
D100 Náusea <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	D105 Esofagite <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )
D101 Vômito <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	D106 Gastrite <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )
D102 Diarréia <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	D107 Outros <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( ) D108 Qual: _____
D103 Constipação <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	D109 ( ) Internação ( ) Sim <u>2</u> ( ) Não D110 Motivo: _____
D104 Refluxo <u>1</u> S ( ) <u>2</u> N ( )	
D12 Suspensão da DD do T0 ao T1: <u>1</u> ( ) Sim <u>2</u> ( ) Não	

D121 Motivo: _____						
Período: ____ / ____ / ____ a ____ / ____ / ____ D122 Dias sem dieta: _____						
<b>PARAMETROS ANTROPOMÉTRICOS</b>						
	Valor T0		Valor T1		Valor T2	
Estatura (cm)						
Peso (Kg)						
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )						
DCT (mm)						
DCS (mm)						
Σ DCT e DCS						
Percentil Σ						
Z E/I						
Z P/I						
Z IMC/I						
Classificação do EN						
Resistência (R)						
Reactância (Xc)						
Ângulo de fase (AF)						
% MCC						
% ME						
% MM						
% MG						
% AI						
% AE						
% ACTmm						
% ACTpeso						



**Anexo 3 – Dieta Cetogênica Clássica ofertada ao grupo DC SAFA**



<b>DIETA CETOGÊNICA 4:1</b>							
NOME:		DATA:					
<b>REFEIÇÃO</b>	<b>ALIMENTOS</b>	<b>QUANTIDADE</b>		<b>SUBSTITUTOS</b>			
<b>Café da manhã</b>	Creme de leite	115 g		não tem			
	Ovo	36 g		não tem			
	Fruta	ver lista		ver lista			
	Óleo	2 ml		ou azeite			
<b>Almoço</b>	Carne	ver lista		ver lista			
	Hortaliça grupo I	ver lista		ver lista			
	Hortaliça grupo II	ver lista		ver lista			
	Toucinho fresco	39 g		não tem			
	Óleo	1 ml		ou azeite			
	Limonada ou suco de maracujá sem açúcar	1 copo					
<b>Merenda</b>	Creme de leite	115 g		não tem			
	Ovo	36 g		não tem			
	Fruta	ver lista		ver lista			
	Óleo	2 ml		ou azeite			
<b>Jantar</b>	Carne	ver lista		ver lista			
	Hortaliça grupo I	ver lista		ver lista			
	Hortaliça grupo II	ver lista		ver lista			
	Toucinho fresco	39 g		não tem			
	Óleo	1 ml		ou azeite			
	Limonada ou suco de maracujá sem açúcar	1 copo					

**\*Toucinho fresco pode ser substituído por Maionese industrializada**

**BEBIDAS PERMITIDAS: SUCO DE LIMÃO E MARACUJÁ DILUÍDOS, SUCO ARTIFICIAL EM PÓ SEM AÇÚCAR, CHÁS SEM AÇÚCAR E ÁGUA.**

## **LISTA DE ALIMENTOS PERMITIDOS - QUANTIDADES E SUBSTITUTOS**

### **FRUTAS**

TIPO	QUANT. (g)	TIPO	QUANT. (g)
Abacaxi	19	Mamão	13
Abacate	15	Manga	7
Ameixa fresca	10	Melancia	20
Caqui	6	Melão	17
Carambola	12	Mexerica	10
Figo maduro	7	Morango	12
Goiaba	6	Pêra	8
Kiwi	8	Pêssego	11
Maçã	7	Uva	7

### **CARNES**

TIPO	QUANT. (g)	ACRESCENTAR
Carne de Vaca	38	-----
Frango	33	6 ml de óleo
Carne de Porco	39	3 ml de óleo
Costela porco s/osso	38	-----
Sardinha enlatada, a óleo	29	-----
Salsicha	35	-----
Lingüiça mista	32	-----
Mortadela	29	-----
Peixe	35	4 ml de óleo
Presunto	38	-----
Sardinha fresca	26	4 ml de óleo
Hambúrguer industrializado	32	4 ml de óleo

### **HORTALIÇAS GRUPO I**

TIPO	QUANT. (g)	TIPO	QUANT. (g)
Abóbora	31	Couve manteiga	21
Abobrinha	39	Espinafre	33
Berinjela	35	Nabo	43
Brócolis	23	Quiabo	21
Cenoura	26	Repolho	33
Chuchu	29	Vagem	29
Couve-flor	27	Palmito conserva	48

<b><u>HORTALIÇAS GRUPO II</u></b>									
<b>TIPO</b>	<b>QUANT. (g)</b>		<b>TIPO</b>	<b>QUANT. (g)</b>					
Acelga	20		Azeitona verde	34					
Agrião	24		Rúcula	24					
Alface	35		Pepino	36					
Almeirão	25		Pimentão	18					
Chicória	23		Rabanete	25					
Escarola	25		Tomate	27					
<b><u>OPÇÃO DE DESJEJUM E/OU MERENDA COM POLENGUINHO OU PRESUNTO</u></b>									
	<b>ALIMENTOS</b>	<b>QUANTIDADE</b>	<b>SUBSTITUTOS</b>						
<b>Café da manhã ou Merenda</b>	Creme de leite	90 g	não tem						
	Polenguinho	46 g	não tem						
	Fruta	<b>ver lista</b>	ver lista						
	Óleo	2 ml	ou azeite						
<b><u>LISTA DE ALIMENTOS PERMITIDOS - QUANTIDADES E SUBSTITUTOS</u></b>									
<b><u>FRUTAS</u></b>									
<b>TIPO</b>	<b>QUANT. (g)</b>	<b>TIPO</b>	<b>QUANT. (g)</b>						
Abacaxi	18	Mamão	13						
Abacate	14	Manga	7						
Ameixa fresca	10	Melancia	19						
Caqui	5	Melão	17						
Carambola	12	Mexerica	9						
Figo maduro	7	Morango	12						
Goiaba	6	Pêra	8						
Kiwi	8	Pêssego	11						
Maçã	45	Uva	6						
<b><u>POLENGUINHO</u></b>									
<b>TIPO</b>	<b>QUANT. (g)</b>								
Presunto	39								

1. Todos os alimentos devem ser pesados crus, exceto o ovo.
2. Pode-se usar como temperos: alho, cebola (1 colher de chá), louro, cheiro-verde, hortelã, orégano, manjerição e outros (1 colher de chá).
3. Pode-se usar essência de baunilha ou de frutas no creme de leite.
4. Pode-se usar adoçantes artificiais **sem lactose e sem frutose**.
5. Pode-se dar chá de erva-doce, camomila, erva-cidreira, **sem açúcar**.
6. Para facilitar o preparo do toucinho, pese as quantidades necessárias para cada refeição e congele.
7. Com os alimentos que constam em cada refeição, pode-se preparar: sopas, frituras, saladas, cozidos ou assados.
8. **Não utilize alimentos que não estão na lista.**
9. Não prepare duas ou mais refeições e depois divida. Prepare cada uma separadamente.
10. Não use alimentos de uma lista como substitutos de outra.
11. Ofereça todas as refeições nos horários estabelecidos.
12. Caso a criança não aceite toda a refeição ou um de seus componentes, despreze-os, não ofereça em nenhum outro horário ou refeição.
13. Registre diariamente num caderno anotando:
  - Sempre o horário das refeições, alimentos oferecidos e sua aceitação,
  - Leitura da cetonúria
  - O número de crises convulsivas.
    - Os outros problemas de saúde quando houver

**Anexo 4 – Cálculo comparativo da dieta cetogênica clássica e modificada com estimativa na mudança do perfil de ácidos graxos**

Tipos de Dieta	Gord. Sat. (g)	Mono (g)	Polins. (g)	Colesterol (mg)	Omega3 (g)	Omega6 (g)	Relação w6 w3
<b>DIETA CLÁSSICA - grupo controle</b>							
A	69,97	36,68	14,3	606,1	1,49	12,82	
B	55,73	10,23	8,03	544,97	0,95	7,09	
C	73,25	32,59	15,69	594,62	1,69	14	
D	73,18	35,36	13,11	594,62	1,35	11,76	
<b>Média</b>	<b>68,0325</b>	<b>28,715</b>	<b>12,7825</b>	<b>585,0775</b>	<b>1,37</b>	<b>11,4175</b>	<b>8,333941606</b>
E	50,59	51,97	22,93	520,35	7,41	15,52	
F	51,04	52,5	21,57	520,35	6,77	14,8	
<b>Média</b>	<b>50,815</b>	<b>52,235</b>	<b>22,25</b>	<b>520,35</b>	<b>7,09</b>	<b>15,16</b>	<b>2,138222849</b>
<b>Redução ou Aumento pela</b>							
<b>modificação da Dieta</b>	<b>-25,31</b>	<b>81,91</b>	<b>74,07</b>	<b>-11,06</b>	<b>417,52</b>	<b>32,78</b>	<b>-74,34</b>

**LEGENDA – DIFERENTES COMBINAÇÕES**

A	Café da Manhã/Merenda: Óleo de soja ; Almoço e Jantar: Toucinho e Azeite de Oliva
B	Café da Manhã/Merenda: Óleo de soja ; Almoço e Jantar: Maionese Industrializada e Azeite de Oliva
C	Café da Manhã/Merenda: Óleo de soja ; Almoço e Jantar: Toucinho, Embutidos e Óleo de Soja
D	Café da Manhã/Merenda: Óleo de soja ; Almoço e Jantar: Toucinho, Embutidos e Azeite de Oliva
E	Café da Manhã/Merenda: Óleo de canola ; Almoço e Jantar: Base alimentícia rica em ácidos graxos mono e poli-insaturados e óleo de canola (sem embutidos)
F	Café da Manhã/Merenda: Óleo de canola ; Almoço e Jantar: Base alimentícia rica em ácidos graxos mono e poli-insaturados e Azeite de Oliva (sem embutidos)

**Anexo 5 – Recordatório Alimentar de 24h/Registro Alimentar**

Recordatório Alimentar de 24h/Registro Alimentar  
Formulário a ser aplicado nos momentos: T0, T1 e T2

NOME: \_\_\_\_\_

TEL: \_\_\_\_\_

ENTREVISTA: \_\_/\_\_/\_\_

DIA DA SEMANA: ( )dom ( )seg ( )ter ( )qua ( )qui ( )sex ( )sáb DIAS:

Horário e Local	Alimentos ou Preparações	Quantidade	Marca Comercial

Entrevistador: \_\_\_\_\_

## Anexo 6 – Declaração do Comitê de Ética em Pesquisa




### DECLARAÇÃO


Declaro, para os devidos fins, que o Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo está ciente e de acordo com o Projeto de Pesquisa intitulado: "Impacto da dieta cetogênica nas características oxidativas, físicas e lipídicas de lipoproteínas de crianças com epilepsia refratária", dos autor(es): Patrícia Azevedo de Lima, aluna de Mestrado da Faculdade de Saúde Pública da USP (FSP-USP) e Profa. Dra. Nágila Raquel Teixeira Damasceno, Pesquisadora Responsável do Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana aplicada com área de concentração na FSP-USP.


Este projeto tem por objetivo avaliar o impacto da dieta cetogênica clássica nas características oxidativas, físicas e lipídicas das lipoproteínas de crianças com epilepsia refratária. O estudo será uma coorte prospectiva com crianças entre 1 e 9 anos e 11 meses que serão avaliadas em três momentos: T0 - após indicação do tratamento e antes da introdução da dieta cetogênica; T1 - após 6 meses de tratamento com a dieta cetogênica e; T2 - após 12 meses de tratamento com a dieta cetogênica.

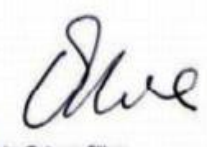
Este protocolo será submetido ao Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da USP e posteriormente à CAPPesq.

São Paulo, 4 de abril de 2012

  
Dra. Maria Joaquina Marques-Dias  
Instituto da Criança - Unidade de Neurologia  
Pediátrica - ICr

  
Profa. Dra. Sonia Regina T.S. Ramos  
Coordenadora do Corpo de  
Pareceristas  
Departamento de Pediatria FMUSP

  
Prof. Uziel Tannus  
Presidente - CPE  
Departamento de Pediatria  
FMUSP

  
Prof. Vicente Odone Filho  
Chefe do Departamento  
de Pediatria da FMUSP

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Faculdade de Saúde Pública  
Universidade de São Paulo

OF.COEP/184/12

18 de setembro de 2012.

Prezada pesquisadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, **analisou**, de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, o protocolo de pesquisa n.º **CAAE 00608012.1.0000.5421**, intitulado **"IMPACTO DA DIETA CETOGÊNICA NAS CARACTERÍSTICAS OXIDATIVAS, FÍSICAS E LIPÍDICAS DE LIPOPROTEÍNAS DE CRIANÇAS COM EPILEPSIA REFRATÁRIA"**, sob responsabilidade da pesquisadora **Patricia Azevedo de Lima**, considerando-o **APROVADO "AD REFERENDUM"**.

Cabe lembrar que, de acordo com a Res. CNS 196/96, são deveres do(a) pesquisador(a):  
**1)** Comunicar de imediato qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste Comitê de Ética em Pesquisa para dar continuidade à pesquisa; **2)** Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo COEP, no caso eventual auditoria; **3)** Comunicar formalmente a este Comitê por ocasião do encerramento da pesquisa; **4)** Elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **5)** Justificar perante o COEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

**Prof. Tit. Claudio Leone**

**Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - FSP/USP**

Ilm.ª Sr.ª

**Patricia Azevedo de Lima**