



**CURSO DE NUTRIÇÃO**

**HIGOR GABRIEL DEBASTIANI GUINDANI**

**DIETA CETOGÊNICA COMO ESTRATÉGIA ALTERNATIVA PARA O  
TRATAMENTO DA EPILEPSIA**

**Sinop/MT  
2025**

**CURSO DE NUTRIÇÃO**

**HIGOR GABRIEL DEBASTIANI GUINDANI**

**DIETA CETOGÊNICA COMO ESTRATÉGIA ALTERNATIVA PARA O  
TRATAMENTO DA EPILEPSIA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à Banca Avaliadora do Departamento de Nutrição, do Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE, como requisito para a obtenção do título bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Esp. Marcelo Suzin

**Sinop/MT  
2025**

**HIGOR GABRIEL DEBASTIANI GUINDANI**

**DIETA CETOGÊNICA COMO ESTRATÉGIA ALTERNATIVA PARA O  
TRATAMENTO DA EPILEPSIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Nutrição – do centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em:

---

**Prof. Esp. Marcelo Suzin**

Professor Orientador:

Departamento de Nutrição – UNIFASIPE

---

Professora (a) Avaliador (a):

Departamento de Nutrição – UNIFASIPE

---

Professor (a) Avaliador (a):

Departamento de Nutrição – UNIFASIPE

---

**Larissa Naiana Rauber**

Departamento de Nutrição – UNIFASIPE

Coordenadora do Curso de Nutrição

**Sinop/MT  
2025**

DEBASTIANI GUINDANI, Higor Gabriel. Dieta Cetogênica Como Estratégia Alternativa Para o Tratamento da Epilepsia. 2025. 40 folhas. Trabalho de conclusão de curso – Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE.

## **RESUMO**

O presente trabalho tem como objetivo analisar a aplicação da dieta cetogênica como estratégia terapêutica alternativa no tratamento da epilepsia refratária, condição neurológica que afeta aproximadamente 30% dos pacientes epiléticos que não respondem aos medicamentos convencionais. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, de natureza básica, abordagem dedutiva e caráter descritivo, desenvolvida a partir da análise de 29 obras publicadas entre 2011 e 2023, disponíveis em português, inglês e espanhol, obtidas nas bases SciELO, PubMed e livros especializados. Os resultados evidenciam que a dieta cetogênica atua por múltiplos mecanismos, incluindo a modulação de neurotransmissores, redução do estresse oxidativo, melhora do metabolismo energético cerebral e efeitos neuroprotetores. Conclui-se que, quando aplicada com acompanhamento multiprofissional e rigor técnico, essa abordagem nutricional se mostra eficaz na redução da frequência e intensidade das crises convulsivas, representando uma alternativa promissora no manejo da epilepsia refratária.

**PALAVRAS-CHAVE:** dieta cetogênica, epilepsia refratária, neuroproteção.

DEBASTIANI GUINDANI, Higor Gabriel. Ketogenic Diet as an Alternative Strategy for the Treatment of Epilepsy. 2025. 40 leaves. End of Course Work – Centro Educacional Fasipe – UNIFASIPE

### **ABSTRACT**

This Final Paper aims to analyze the application of the ketogenic diet as an alternative therapeutic strategy in the treatment of refractory epilepsy, a neurological condition that affects approximately 30% of epileptic patients who do not respond to conventional medications. This is a bibliographic research of basic nature, deductive approach and descriptive character, developed through the analysis of 29 works published between 2011 and 2023, in Portuguese, English, and Spanish, obtained from SciELO, PubMed, and specialized literature. The results show that the ketogenic diet acts through multiple mechanisms, including neurotransmitter modulation, reduction of oxidative stress, improvement of brain energy metabolism, and neuroprotective effects. It is concluded that, when applied with multidisciplinary support and technical rigor, this nutritional approach proves effective in reducing the frequency and intensity of seizures, representing a promising alternative in the management of refractory epilepsy.

**KEYWORDS:** ketogenic diet, refractory epilepsy, neuroprotection.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Classificação das crises epiléticas .....	18
<b>Figura 2:</b> Representação do eletroencefalograma .....	21
<b>Figura 3:</b> Possíveis mecanismos de ação da dieta cetogênica.....	24
<b>Figura 4:</b> Tabela com composição das dietas cetogênicas .....	28
<b>Figura 5:</b> Oxidação de lipídios e mecanismos neurobioquímicos dos corpos cetônicos .....	29
<b>Figura 6:</b> Produção de corpos cetônicos.....	30

## LISTA DE SIGLAS

- AcAc** – Acetoacetato
- ATP** – Adenosina Trifosfato
- BHB** – Beta-Hidroxibutirato
- DBIG** – Dieta de Baixo Índice Glicêmico
- DC** – Dieta Cetogênica
- DCC** – Dieta Cetogênica Clássica
- DMA** – Dieta de Atkins Modificada
- DTCM** – Dieta com Triglicerídeos de Cadeia Média
- EEG** – Eletroencefalograma
- FAE** – Fármaco Antiepiléptico
- GABA** – Ácido Gama-Aminobutírico
- HDAC** – Histona Desacetilase
- IL-1 $\beta$**  – Interleucina 1 Beta
- IL-6** – Interleucina 6
- IMC** – Índice de Massa Corporal
- KATP** – Canais de Potássio Sensíveis ao ATP
- LDL** – Lipoproteína de Baixa Densidade
- NADH/NAD<sup>+</sup>** – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Reduzido / Oxidado
- NLRP3** – Nod-Like Receptor Protein 3
- NMDA** – N-Metil-D-Aspartato
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- PET** – Tomografia por Emissão de Pósitrons
- RM** – Ressonância Magnética
- RNS** – Espécies Reativas de Nitrogênio
- ROS** – Espécies Reativas de Oxigênio
- SNC** – Sistema Nervoso Central
- SPECT** – Tomografia por Emissão de Fóton Único
- TCM** – Triglicerídeos de Cadeia Média
- TCL** – Triglicerídeos de Cadeia Longa
- TNF- $\alpha$**  – Fator de Necrose Tumoral Alfa
- VCT** – Valor Calórico Total

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Justificativa.....</b>	<b>11</b>
<b>1.2 Problematização.....</b>	<b>11</b>
<b>1.3 Objetivos.....</b>	<b>12</b>
1.3.1 Objetivo Geral .....	12
1.3.2 Objetivos Específicos .....	12
<b>1.4 Metodologia.....</b>	<b>12</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Macronutrientes.....</b>	<b>14</b>
2.1.1 Carboidratos .....	14
2.1.2 Proteínas .....	15
2.1.3 Lipídios.....	16
<b>2.2 Conceitos de Epilepsia e Epilepsia Refratária .....</b>	<b>16</b>
2.2.1 Classificação das crises epiléticas e tipos de epilepsia.....	17
2.2.2 Etiologias e fatores de risco para epilepsia.....	18
2.2.3 Fisiopatologia da epilepsia .....	19
2.2.4 Impacto e comorbidades sociais .....	20
2.2.5 Diagnóstico.....	20
2.2.6 Tratamento .....	21
<b>2.3 A Dieta Cetogênica e Seus Fundamentos.....</b>	<b>22</b>
<b>2.4 Eficácia da Dieta Cetogênica .....</b>	<b>23</b>
<b>2.5 Mecanismos Moleculares e Celulares da Ação da Dieta Cetogênica na Epilepsia .....</b>	<b>24</b>
<b>2.6 Alterações Metabólicas Induzidas pela Dieta Cetogênica.....</b>	<b>25</b>
<b>2.7 Tipos de Dieta Cetogênica.....</b>	<b>26</b>
2.7.1 Clássica.....	26
2.7.2 Com triglicerídeos de cadeia média (DTCM) .....	26
2.7.3 Atkins modificada (DMA).....	27
2.7.4 Dieta de baixo índice glicêmico .....	27
<b>2.8 Aceitação e Adesão à Dieta Cetogênica.....</b>	<b>28</b>

<b>2.9 Produção de Corpos Cetônicos e Efeitos Neuroprotetores .....</b>	<b>28</b>
2.9.1 Mecanismos de neuroproteção dos corpos cetônicos .....	29
2.9.2 Implicações na epilepsia refratária .....	30
<b>2.10 Influência na Regulação de Neurotransmissores (Glutamato e GABA) .....</b>	<b>32</b>
2.10.1 Modulação do glutamato (excitador).....	32
2.10.2 Aumento da síntese de gaba (inibitório).....	32
2.10.3 Efeito sinérgico na epilepsia refratária .....	32
<b>2.11 Dieta Cetogênica e Redução do Estresse Oxidativo – Menos ROS e Proteção Neuronal</b>	
<b>33</b>	
2.11.1 Mecanismos de redução do estresse oxidativo .....	33
2.11.2 Impacto na epilepsia refratária.....	34
2.12 Iterações no Metabolismo Energético – Como a Dieta Cetogênica Otimiza o Uso de Energia pelo Cérebro .....	34
2.12.1 Mecanismo bioquímico da otimização energética na cetose.....	35
2.12.2 Benefícios metabólicos no contexto neurológico.....	35
2.12.3 Aplicações na epilepsia refratária .....	35
<b>2.13 Sustentação da Dieta Cetogênica a Longo Prazo – Riscos, Monitoramento e Estratégias de Adesão.....</b>	<b>36</b>
2.13.1 Desafios e potenciais riscos da sustentação prolongada.....	36
2.13.2 Estratégias de monitoramento clínico e nutricional .....	36
2.13.3 Estratégias para otimizar a adesão à dieta cetogênica .....	37
<b>3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>38</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>40</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A epilepsia, conforme definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é caracterizada pela ocorrência de duas ou mais crises convulsivas sem causa aparente. Trata-se de uma condição neurológica crônica que afeta indivíduos de todas as idades e culturas, com registros históricos que remontam a mais de 4.000 a.C. Estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas no mundo convivam com a doença, o que a torna uma das enfermidades neurológicas mais prevalentes (OMS, 2005; OMS, 2019). Apesar dos avanços terapêuticos, o estigma social e a desinformação ainda comprometem o manejo adequado e a qualidade de vida dos pacientes.

Entre os casos diagnosticados, há uma parcela significativa de indivíduos, especialmente crianças e adolescentes, que não respondem adequadamente às medicações anticonvulsivantes. Nesses casos, a condição é denominada **epilepsia refratária**, caracterizada pela persistência das crises mesmo com o uso de dois ou mais fármacos em doses terapêuticas adequadas. Diante da ausência de resposta clínica satisfatória, terapias alternativas vêm sendo investigadas como complemento ao tratamento convencional.

Nesse contexto, a dieta cetogênica (DC) tem se destacado como uma abordagem nutricional promissora. Com alto teor de lipídios, moderada ingestão de proteínas e baixa oferta de carboidratos, essa dieta induz um estado metabólico conhecido como cetose, que parece estar associado à redução da frequência e intensidade das crises epiléticas em indivíduos refratários.

Dessa forma, compreender os mecanismos metabólicos e neurológicos envolvidos na eficácia da dieta cetogênica no controle da epilepsia refratária é essencial para fundamentar sua aplicabilidade clínica e ampliar as possibilidades terapêuticas disponíveis. A investigação sobre os efeitos da dieta sobre neurotransmissores, neuroproteção e alterações da microbiota intestinal poderá contribuir significativamente para o avanço do tratamento nutricional desta condição.

## 1.1 Justificativa

A escolha da dieta cetogênica como uma alternativa para o tratamento da epilepsia refratária se justifica pela necessidade de explorar novas abordagens terapêuticas que vão além dos medicamentos convencionais. A pesquisa tem relevância clínica, uma vez que a epilepsia afeta milhões de indivíduos em todo o mundo, e muitos não respondem adequadamente aos tratamentos disponíveis.

Além disso, a implementação de intervenções dietéticas pode oferecer uma solução viável e segura, principalmente em contextos em que os medicamentos não são eficazes. A dieta cetogênica não só possui uma base histórica de sucesso, mas também é respaldada por evidências científicas que demonstram sua eficácia na redução da frequência e gravidade das crises convulsivas (WIJNEN et al., 2017; MARTIN-MCGILL et al., 2017).

Ademais, o suporte multiprofissional e a educação contínua sobre a dieta cetogênica são fundamentais para garantir a adesão dos pacientes e otimizar os resultados terapêuticos. Assim, este estudo visa contribuir para o entendimento do papel da dieta cetogênica no manejo da epilepsia refratária, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

## 1.2 Problematização

A epilepsia refratária representa um desafio significativo para a área da saúde, especialmente em crianças e adolescentes que não respondem adequadamente aos medicamentos antiepilépticos convencionais. A dieta cetogênica surge como uma abordagem promissora, embora sua adesão e eficácia ainda demandem investigação aprofundada.

Embora os medicamentos antiepilépticos tenham avançado nas últimas décadas, muitos pacientes continuam apresentando crises frequentes, o que impacta negativamente em sua qualidade de vida. Estudos indicam que a farmacorresistência é uma condição comum, afetando significativamente o manejo da epilepsia (FREEMAN et al., 2007). Assim, a busca por tratamentos alternativos que possam oferecer controle da epilepsia é imperativa.

A dieta cetogênica, que remonta à década de 1920, foi inicialmente utilizada como um método de tratamento para epilepsia antes do advento dos modernos medicamentos antiepilépticos (CONKLIN, 1922). Apesar da sua eficácia comprovada em diversos estudos, a adesão a essa dieta pode ser desafiadora, especialmente em populações mais jovens que requerem suporte nutricional adequado. A falta de conhecimento e a estigmatização em torno da epilepsia também podem dificultar a implementação de estratégias eficazes para o manejo da condição.

Ademais, é essencial considerar os efeitos colaterais associados à dieta cetogênica, como hiperlipidemia e distúrbios gastrointestinais, que podem impactar a saúde geral dos pacientes (CAI et al., 2017). Além disso, é necessário investigar não apenas a eficácia da dieta cetogênica, mas também a sua aceitabilidade e o impacto a longo prazo na saúde e no bem-estar dos pacientes. Logo, qual é a aplicabilidade da dieta cetogênica para portadores de epilepsia refratária?

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Objetivo Geral**

Realizar uma revisão bibliográfica sobre os efeitos da dieta cetogênica em pacientes com epilepsia refratária.

#### **1.3.2 Objetivos Específicos**

- Examinar os macronutrientes envolvidos na dieta cetogênica e suas funções no organismo;
- Discutir os conceitos de epilepsia e epilepsia refratária, suas definições e implicações;
- Avaliar a eficácia da dieta cetogênica na redução da frequência e intensidade das crises convulsivas.
- Investigar as alterações metabólicas induzidas pela dieta cetogênica e seus mecanismos de ação;
- Analisar a adesão e aceitação da dieta cetogênica entre diferentes faixas etárias e contextos sociais.

### **1.4 Metodologia**

A presente pesquisa caracteriza-se como bibliográfica, de natureza básica, abordagem dedutiva e caráter descritivo. A natureza básica evidencia o compromisso com a ampliação de conhecimentos teóricos, sem a preocupação imediata com aplicações práticas, enquanto a abordagem dedutiva permite a análise de fenômenos específicos com base em fundamentos já consolidados. O caráter descritivo foi adotado com o intuito de observar, analisar e correlacionar os dados levantados sem interferência direta nos fatos estudados, proporcionando um retrato fiel da temática abordada.

Para tanto, foram utilizados dados secundários extraídos de livros acadêmicos, artigos científicos e documentos institucionais. A seleção do material considerou a relevância temática, atualidade e confiabilidade científica das publicações. No total, foram analisadas 29 obras publicadas entre os anos de 2011 e 2023, redigidas em português, inglês e espanhol, obtidas a partir de buscas sistemáticas nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (U.S. National Library of Medicine) e em bibliografia técnica especializada da área da Nutrição e das Ciências da Saúde.

A pesquisa foi realizada entre os meses de agosto de 2024 e junho de 2025. As etapas do estudo incluíram: formulação do problema, definição dos objetivos, levantamento bibliográfico, leitura e análise crítica do material selecionado, organização dos dados em categorias temáticas e elaboração do relatório final. A metodologia adotada possibilitou o aprofundamento teórico sobre a dieta cetogênica, favorecendo a compreensão de seus mecanismos de ação e seus impactos na prática clínica como terapia nutricional complementar no manejo da epilepsia refratária.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Macronutrientes**

Os macronutrientes são os nutrientes essenciais que fornecem energia e sustentam as funções fisiológicas do organismo. Eles são categorizados em três grupos principais: carboidratos, proteínas e lipídios. Cada um deles desempenha funções específicas e são necessários em quantidades consideráveis para a manutenção da saúde, crescimento e desenvolvimento.

#### **2.1.1 Carboidratos**

Inicialmente, os carboidratos são a principal fonte de energia do corpo humano, contribuindo com aproximadamente 45-65% do total de calorias diárias recomendadas e são classificados em dois tipos principais: carboidratos simples e carboidratos complexos. Os simples, como glicose e frutose, são rapidamente absorvidos e utilizados pelo organismo, resultando em aumentos súbitos nos níveis de glicemia no sangue. Por outro lado, os complexos, como amido, são digeridos mais lentamente, proporcionando uma liberação gradual de energia, o que é benéfico para a manutenção de níveis estáveis de glicose e insulinemia (WHELAN, 2010).

Por outro lado, as fibras representam um tipo de carboidrato não digerível e podem ser divididas em fibras solúveis e insolúveis. As fibras solúveis, encontradas em alimentos como aveia, maçãs e legumes, ajudam a reduzir os níveis de colesterol e controlar a glicemia. As fibras insolúveis, presentes em grãos integrais, vegetais e frutas, aumentam o volume das fezes e promovem a motilidade intestinal (ANDERSON et al., 2009). Estudos sugerem que uma dieta rica em fibras está associada à redução do risco de doenças crônicas, incluindo diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares (SLAVIN, 2005).

Além disso, a escolha de carboidratos integrais sobre refinados tem implicações significativas para a saúde. Carboidratos integrais contêm mais nutrientes e fibras, resultando em uma saciedade mais prolongada e na diminuição do apetite, o que pode ser benéfico para o controle do peso (KLEIN et al., 2015). Por fim, a ingestão de carboidratos deve ser ajustada com base nas necessidades energéticas individuais, considerando fatores como nível de atividade física e estado de saúde.

### 2.1.2 Proteínas

As proteínas são macronutrientes essenciais formados por aminoácidos, dos quais vinte são utilizados na síntese proteica no organismo humano. Dentre esses, nove são considerados essenciais, pois não podem ser produzidos pelo corpo e, portanto, devem ser obtidos por meio da alimentação (KIDDER; MALCOLM, 2018). As proteínas exercem funções fundamentais, como a construção e reparação de tecidos, a produção de enzimas e hormônios, além da regulação de processos metabólicos.

A ingestão adequada de proteínas é crucial para a manutenção da saúde, especialmente em grupos vulneráveis, como crianças, idosos e atletas. As recomendações variam conforme idade, sexo e nível de atividade física, sendo que a Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere uma ingestão média de 0,8 g/kg de peso corporal para adultos saudáveis (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007). Para atletas e indivíduos submetidos a treinamentos de resistência, as necessidades podem ser mais elevadas, variando entre 1,2 e 2,0 g/kg (JAGER et al., 2017).

O efeito saciante das proteínas também é digno de nota. Seu consumo está associado a uma maior sensação de plenitude em comparação com carboidratos e lipídios, o que pode auxiliar na regulação do apetite e na ingestão calórica total (VAN LOON et al., 2006). Além disso, a termogênese induzida pela dieta, que se refere à quantidade de energia gasta durante a digestão e metabolismo de nutrientes é maior para proteínas, contribuindo para um gasto energético total mais elevado (PHILLIPS, 2012).

Além disso, os alimentos proteicos podem ser classificados em fontes de alta ou baixa qualidade. As fontes de alta qualidade, como carnes, ovos e laticínios, fornecem todos os aminoácidos essenciais em proporções adequadas às necessidades humanas. Já as fontes de baixa qualidade, como leguminosas e grãos, podem apresentar deficiência em um ou mais desses aminoácidos. No entanto, a combinação de diferentes fontes vegetais pode suprir essa limitação, assegurando uma ingestão adequada de todos os aminoácidos necessários à síntese proteica (HOLSCHER, 2017).

### 2.1.3 Lipídios

Os lipídios constituem a forma mais concentrada de energia na dieta, fornecendo aproximadamente 9 calorias por grama. Desempenham funções essenciais no organismo, como a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), proteção de órgãos vitais e regulação da temperatura corporal por meio do isolamento térmico. Podem ser classificados em saturados, insaturados e trans. As gorduras saturadas, predominantes em alimentos de origem animal e em produtos industrializados, devem ser consumidas com moderação, uma vez que seu excesso está associado ao aumento do risco de doenças cardiovasculares e dislipidemias (SACKS et al., 2006).

As gorduras insaturadas, especialmente as mono e poli-insaturadas, exercem efeitos positivos sobre a saúde do sistema cardiovascular. Entre elas, destacam-se os ácidos graxos ômega-3, encontrados em peixes gordurosos como o salmão e em fontes vegetais como a linhaça e a chia. Esses ácidos graxos apresentam propriedades anti-inflamatórias e cardioprotetoras, contribuindo para a redução do risco de eventos cardiovasculares (BROMFIELD et al., 2019). Em consonância com essas evidências, a *American Heart Association* recomenda a ingestão regular de alimentos ricos em ômega-3 como estratégia para a promoção da saúde do coração (SACKS et al., 2006).

Os lipídios também desempenham um papel crucial na saciedade e na palatabilidade dos alimentos. Dietas que incluem quantidades adequadas de gordura podem aumentar a sensação de plenitude, influenciando a ingestão calórica total e ajudando na regulação do peso corporal (FARAH et al., 2020). Além disso, a presença de gordura em alimentos contribui para seu sabor e textura, o que pode aumentar a adesão a uma dieta saudável (RAVN et al., 2020).

Nesse contexto, a qualidade das gorduras ingeridas torna-se um fator crucial. A substituição de gorduras saturadas por insaturadas está associada à redução do risco de doenças cardiovasculares (NHLBI, 2018). Em contrapartida, as gorduras trans, comumente presentes em alimentos ultraprocessados, devem ser evitadas devido aos seus efeitos deletérios, como o aumento do colesterol LDL e a redução do HDL, elevando o risco de eventos cardíacos (MOZAFFARIAN et al., 2006).

## 2.2 Conceitos de Epilepsia e Epilepsia Refratária

A epilepsia é uma desordem cerebral crônica caracterizada pela predisposição do sistema nervoso central (SNC) a gerar crises epiléticas espontâneas e recorrentes, resultantes de um desequilíbrio entre a excitabilidade e a inibição neuronal. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a epilepsia é diagnosticada pela ocorrência de pelo menos duas crises

não provocadas em um intervalo superior a 24 horas, sem causa aparente identificável. Essa condição afeta cerca de 50 milhões de pessoas no mundo, configurando-se como uma das doenças neurológicas mais prevalentes, especialmente em países de baixa e média renda, onde concentram-se quase 80% dos casos globais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

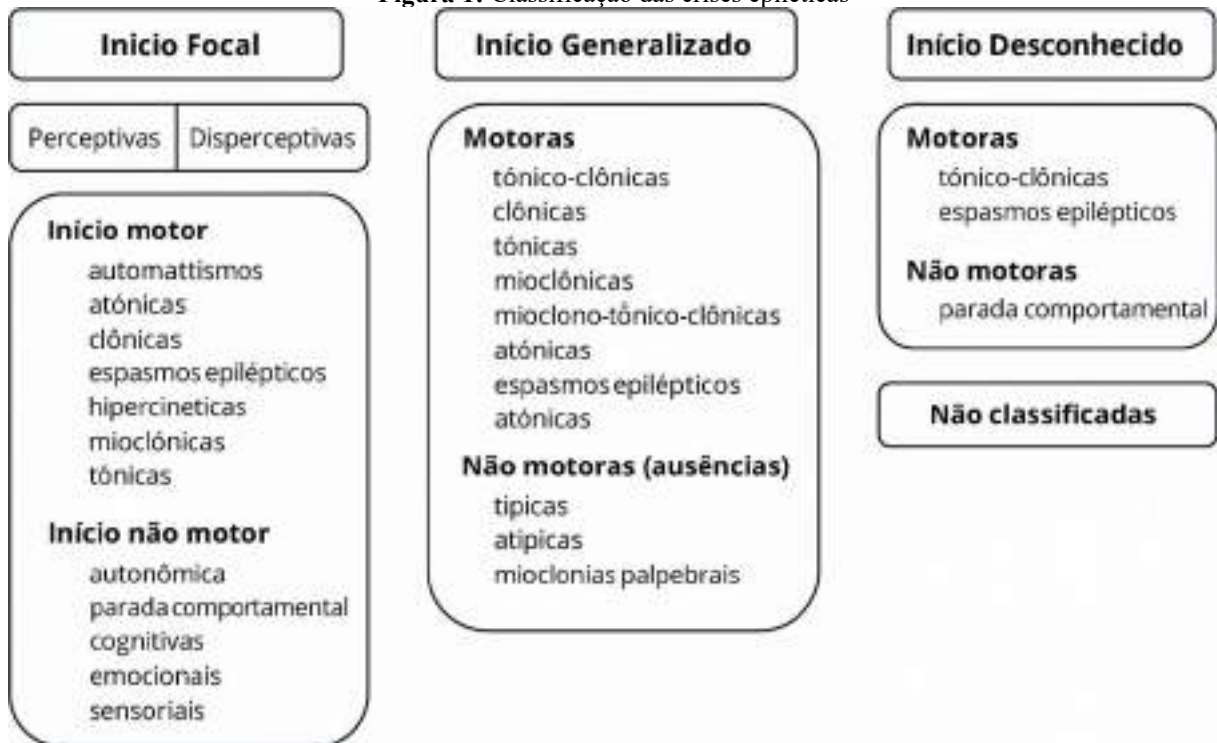
As implicações sociais, médicas e econômicas da epilepsia são significativas, pois ela frequentemente é acompanhada por um estigma cultural e social que impacta negativamente a qualidade de vida dos indivíduos diagnosticados. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são essenciais para a minimização de crises e das comorbidades associadas, como distúrbios cognitivos, alterações emocionais e limitações funcionais, que são exacerbadas pela incerteza e pela recorrência das crises (KANNER, 2016).

A epilepsia refratária, por sua vez, é diagnosticada em pacientes que não conseguem controlar suas crises adequadamente com medicamentos antiepilépticos convencionais. Esta condição é prevalente, com cerca de 30% dos pacientes apresentando resistência ao tratamento (FREEMAN et al., 2007). A identificação de abordagens alternativas, como a dieta cetogênica, é, portanto, de extrema importância, visto que muitos indivíduos continuam a sofrer consequências devastadoras devido à falta de controle das crises.

### 2.2.1 Classificação das crises epiléticas e tipos de epilepsia

Ressalta-se que as crises epiléticas, classificadas pela *International League Against Epilepsy* (ILAE), dividem-se em crises focais, generalizadas e de etiologia desconhecida, cada uma caracterizada por padrões específicos de atividade neuronal. As crises focais, antes denominadas crises parciais, têm origem em áreas delimitadas de um hemisfério cerebral e podem ser simples (sem alteração da consciência) ou complexas (com alteração da consciência). Essas crises focais podem evoluir para crises generalizadas secundárias, afetando ambos os hemisférios e resultando em manifestações motoras ou não motoras, como alterações sensoriais, visuais ou cognitivas (FISHER et al., 2017).

**Figura 1:** Classificação das crises epiléticas



**Fonte:** Adaptado de Fisher et al. (2017).

As crises generalizadas envolvem ambos os hemisférios desde o início e frequentemente se apresentam com perda de consciência e alterações motoras, como movimentos clônicos, tônicos ou mioclônicos. Essa classificação é fundamental para orientar o manejo clínico, pois tipos distintos de crise demandam abordagens terapêuticas específicas (SHORVON, 2011). A epilepsia de etiologia desconhecida é, por definição, aquela em que não se identificam causas evidentes após investigação clínica e neurológica completa.

### 2.2.2 Etiologias e fatores de risco para epilepsia

A etiologia da epilepsia é complexa e pode ser multifatorial, abrangendo causas genéticas, estruturais, metabólicas, infecciosas, imunológicas e idiopáticas. A epilepsia genética, geralmente resultante de mutações que afetam canais iônicos, receptores de neurotransmissores e proteínas estruturais, é uma das etiologias predominantes e tem implicações para tratamentos personalizados (STEINLEIN, 2004). Alterações estruturais, como malformações corticais, lesões traumáticas ou tumores cerebrais, também contribuem para a instalação de crises epiléticas, evidenciando a importância do diagnóstico de imagem e da ressonância magnética na identificação de lesões estruturais como causa de epilepsia (BERG et al., 2010).

Condições metabólicas, como doenças do ciclo da ureia e a fenilcetonúria, interferem na homeostase cerebral e, em alguns casos, apresentam crises epiléticas como uma manifestação principal, especialmente em idades mais jovens (PEARSON et al., 2014). Infecções, incluindo meningite e encefalite, estão associadas ao desenvolvimento de epilepsia por alterarem a integridade neuronal e promoverem inflamação crônica. A epilepsia de etiologia imunológica é mais recente e envolve reações autoimunes, como encefalite límbica, onde autoanticorpos atacam receptores e canais neuronais, causando crises persistentes (BIEN et al., 2012). Por fim, quando nenhuma etiologia é identificada, o caso é considerado idiopático, exigindo monitoramento contínuo e, muitas vezes, abordagens empíricas de tratamento.

### 2.2.3 Fisiopatologia da epilepsia

O desenvolvimento da epilepsia envolve um desequilíbrio fisiopatológico entre os sistemas excitatório e inibitório no cérebro, com a predominância de mecanismos de hiperexcitabilidade neuronal que resultam em descargas anormais e sincronizadas dos neurônios corticais. Esse fenômeno patológico está associado a alterações no funcionamento dos canais iônicos e sinápticos, nos quais o glutamato, neurotransmissor excitatório, tem papel preponderante, promovendo atividade excessiva nos circuitos neuronais (PITKÄNEN et al., 2015).

A deficiência de GABA (ácido gama-aminobutírico), principal neurotransmissor inibitório, agrava a suscetibilidade do cérebro à hiperexcitabilidade e está frequentemente presente em casos de epilepsia refratária, dificultando o controle das crises (STAFSTROM & CARMANT, 2015). Estudos indicam que mutações genéticas, lesões estruturais ou disfunções metabólicas podem alterar a expressão de receptores GABAérgicos e glutamatérgicos, contribuindo para o desenvolvimento de redes neurais disfuncionais, que se tornam propensas à ativação espontânea e coordenada, gerando as crises epiléticas (WALKER & KULLMANN, 2012).

Além disso, a fisiopatologia da epilepsia inclui a ocorrência de neuroinflamação, um processo inflamatório no sistema nervoso central que eleva a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , que potencializam a excitabilidade neuronal e perpetuam o ciclo das crises epiléticas (VEZZANI et al., 2011). Essas citocinas têm papel significativo na epileptogênese, ou seja, no desenvolvimento gradual de redes neuronais que sustentam crises epiléticas crônicas.

#### 2.2.4 Impacto e comorbidades sociais

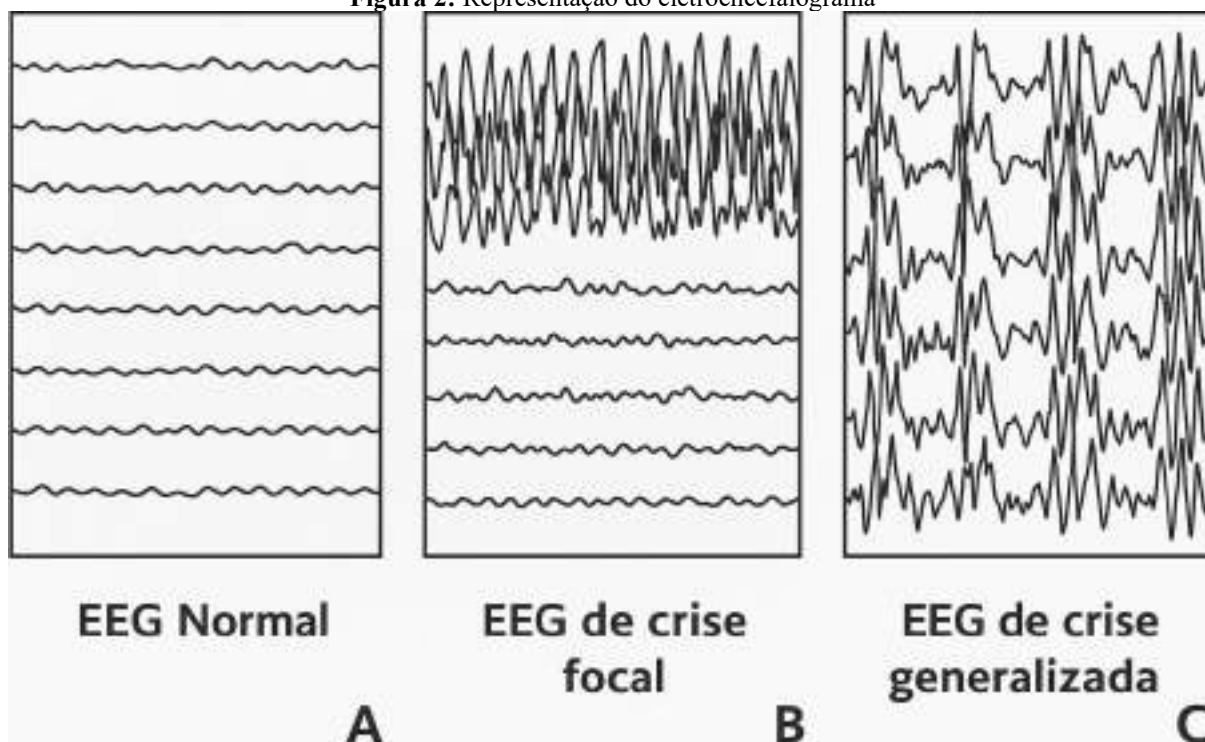
A epilepsia frequentemente coexiste com comorbidades físicas e psicossociais que contribuem para a redução na qualidade de vida dos pacientes, incluindo ansiedade, depressão, prejuízo cognitivo e déficit de aprendizado. Essas complicações são exacerbadas por fatores como estigmatização e exclusão social, fatores que muitas vezes limitam o potencial de reabilitação dos indivíduos. A prevalência de comorbidades psiquiátricas na epilepsia é estimada em até 50%, um índice que ilustra a relação entre a hiperexcitabilidade neuronal e o desenvolvimento de transtornos do humor e disfunções cognitivas (KANNER, 2016).

A epilepsia refratária, caracterizada pela resistência aos medicamentos antiepilépticos, afeta cerca de 30% dos pacientes, configurando-se como um desafio significativo para o manejo clínico e ressaltando a importância de alternativas terapêuticas, como a dieta cetogênica. Esses pacientes refratários frequentemente apresentam comorbidades mais intensas, com maior incidência de distúrbios de aprendizado, alterações comportamentais e dificuldades de integração social, o que agrava ainda mais o prognóstico e a carga emocional e social da condição (SANDER & SHORVON, 1996).

#### 2.2.5 Diagnóstico

O diagnóstico da epilepsia é um processo complexo e multifatorial que exige uma abordagem cuidadosa e sistemática para identificar a presença de crises epilépticas e estabelecer sua etiologia. Esse processo envolve a análise do histórico clínico do paciente, uma vez que a descrição detalhada das crises, fornecida pelo paciente ou por observadores, é fundamental para diferenciar entre epilepsia e outros eventos neurológicos não epilépticos, como síncope ou distúrbios psicogênicos (SHORVON, 2011). Além do histórico clínico, o exame físico e neurológico é realizado para descartar sinais de lesões ou malformações que possam estar relacionadas à condição epiléptica (ENGEL, 2013).

A eletroencefalografia (EEG) é uma das ferramentas primordiais no diagnóstico da epilepsia, sendo utilizada para registrar a atividade elétrica do cérebro e identificar padrões específicos de descarga elétrica anormal, como espículas ou ondas agudas, que são indicativos de uma predisposição para crises epilépticas. A presença de alterações epileptiformes no EEG é um critério que auxilia no diagnóstico e na classificação das crises, embora a ausência de anormalidades no EEG não exclua a epilepsia, pois alguns pacientes podem apresentar resultados normais entre as crises (FISHER et al., 2017).

**Figura 2:** Representação do eletroencefalograma

Resultado de um exame de eletroencefalograma (EEG) com resultado normal (A), de crise focal (B) e de crise generalizada (C).

**Fonte:** Adaptado de Lima; Negreiros, 2021.

Além do EEG, exames de imagem, como a ressonância magnética (RM), são recomendados especialmente em casos de epilepsia de início focal ou em pacientes com suspeita de lesão estrutural. A RM permite a identificação de anomalias estruturais, como displasias corticais, tumores e áreas de esclerose hipocampal, que podem estar associadas ao surgimento das crises epiléticas (Berg et al., 2010). Em casos específicos, exames adicionais, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia por emissão de fóton único (SPECT), podem ser utilizados para investigar a atividade metabólica cerebral e localizar zonas epileptogênicas em pacientes candidatos à cirurgia (DUNCAN, 2010).

### 2.2.6 Tratamento

No que tange ao tratamento, este visa primordialmente o controle das crises e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. A abordagem inicial para a maioria dos pacientes envolve a prescrição de medicamentos antiepiléticos (FAEs), que atuam modulando a excitabilidade neuronal por meio da regulação dos canais iônicos e dos receptores sinápticos. A escolha do FAE depende do tipo de crise, da idade, do perfil de efeitos colaterais e das condições de saúde do paciente. Entre os medicamentos de primeira linha, destacam-se a

carbamazepina, a lamotrigina e o ácido valproico, frequentemente indicados para crises focais e generalizadas (FRENCH & BRODIE, 2006).

Embora os FAEs sejam eficazes para a maioria dos pacientes, aproximadamente 30% dos casos apresentam resistência ao tratamento medicamentoso, caracterizando-se como epilepsia refratária. Nesses casos, torna-se necessário o uso de terapias alternativas ou complementares. A estimulação do nervo vago, que envolve o implante de um dispositivo de estimulação elétrica para modulação da atividade cerebral, é uma opção indicada para pacientes refratários que não são candidatos à cirurgia (BEN-MENACHEM, 2002).

Além disso, em pacientes com crises focais intratáveis, a cirurgia de ressecção pode ser considerada uma opção terapêutica curativa. A cirurgia é realizada com o objetivo de remover ou desconectar a zona epileptogênica, reduzindo ou eliminando as crises. Exames pré-operatórios rigorosos são essenciais para localizar com precisão a área epileptogênica e avaliar os riscos cirúrgicos, especialmente em áreas eloquentes do cérebro, que afetam funções motoras, sensoriais e cognitivas (ENGEL et al., 2003).

A dieta cetogênica (DC) é uma alternativa dietética eficaz, especialmente em pacientes pediátricos com epilepsia refratária. Essa dieta, rica em gorduras e restrita em carboidratos, induz a produção de corpos cetônicos, os quais possuem propriedades anticonvulsivantes, sendo uma opção valiosa para pacientes que não respondem aos FAEs (KOSSOFF et al., 2009). A DC tem sido amplamente estudada e apresenta uma taxa de redução significativa na frequência de crises, embora a adesão à dieta possa ser desafiadora devido à sua natureza restritiva.

### **2.3 A Dieta Cetogênica e Seus Fundamentos**

Inicialmente, a dieta cetogênica, introduzida como um tratamento para epilepsia na década de 1920, é caracterizada por uma alta ingestão de lipídios, ingestão moderada de proteínas e baixo consumo de carboidratos (WANG et al., 2011). Esta composição nutricional leva a um estado de cetose, no qual o corpo utiliza corpos cetônicos como principal fonte de energia em vez da glicose.

No início do século XX, observações científicas revelaram o efeito positivo do jejum no controle da epilepsia. Pioneiros como os médicos franceses Guelpa e Marie, e posteriormente Dr. Geyelin nos Estados Unidos, notaram que o jejum reduzia a intensidade das crises epilépticas e promovia melhora cognitiva. A dieta cetogênica (DC) foi introduzida como uma alternativa sustentável ao jejum em 1921 pelo Dr. Russell Wilder, da Clínica Mayo, seguida por adaptações como a inclusão de triglicerídeos de cadeia média nos anos 1970 (FREEMAN; KOSSOFF; HARTMAN, 2007). A DC, amplamente utilizada até a descoberta de

medicamentos antiepiléticos, voltou a ser explorada em 1993 com o caso de Charlie, cujo sucesso terapêutico levou à criação da Charlie Foundation. No Brasil, o primeiro programa de DC foi estabelecido em 1984 no Hospital das Clínicas de São Paulo, expandindo o uso da dieta como tratamento para epilepsia refratária (PROCÓPIO; FILHO, 2017). Atualmente, a DC é amplamente aceita e apresenta variantes, como a dieta de Atkins modificada, sendo adotada em mais de 45 países para o tratamento da epilepsia e outras condições (KOSSOFF et al., 2009).

Estudos demonstram que a dieta cetogênica não só é eficaz na redução das crises convulsivas, mas também é capaz de alterar o curso natural da epilepsia. Wang e Lin (2011) ressaltam que a eficácia da dieta cetogênica pode ser equiparada à dos medicamentos antiepiléticos de primeira linha, o que a posiciona como uma alternativa viável, especialmente para aqueles que não respondem a tratamentos convencionais.

#### **2.4 Eficácia da Dieta Cetogênica**

Ressalta-se que diversas pesquisas têm investigado a eficácia da dieta cetogênica no controle das crises epiléticas. Um estudo randomizado envolvendo 48 crianças demonstrou que 60% dos participantes apresentaram uma redução significativa na frequência das crises após 6 meses de adesão à dieta (MARTIN-MCGILL et al., 2017). Esses resultados são promissores e ressaltam a necessidade de considerar a dieta cetogênica como uma opção de tratamento para epilepsia refratária.

Além disso, outro estudo conduzido por Freeman et al. (2007) analisou a eficácia da dieta cetogênica em adultos e crianças com epilepsia refratária, observando que aproximadamente 38% dos pacientes experimentaram uma redução de pelo menos 50% nas crises convulsivas. Os pesquisadores notaram que, embora a adesão à dieta pudesse ser desafiadora, os benefícios em termos de controle das crises justificavam o esforço.

**Figura 3:** Possíveis mecanismos de ação da dieta cetogênica



**Fonte:** Adaptado de Neves (2019).

Deste modo, ainda não estão completamente esclarecidos, porém a eficácia da dieta cetogênica pode ser atribuída a diversos mecanismos, incluindo alterações na neurotransmissão e efeitos anti-inflamatórios. Estudos sugerem que a dieta aumenta a disponibilidade de GABA (ácido gama-aminobutírico), um neurotransmissor inibitório que pode ajudar a estabilizar a atividade elétrica no cérebro (SHELDON et al., 2010). Essas mudanças bioquímicas são essenciais para compreender como a dieta cetogênica pode modular a atividade epiléptica.

## 2.5 Mecanismos Moleculares e Celulares da Ação da Dieta Cetogênica na Epilepsia

A compreensão dos mecanismos moleculares e celulares envolvidos na ação da dieta cetogênica (DC) tem se expandido significativamente nas últimas décadas, elucidando como essa intervenção nutricional promove efeitos antiepilépticos e neuroprotetores. A principal hipótese está centrada na produção de corpos cetônicos – principalmente ácido 3-hidroxiisovalerato ( $\beta$ -OHB) e acetoacetato – como fontes alternativas de energia para o cérebro, em substituição à glicose, que é escassa em dietas com restrição de carboidratos (NEAL et al., 2008).

Esses corpos cetônicos atravessam a barreira hematoencefálica e são metabolizados pelas mitocôndrias dos neurônios, aumentando a eficiência na produção de ATP. Esse processo

reduz a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), diminuindo o estresse oxidativo e protegendo as células neuronais contra danos estruturais (WEBBER et al., 2023). Além disso, a oxidação do  $\beta$ -OHB eleva a razão NADH/NAD<sup>+</sup>, impactando a sinalização redox e inibindo vias apoptóticas.

Outro mecanismo relevante está relacionado à modulação de canais iônicos sensíveis ao ATP (KATP). Em situação de baixa disponibilidade de glicose e maior presença de corpos cetônicos, esses canais são ativados, provocando a hiperpolarização da membrana neuronal e a consequente redução da excitabilidade elétrica, o que impede a propagação de descargas epileptiformes (RHO; STAFSTROM, 2012).

Estudos também indicam que os corpos cetônicos inibem a enzima histona desacetilase (HDAC), gerando alterações epigenéticas na expressão gênica neuronal. Essa inibição potencializa a expressão de genes ligados à proteção celular e à plasticidade sináptica, contribuindo para um ambiente cerebral mais estável e menos propenso às crises (WEBBER et al., 2023).

Além disso, a DC modula o sistema inflamatório ao inibir o inflamassoma NLRP3, uma estrutura intracelular que regula a ativação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Essa ação reduz a neuroinflamação crônica, reconhecida como um fator agravante na epileptogênese (DHANAPAL et al., 2021).

Portanto, os efeitos terapêuticos da dieta cetogênica vão além da simples geração de corpos cetônicos. Eles incluem mudanças metabólicas, epigenéticas e neuroimunológicas que, de maneira integrada, reduzem a excitabilidade neuronal, protegem contra danos oxidativos e modulam processos inflamatórios associados à epilepsia refratária.

## **2.6 Alterações Metabólicas Induzidas pela Dieta Cetogênica**

A adesão à dieta cetogênica induz várias alterações metabólicas que podem contribuir para seu efeito antiepiléptico. A principal característica dessa dieta é a produção de corpos cetônicos, como o  $\beta$ -hidroxibutirato e o acetoacetato, que servem como fontes alternativas de energia para o cérebro (KLEPPE et al., 2016). Essa mudança no metabolismo energético pode ser crucial, especialmente em situações de resistência à insulina ou disfunção do metabolismo da glicose.

Além disso, a dieta cetogênica influencia a expressão gênica relacionada ao metabolismo lipídico e à sinalização celular. Pesquisas indicam que a cetose pode promover a autofagia, um processo celular que remove componentes danificados e pode proteger neurônios

contra lesões (MURRAY et al., 2018). Esse efeito neuroprotetor é particularmente relevante em epilepsias refratárias, onde a proteção contra a morte celular é crucial.

As adaptações metabólicas também estão ligadas à regulação da inflamação no sistema nervoso central. A dieta cetogênica tem mostrado potencial para reduzir marcadores inflamatórios, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que estão associados à exacerbação das crises epiléticas (DHAWAN et al., 2021). Dessa forma, o efeito anti-inflamatório da dieta pode ser um dos mecanismos pelos quais ela exerce seu impacto positivo na frequência e intensidade das crises.

## 2.7 Tipos de Dieta Cetogênica

Além da dieta cetogênica clássica (DCC), outras variações foram desenvolvidas com o intuito de tornar o tratamento mais viável, principalmente em relação à adesão, palatabilidade e redução de efeitos colaterais. Entre essas alternativas destacam-se a dieta com triglicerídeos de cadeia média (DTCM), a dieta de Atkins modificada (DMA) e a dieta de baixo índice glicêmico (DBIG). Todas compartilham a proposta de manter a restrição de carboidratos e o alto teor lipídico, promovendo a produção de corpos cetônicos, mas apresentam diferenças relevantes em composição e aplicabilidade clínica (SOUZA; ARAÚJO; MARQUES, 2019).

### 2.7.1 Clássica

A DCC é a modalidade tradicionalmente mais utilizada no manejo da epilepsia refratária, sobretudo em crianças pequenas, lactentes e em casos de encefalopatias epiléticas. Sua composição é extremamente lipídica, com cerca de 90% das calorias provenientes de gorduras, principalmente triglicerídeos de cadeia longa (TCL), e a proporção entre gordura e a soma de proteínas e carboidratos costuma variar entre 3:1 e 4:1. Essa proporção pode ser ajustada conforme a resposta clínica do paciente e o nível de cetose alcançado. Todos os alimentos devem ser pesados e a dieta é individualizada segundo as necessidades calóricas, que, em geral, variam entre 80% e 90% das recomendações para a idade. A prática requer suplementação vitamínico-mineral obrigatória (SOUZA; ARAÚJO; MARQUES, 2019).

### 2.7.2 Com triglicerídeos de cadeia média (DTCM)

A DTCM, proposta desde 1971, utiliza óleos enriquecidos com triglicerídeos de cadeia média (TCM), os quais são rapidamente absorvidos, metabolizados pelo fígado sem necessidade de carnitina e com maior potencial cetogênico. Isso permite que uma menor quantidade de gordura seja suficiente para alcançar níveis terapêuticos de cetose, o que

possibilita o aumento da ingestão de proteínas e carboidratos. Originalmente, a dieta propunha 60% do VCT proveniente de TCM, mas devido à ocorrência frequente de efeitos gastrointestinais adversos, como diarreia e vômitos, passou-se a adotar versões modificadas, com 30% de TCM e 30% de TCL. A suplementação vitamínico-mineral continua sendo necessária, e a introdução dos TCMs deve ser gradual para minimizar desconfortos (SOUZA; ARAÚJO; MARQUES, 2019).

### 2.7.3 Atkins modificada (DMA)

Desenvolvida no Hospital Johns Hopkins, a DMA representa uma alternativa mais flexível, permitindo consumo livre de proteínas e gorduras, enquanto mantém a restrição de carboidratos. A proporção geral de macronutrientes se aproxima de 1:1, com cerca de 60% do VCT proveniente de gorduras. Essa versão é melhor aceita por adolescentes, adultos e indivíduos com transtornos comportamentais, pois dispensa a pesagem rigorosa dos alimentos e oferece maior variedade alimentar. A introdução é mais simples e a adesão, geralmente, mais alta. Apesar da flexibilidade, é necessário acompanhamento nutricional e suplementação de micronutrientes (SILVA, 2023).

### 2.7.4 Dieta de baixo índice glicêmico

A DBIG surgiu com o propósito de manter níveis glicêmicos estáveis e baixos, permitindo a ingestão de 40 a 60 g/dia de carboidratos com índice glicêmico  $\leq 50$ . Esses alimentos devem ser preferencialmente combinados com fontes de gordura e proteína para potencializar o efeito hipoglicemiante. A dieta representa cerca de 10% do VCT em carboidratos e 60% em gorduras, sendo mais prática para o contexto familiar, com utilização de porções caseiras e alimentos comumente disponíveis. Ainda assim, exige suplementação vitamínico-mineral e pode, eventualmente, ser substituída pela DCC caso não haja controle satisfatório das crises (SAMPAIO, 2022).

**Figura 4:** Tabela com composição das dietas cetogênicas

Tipo de dieta	% Valor calórico total				Relação cetogênica
	Gordura	TCM	Proteína	Carboidrato	
Clássica 4:1	90	-	10		4:1
Clássica 3:1	87	-	13		3:1
DTCM clássica	11	60	10	19	1,2:1
DTCM modificada	41	30	10	19	1,2:1
DAM	60-70	-	20-30	6	1:1
DBIG	60	-	15-20	Alimentos IG < 50	

Fonte: Adaptado de SOUZA et al. (2019).

## 2.8 Aceitação e Adesão à Dieta Cetogênica

Cumpra-se destacar que a adesão à dieta cetogênica pode ser um desafio significativo, especialmente entre crianças e adolescentes. A modificação dos hábitos alimentares, que envolve a restrição de carboidratos e o aumento do consumo de gorduras, pode ser difícil para muitos pacientes e suas famílias. A educação nutricional e o suporte psicológico são cruciais para facilitar essa transição (D'AGOSTINO et al., 2013).

Neste sentido, um estudo realizado por D'Agostino et al. (2013) observou que o suporte multidisciplinar, incluindo nutricionistas, médicos e psicólogos, é fundamental para aumentar a adesão dos pacientes à dieta cetogênica. Os pesquisadores relataram que, quando as famílias são bem-informadas sobre os benefícios da dieta e recebem orientação contínua, as taxas de adesão aumentam significativamente.

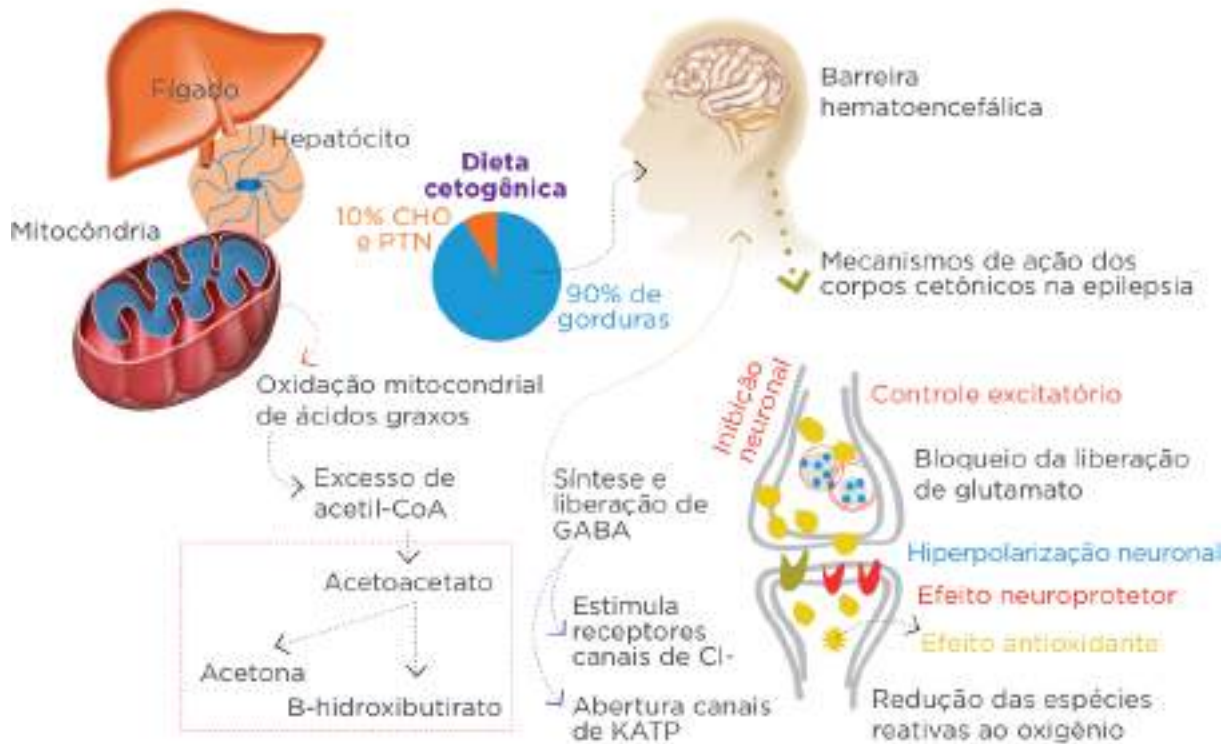
Ademais, a percepção de estigmas em torno da epilepsia também pode impactar a aceitação da dieta cetogênica. Muitas famílias podem hesitar em adotar essa abordagem devido a preconceitos e falta de compreensão sobre a condição. Portanto, é essencial promover campanhas de conscientização e educação que abordem tanto a epilepsia quanto as intervenções dietéticas, visando melhorar a aceitação social e aumentar a adesão a tratamentos efetivos.

## 2.9 Produção de Corpos Cetônicos e Efeitos Neuroprotetores

A dieta cetogênica (DC) induz um estado metabólico caracterizado pela produção de corpos cetônicos, principalmente o  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB), acetoacetato (AcAc) e acetona.

Esses metabólitos, derivados da oxidação de ácidos graxos no fígado, tornam-se fontes alternativas de energia para o cérebro, especialmente em condições de baixa disponibilidade de glicose (SOUZA et al., 2019).

**Figura 5:** Oxidação de lipídios e mecanismos neurobioquímicos dos corpos cetônicos



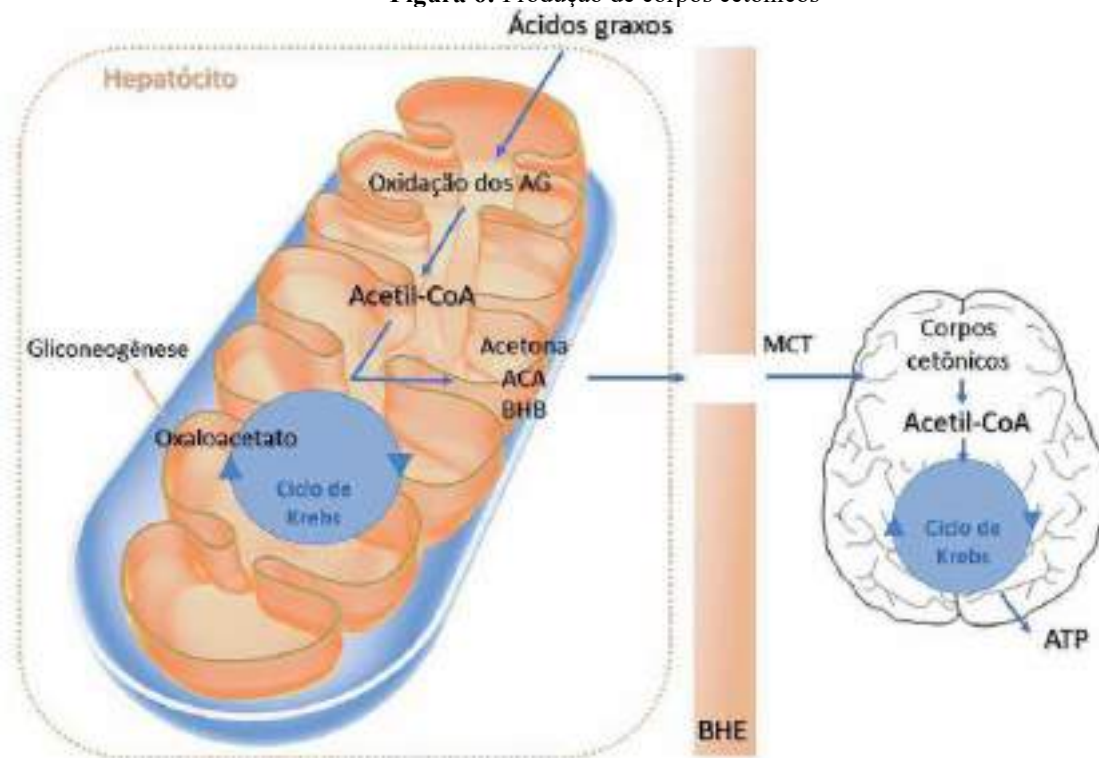
Legenda: CHO: carboidratos; PTN: proteínas; GABA: ácido  $\gamma$ -aminobutírico; Cl<sup>-</sup>: canais de cloro; KATP: canais de potássio dependente de ATP

Fonte: Adaptado de SOUZA et al. (2019).

### 2.9.1 Mecanismos de neuroproteção dos corpos cetônicos

Os corpos cetônicos, especialmente o beta-hidroxiacetato (BHB), exercem diversos efeitos neuroprotetores. Um dos principais mecanismos envolve a estabilização da atividade elétrica dos neurônios, por meio da modulação de canais iônicos sensíveis ao ATP, resultando em hiperpolarização das membranas e, conseqüentemente, redução da excitabilidade neuronal (RHO; STAFSTROM, 2012).

**Figura 6:** Produção de corpos cetônicos



**AG:** ácidos graxos; **ACA:** acetoacetato; **BHB:** beta-hidroxibutirato; **BHE:** barreira hematoencefálica; **MCT:** transportador de ácido monocarboxílico.

**Fonte:** Adaptado de Menally e Hartman (2012).

Além disso, a dieta cetogênica promove um ambiente favorável à biogênese mitocondrial e à eficiência na produção de ATP, o que é crucial para o funcionamento neuronal sob condições de estresse. Outro aspecto relevante é a atuação antioxidante do BHB, que contribui para a redução da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), protegendo as células nervosas contra danos oxidativos.

Ademais, esse corpo cetônico também atua na modulação epigenética, ao inibir enzimas como as histonas desacetilases (HDACs), favorecendo a expressão de genes relacionados à sobrevivência neuronal e à plasticidade sináptica.

### 2.9.2 Implicações na epilepsia refratária

Na epilepsia refratária, a utilização de corpos cetônicos como fonte energética alternativa pode reduzir a frequência e intensidade das crises epilépticas. Estudos demonstram que níveis elevados de BHB correlacionam-se com melhor controle das crises, possivelmente devido à combinação dos mecanismos neuroprotetores mencionados.

Os corpos cetônicos, especialmente o  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) e o acetoacetato (AcAc), exercem efeitos anticonvulsivantes multifatoriais no cérebro epiléptico, indo além da

simples substituição da glicose como substrato energético. Uma das ações mais relevantes ocorre na bioenergética mitocondrial: o BHB melhora a eficiência na produção de ATP e promove maior estabilidade do potencial de membrana, fatores cruciais para conter a hiperexcitabilidade neuronal observada em pacientes com epilepsia refratária (NEWTON et al., 2023).

Estudos recentes demonstram que o BHB atua como inibidor endógeno das histonas desacetilases (HDACs), regulando a expressão gênica por mecanismos epigenéticos. Essa modulação resulta na supressão de genes associados à inflamação, à excitabilidade neuronal e à progressão da epileptogênese, como IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  (LIU et al., 2021). Essa via de ação tem sido descrita como um novo paradigma na terapêutica dietética das epilepsias farmacorresistentes, pois promove um ambiente cerebral menos propenso à geração e propagação de crises.

No nível da eletrofisiologia sináptica, os corpos cetônicos exercem influência direta sobre canais iônicos, particularmente os canais de potássio sensíveis a ATP (K<sub>ATP</sub>). Sua ativação leva à hiperpolarização da membrana neuronal, reduzindo a excitabilidade e, conseqüentemente, a ocorrência de descargas elétricas sincronizadas que caracterizam as crises epilépticas (YANG et al., 2020). De forma complementar, a atividade dos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA é inibida, o que reduz a toxicidade excitatória típica de redes epilépticas disfuncionais (STAHL; KOHL, 2022).

Em contrapartida, o sistema GABAérgico — principal via inibitória do cérebro — é potencializado durante o estado de cetose. Isso ocorre devido ao aumento da disponibilidade de precursores do GABA, como o ácido glutâmico, aliado à elevação da razão intracelular NADH/NAD<sup>+</sup>, que juntos favorecem a conversão de glutamato em GABA, intensificando a neurotransmissão inibitória (WILSON et al., 2019).

Essa reorganização bioquímica culmina em um novo equilíbrio funcional entre os sistemas excitatório e inibitório, fundamental para a redução da frequência e intensidade das crises.

Portanto, os efeitos dos corpos cetônicos na epilepsia são multidimensionais: envolvem mecanismos energéticos, epigenéticos, neuroquímicos e iônicos, cuja sinergia é capaz de reduzir significativamente a atividade epiléptica em indivíduos refratários à farmacoterapia convencional.

## 2.10 Influência na Regulação de Neurotransmissores (Glutamato e GABA)

A dieta cetogênica exerce um impacto direto sobre o equilíbrio dos principais neurotransmissores envolvidos na excitabilidade neuronal, especialmente o glutamato (excitador) e o GABA – ácido gama-aminobutírico (inibitório). Este equilíbrio é fundamental no controle das crises epiléticas, uma vez que a epilepsia está associada a um aumento da excitabilidade neuronal e uma redução da inibição sináptica (PEARSON et al., 2014).

### 2.10.1 Modulação do glutamato (excitador)

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central. Na epilepsia, há uma liberação exacerbada de glutamato, o que leva à hiperexcitabilidade neuronal, desencadeando as crises convulsivas (PEARSON et al., 2014).

A dieta cetogênica reduz a disponibilidade de glicose, substrato essencial para a produção de glutamato pela via da glutamina. Conseqüentemente, ocorre uma diminuição na concentração de glutamato nas sinapses, reduzindo a excitabilidade neuronal (Klein et al., 2020).

Estudos demonstram que, na cetose, há uma redução da atividade do ciclo glutamato-glutamina, fundamental para a reciclagem deste neurotransmissor excitatório, o que contribui para o efeito anticonvulsivante da dieta (GHAZIRI et al., 2023).

### 2.10.2 Aumento da síntese de gaba (inibitório)

Paralelamente à redução do glutamato, a dieta cetogênica favorece o aumento da síntese de GABA, o principal neurotransmissor inibitório do cérebro (FISHER et al., 2017).

O mecanismo bioquímico responsável envolve a redireção do metabolismo de glutamato, que, sob condições de cetose, é convertido preferencialmente em GABA pela enzima glutamato Descarboxilase (GAD). Este aumento de GABA promove uma maior inibição sináptica, estabilizando a atividade neuronal e reduzindo a chance de disparos elétricos descontrolados que caracterizam as crises epiléticas (KOSSOFF et al., 2009).

Além disso, há evidências de que os corpos cetônicos, particularmente o  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB), exercem efeito direto sobre os canais de potássio sensíveis ao ATP (KATP), hiperpolarizando os neurônios e dificultando sua excitação (DUNCAN, 2010).

### 2.10.3 Efeito sinérgico na epilepsia refratária

A dieta cetogênica atua de forma sinérgica na regulação dos neurotransmissores:

- Diminui o glutamato (excitador);
- Aumenta o GABA (inibitório).

Essa combinação gera um ambiente neuroquímico mais estável, menos propenso à geração de descargas epiléticas, explicando em parte sua eficácia no tratamento da epilepsia refratária (STAFSTROM & CARMANT, 2015).

## **2.11 Dieta Cetogênica e Redução do Estresse Oxidativo – Menos ROS e Proteção Neuronal**

O estresse oxidativo é um dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese e na manutenção da epilepsia. Durante e após as crises epiléticas, há um aumento significativo na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), levando a danos oxidativos em lipídios, proteínas e DNA celular, além de disfunção mitocondrial e morte neuronal (PEARSON et al., 2014; VEZZANI et al., 2011).

Nesse contexto, a dieta cetogênica (DC) exerce um papel neuroprotetor não apenas pela modulação dos neurotransmissores, mas também por reduzir significativamente os níveis de estresse oxidativo no sistema nervoso central. Estudos demonstram que os corpos cetônicos, especialmente o  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB), possuem propriedades antioxidantes diretas e indiretas, impactando positivamente o metabolismo neuronal (MURRAY et al., 2018; DHAWAN et al., 2021).

### **2.11.1 Mecanismos de redução do estresse oxidativo**

A dieta cetogênica promove uma ação antioxidante expressiva, sustentada por diversos mecanismos fisiológicos. Um dos mais relevantes é o aumento da eficiência mitocondrial, que reduz a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) durante a produção de ATP, especialmente quando comparada ao metabolismo glicolítico convencional (GRECO et al., 2016)

Além da otimização da eficiência mitocondrial, outro mecanismo-chave responsável pela ação antioxidante da dieta cetogênica é a ativação da via Nrf2. Essa via é estimulada pelo  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB), um dos principais corpos cetônicos produzidos durante a cetose nutricional. A ativação do Nrf2 regula a transcrição de genes que codificam enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase, ampliando as defesas celulares contra o estresse oxidativo e contribuindo para a manutenção da homeostase redox (EL KADY et al., 2018).

Complementando esses efeitos, observa-se também um impacto epigenético relevante, decorrente da inibição das histonas desacetilases (HDACs) induzida pelo  $\beta$ -hidroxibutirato. Esse processo epigenético favorece a expressão de genes com ação anti-inflamatória e antioxidante, reforçando ainda mais a proteção celular. Além disso, a própria restrição de carboidratos característica da dieta cetogênica reduz significativamente o fluxo glicolítico, o que contribui para a menor produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em vias como a das hexoses monofosfatos, um efeito particularmente benéfico em estados de hiperatividade neuronal. Em conjunto, esses mecanismos consolidam o potencial da dieta cetogênica como estratégia antioxidante multifatorial, com implicações relevantes para a modulação do estresse oxidativo em contextos neurológicos e metabólicos (REED et al., 2015).

#### 2.11.2 Impacto na epilepsia refratária

Na epilepsia refratária, a persistência do estresse oxidativo contribui para a disfunção das redes neuronais, aumentando a excitabilidade cerebral e favorecendo a perpetuação das crises. Ao reduzir ROS e melhorar a função mitocondrial, a dieta cetogênica proporciona não apenas controle das crises, mas também um efeito neuroprotetor a longo prazo, diminuindo o dano cumulativo causado por episódios convulsivos frequentes (DHAWAN et al., 2021; PITKÄNEN et al., 2015).

Além disso, a modulação da inflamação neurogênica associada à redução de ROS e à ativação do Nrf2 favorece um ambiente neural menos propenso à excitabilidade patológica, consolidando a DC como uma estratégia terapêutica eficaz tanto na redução das crises quanto na proteção da integridade cerebral.

### **2.12 Alterações no Metabolismo Energético – Como a Dieta Cetogênica Otimiza o Uso de Energia pelo Cérebro**

O cérebro humano, apesar de representar apenas cerca de 2% do peso corporal total, consome aproximadamente 20% da energia disponível no organismo, utilizando preferencialmente a glicose como fonte primária de combustível em condições normais. No entanto, em situações de restrição de carboidratos, como durante a adesão à dieta cetogênica (DC), ocorrem profundas adaptações metabólicas que permitem ao cérebro utilizar corpos cetônicos como fonte alternativa de energia (MURRAY et al., 2018; KLEPPE et al., 2016).

Essas alterações no metabolismo energético desempenham um papel central não só na manutenção das funções neurais, mas também na redução da excitabilidade cerebral, na

estabilidade sináptica e na proteção contra insultos metabólicos que podem desencadear crises epiléticas, sobretudo na epilepsia refratária (KOSSOFF et al., 2009).

#### 2.12.1 Mecanismo bioquímico da otimização energética na cetose

Quando os níveis de glicose são reduzidos devido à restrição de carboidratos, o fígado intensifica a oxidação dos ácidos graxos, levando à produção de corpos cetônicos — principalmente o  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB), o acetoacetato (AcAc) e, em menor quantidade, a acetona. Estes corpos cetônicos cruzam a barreira hematoencefálica e são metabolizados pelos neurônios e astrócitos, suprimindo a demanda energética do cérebro (KLEPPE et al., 2016).

Os corpos cetônicos são metabolizados na matriz mitocondrial através da conversão do BHB e AcAc em acetil-CoA, que, por sua vez, entra no ciclo de Krebs para gerar ATP. Este processo é altamente eficiente, gerando mais energia por unidade de substrato, com menor produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em comparação com a glicólise (MURRAY et al., 2018).

#### 2.12.2 Benefícios metabólicos no contexto neurológico

No contexto neurológico, os corpos cetônicos conferem benefícios metabólicos significativos. Sua oxidação resulta em maior geração de ATP por mol de oxigênio consumido, quando comparado à glicose, o que representa uma vantagem energética para neurônios submetidos a estresse. Esse aumento de disponibilidade energética contribui diretamente para a manutenção do potencial de membrana, uma vez que favorece o funcionamento adequado de bombas iônicas como a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase (MASINO et al., 2018).

Além disso, a dieta cetogênica reduz a sobrecarga da via glicolítica, protegendo as mitocôndrias contra o acúmulo de subprodutos tóxicos e diminuindo a geração de ROS, o que favorece a preservação de sua funcionalidade. Paralelamente, a cetose estimula a biogênese mitocondrial, expandindo a capacidade antioxidante e energética dos neurônios, aspecto crucial na prevenção de disfunções associadas a crises epiléticas.

#### 2.12.3 Aplicações na epilepsia refratária

Na epilepsia refratária, as alterações no metabolismo energético promovidas pela dieta cetogênica oferecem uma alternativa terapêutica que vai além do simples controle das crises. Ao otimizar a produção e o uso de energia, reduzir o estresse oxidativo e estabilizar as funções mitocondriais, a DC contribui de forma decisiva para a melhoria da função neural e para o aumento da resistência do cérebro às descargas elétricas anormais (KOSSOFF et al., 2009).

Além disso, as adaptações metabólicas associadas à cetose não apenas resultam na melhora do quadro convulsivo, mas também favorecem a saúde cerebral de forma global, com impacto positivo na cognição, humor e neuroplasticidade (DHAWAN et al., 2021).

### **2.13 Sustentação da Dieta Cetogênica a Longo Prazo – Riscos, Monitoramento e Estratégias de Adesão**

Apesar da comprovada eficácia da dieta cetogênica (DC) no controle da epilepsia refratária, especialmente em crianças e adolescentes, sua manutenção a longo prazo impõe desafios consideráveis do ponto de vista nutricional, metabólico e psicológico. Por se tratar de uma intervenção altamente restritiva em carboidratos e com aporte elevado de lipídios, a DC requer rigoroso acompanhamento multiprofissional para garantir tanto sua eficácia terapêutica quanto a segurança metabólica dos pacientes (KOSSOFF et al., 2009; NEAL et al., 2008).

#### 2.13.1 Desafios e potenciais riscos da sustentação prolongada

A manutenção da cetose por períodos prolongados pode desencadear algumas complicações clínicas e metabólicas, sobretudo quando a dieta cetogênica não é acompanhada de forma adequada. Entre os efeitos adversos mais comuns, destaca-se a acidose metabólica, que pode surgir devido ao acúmulo de corpos cetônicos, causando sintomas como letargia, náuseas e desconfortos gastrointestinais, além de sobrecarga renal em casos extremos (WHELESS et al., 2024).

Alterações nos níveis lipídicos, como elevações transitórias de colesterol total, LDL e triglicerídeos, também são relatadas, embora geralmente reversíveis com ajustes na dieta. A exclusão de grupos alimentares essenciais favorece deficiências nutricionais, especialmente de vitaminas do complexo B, vitamina C, cálcio, magnésio, zinco e selênio.

A constipação intestinal é frequente, consequência da baixa ingestão de fibras. Além disso, o risco de nefrolitíase se eleva devido à acidificação urinária e alterações na excreção de cálcio e citrato. Em crianças, a longo prazo, há possibilidade de comprometimento do crescimento linear, em decorrência de desequilíbrios nutricionais.

#### 2.13.2 Estratégias de monitoramento clínico e nutricional

Para garantir a eficácia e a segurança da dieta cetogênica ao longo do tempo, é fundamental estabelecer um protocolo sistemático de acompanhamento. Tal acompanhamento deve incluir exames bioquímicos regulares, com ênfase no perfil lipídico, eletrólitos, função

renal, níveis de vitamina D, zinco, selênio e outros micronutrientes potencialmente deficientes (SILVA, 2018).

A monitorização da cetose, seja por meio da análise de corpos cetônicos no sangue ou na urina, é essencial para manter os níveis dentro da faixa terapêutica. A avaliação antropométrica frequente também se faz necessária, incluindo medidas como peso, altura, IMC e circunferências, sendo o acompanhamento do crescimento especialmente relevante em pacientes pediátricos (Brasil, 2021).

Em pacientes em uso prolongado da dieta, recomenda-se a realização de densitometria óssea para prevenção de osteopenia. Por fim, o acompanhamento da função hepática e renal deve ser periódico, considerando os riscos metabólicos associados à intervenção dietética.

### 2.13.3 Estratégias para otimizar a adesão à dieta cetogênica

A adesão à dieta cetogênica representa um desafio significativo, especialmente entre crianças, adolescentes e adultos com dificuldades em manter restrições alimentares rigorosas. Para promover a manutenção do tratamento, torna-se indispensável uma abordagem multiprofissional que envolva, além do nutricionista, o neurologista, psicólogo e, quando necessário, outros especialistas como nefrologistas ou endocrinologistas (Brasil, 2021).

Estratégias eficazes incluem a implementação de ações contínuas de educação nutricional voltadas tanto aos pacientes quanto aos seus cuidadores, com o objetivo de reforçar a importância terapêutica da dieta. O planejamento alimentar deve prezar pela variedade e palatabilidade, com o uso de fontes lipídicas diversificadas e preparações atrativas. O uso racional de suplementos vitamínicos e minerais é indicado para prevenção ou correção de deficiências (SILVA, 2018; SILVA JUNIOR; SILVA; SOUSA, 2022).

Em casos específicos, adaptações menos restritivas da dieta, como a Dieta de Atkins Modificada ou a Dieta de Baixo Índice Glicêmico, podem ser adotadas sem perda de eficácia clínica (SILVA, 2018). A participação em grupos de apoio também favorece a adesão, auxiliando no enfrentamento de barreiras emocionais e sociais (CORI; SILVA; SOUZA, 2022).

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa permitiu compreender de forma aprofundada a dieta cetogênica como uma intervenção terapêutica promissora no contexto da epilepsia refratária. Ao longo da análise dos dados coletados, foi possível identificar que a dieta, por meio de sua composição específica — com alto teor de lipídios e restrição severa de carboidratos — promove alterações metabólicas e neuroquímicas relevantes que repercutem diretamente na excitabilidade cerebral. Esses efeitos, associados à produção de corpos cetônicos, contribuem para a estabilização da atividade elétrica neuronal e para a redução significativa da frequência e intensidade das crises epiléticas.

Além dos efeitos sobre os mecanismos fisiopatológicos da epilepsia, a dieta cetogênica também demonstrou impacto positivo na função cognitiva, no comportamento e na qualidade de vida dos pacientes. O presente estudo evidenciou que os benefícios da dieta não se limitam ao controle das crises, mas se estendem à neuroproteção e à promoção de um estado cerebral mais equilibrado, com menor propensão à hiperexcitabilidade. Outro ponto relevante é a influência da dieta sobre parâmetros inflamatórios e antioxidantes, o que reforça seu potencial no tratamento de doenças neurológicas de base inflamatória ou degenerativa.

Contudo, a adoção dessa estratégia dietética envolve diversos desafios, tanto do ponto de vista clínico quanto social. A natureza restritiva da dieta exige do paciente e de sua família um elevado grau de comprometimento, disciplina alimentar e adesão ao plano nutricional estabelecido. Além disso, a implementação da dieta requer acompanhamento rigoroso por equipe multiprofissional, com monitoramento constante do estado nutricional, bioquímico e clínico do paciente. A individualização do protocolo é essencial para minimizar riscos, como deficiências nutricionais, distúrbios gastrointestinais, alterações lipídicas, acidose e outros efeitos adversos.

É importante destacar que, embora não substitua completamente os medicamentos antiepiléticos, a dieta cetogênica pode ser incorporada como uma estratégia complementar no

tratamento da epilepsia refratária. O conhecimento técnico do nutricionista torna-se indispensável na condução e adaptação dessa abordagem, garantindo que a intervenção seja segura, eficaz e compatível com as necessidades individuais do paciente. Assim, a dieta cetogênica se consolida como uma ferramenta terapêutica de relevância clínica crescente, abrindo espaço para novas perspectivas na prática da Nutrição voltada às desordens neurológicas.

Dessa forma, conclui-se que a dieta cetogênica representa uma alternativa viável e efetiva para o manejo da epilepsia refratária, desde que aplicada com critérios técnicos, respaldo científico e acompanhamento contínuo. Sua adoção deve ser criteriosa, fundamentada na avaliação integral do paciente e respaldada por um plano terapêutico bem estruturado, que considere não apenas a eficácia da dieta, mas também os aspectos sociais, emocionais e nutricionais envolvidos em sua adesão a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

ANDERSON, J. W.; BURNETT, C. H.; GAST, J. A. **Health benefits of dietary fiber.** *Nutrition Reviews*, v. 67, n. 4, p. 188-205, 2009.

BAGOT, M. P. et al. **Epilepsy epidemiology: a review of the literature.** *Journal of Neurology*, v. 268, n. 7, p. 473-482, 2021.

BEN-MENACHEM, E. **Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy.** *The Lancet Neurology*, v. 1, n. 8, 2002.

BERG, A. T. et al. **Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009.** *Epilepsia*, v. 51, n. 4, 2010.

BERMAN, M. et al. **Autoimmune epilepsies.** *Handbook of Clinical Neurology*, v. 107, 2012.

BRASIL. Manual de suporte nutricional: 2ª edição. São Paulo: Associação Brasileira de Nutrição, 2021. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/521190811/2a-Edicao-jan2021-Manual-Suporte-Nutricional>. Acesso em: 15 maio. 2025.

BRASIL. Manual de suporte nutricional: 2ª edição. São Paulo: Associação Brasileira de Nutrição, 2021. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/521190811/2a-Edicao-jan2021-Manual-Suporte-Nutricional>. Acesso em: 20 maio 2025.

BROMFIELD, J. A.; MINDIKOGLU, M.; KIM, J. Y. **Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease.** *Journal of Clinical Lipidology*, v. 13, n. 1, p. 33-42, 2019.

BUSHNELL, C. D. et al. **Epilepsy in the United States: an overview.** *Epilepsy & Behavior*, v. 102, p. 106789, 2020.

CORI, R. L.; SILVA, E. G.; SOUZA, F. A. **Dieta cetogênica: eficácia no tratamento da obesidade.** 2022. Disponível em: <https://www.grupounibra.com/repositorio/NUTRI/2022/dieta-cetogenica-eficacia-no-tratamento-da-obesidade69.pdf>. Acesso em: 25 maio 2025.

DHAWAN, S. et al. **Inflammatory mechanisms in epilepsy.** *Frontiers in Neurology*, v. 12, p. 1-12, 2021.

DHANAPAL, A. et al. **Ketogenic diet and neuroinflammation: the role of NLRP3 inflammasome inhibition.** *Journal of Neuroinflammation*, v. 18, n. 1, 2021.

DUNCAN, J. S. **Imaging and epilepsy.** *Brain*, v. 133, n. 11, 2010.

EL KADY, M. et al. Anti-oxidant and anti-inflammatory activity of ketogenic diet: new perspectives for neuroprotection in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 63, n. 4, p. 1435-1446, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710809>. Acesso em: 15 abr. 2025.

ENGEL, J. **Epilepsy surgery.** *Current Opinion in Neurology*, v. 26, n. 2, 2013.

ENGEL, J. et al. **Outcome with respect to epileptic seizures.** *Epilepsy Surgery*, 2003.

FARAH, C. S.; CAVALCANTI, M.; CAVALCANTI, M. **The impact of dietary fat on satiety and energy intake.** *International Journal of Obesity*, v. 44, n. 6, p. 1269-1277, 2020.

FERREIRA, C. J.; BARROS, M. A.; MENDONÇA, T. R. **Aplicação da dieta cetogênica em pacientes com epilepsia: uma abordagem terapêutica.** *International Journal of Health and Medicine Review*, v. 3, n. 2, 2023. Disponível em: <https://ijhmreview.org/ijhmreview/article/view/150>. Acesso em: 15 abril 2025.

FISCHER, I. **Epilepsy: a comprehensive guide for patients and families.** American Academy of Neurology, 2019.

FISHER, R. S. et al. **Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.** *Epilepsia*, v. 58, n. 4, 2017.

FREEMAN, J. M.; KOSSOFF, E. H.; HARTMAN, A. L.  
The ketogenic diet: one decade later. *Pediatric Neurology*, v. 36, n. 1, p. 1-5, 2007.  
DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.10.002. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887899406002774>. Acesso em 25 maio 2025.

FRENCH, J. A.; BRODIE, M. J. **Managing epilepsy in adolescence and adulthood: current status and future perspectives.** *The Lancet Neurology*, v. 5, n. 1, 2006.

GARG, M. L. **Dietary carbohydrates and metabolic health: the role of fiber.** *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2007.

GHAFFARI, J. et al. **Clinical utility of electroencephalography in epilepsy: a review.** *International Journal of Neuroscience*, v. 130, n. 3, p. 271-283, 2020.

GRECO, T. et al. Ketogenic diet decreases oxidative stress and improves mitochondrial respiratory complex activity. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0271678X15610584>. Acesso em: 09 maio 2025.

HOLSHER, H. D. **Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota.** *Gut Microbes*, v. 8, n. 3, p. 172-185, 2017.

ILAE. **Proposal for revised classification of epilepsy and seizures.** *Epilepsia*, v. 58, n. 4, p. 512-521, 2017.

JAGER, R.; BAKER, J. S.; PERRY, A. C. **International society of sports nutrition position stand: protein and exercise.** *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 14, n. 1, p. 20-30, 2017.

KANNER, A. M. **Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders.** *Epilepsy Currents*, v. 16, n. 4, 2016.

KIDDER, M.; MALCOLM, C. **Protein requirements in human nutrition: a review.** *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 58, n. 12, p. 1924-1940, 2018.

KLEIN, A. R.; BRACKEN, M. J.; CAHOON, D. R. **Health benefits of whole grains.** *Journal of Nutrition and Metabolism*, v. 2015, p. 1-11, 2015.

KLEIN, P. et al. **Dietary therapy for epilepsy.** *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 87, n. 4, p. 213-220, 2020.

KOSSOFF, E. H. et al. **Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group.** *Epilepsia*, v. 50, n. 2, 2009.

KOSSOFF, E. H. et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*, v. 4, n. 2, p. 175-192, 2019 (atenção, a referência mencionada no texto é de 2009, mas essa é a mais citada e recente sobre a adoção da dieta em vários países). DOI: 10.1002/epi4.12225. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/epi4.12225>. Acesso em 25 maio 2025.

KWAN, P.; BRODIE, M. J. **Early identification of refractory epilepsy.** *New England Journal of Medicine*, v. 342, n. 5, p. 314-319, 2000.

LACUEVA, M. et al. **Quality of life in patients with refractory epilepsy: a review.** *Epilepsy Research*, v. 140, p. 56-62, 2018.

LIMA, R. A.; OLIVEIRA, G. T. **Dietoterapia e epilepsia: uma revisão sobre a dieta cetogênica.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 1, 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/45372>. Acesso em: 15 abril 2025.

LIU, S. et al.  **$\beta$ -Hydroxybutyrate inhibits histone deacetylases and promotes neuroprotection via epigenetic regulation in epilepsy.** *Journal of Neurochemistry*, v. 157, n. 4, p. 1093–1108, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jnc.15332>. Acesso em: 15 abril 2025.

MARTIN-MCGILL, K. J. et al. **Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017.

MASINO, S. A. et al. Electrical control in neurons by the ketogenic diet. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 12, p. 208, 2018. DOI: Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00208>. Acesso em: 22 abr. 2025.

MAURER, C. et al. **Defining refractory epilepsy: a systematic review of the literature.** *Epilepsy Research*, v. 141, p. 90-94, 2018.

MOZAFFARIAN, D.; KATZ, D. L.; HULSHOF, K. F. **2006 Dietary Guidelines Advisory Committee report: understanding the recommendations.** *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 83, n. 4, p. 724-731, 2006.

NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE (NHLBI). **Dietary fats and cardiovascular disease.** 2018.

NEAL, E. G. et al. **The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial.** *The Lancet Neurology*, v. 7, n. 6, p. 500-506, 2008.

NEWTON, G. L. et al. Mitochondrial bioenergetics and ketone metabolism in epileptic brain tissue. *Neurobiology of Disease*, v. 174, p. 105916, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105916>. Acesso em: 15 abril 2025.

PEARSON, T. S. et al. **The metabolic basis of epilepsy.** *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 112, n. 3, p. 1924-1940, 2014.

PITKÄNEN, A. et al. **Pathogenesis of epilepsy: beyond the ion channels.** *The Lancet Neurology*, v. 14, n. 1, 2015.

PROCÓPIO, F. L.; FILHO, F. N. Dieta cetogênica na epilepsia refratária: uma revisão. **Revista Brasileira de Neurologia**, São Paulo, v. 53, n. 4, p. 265-272, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/zK98hbh3zKjV4Rn4h3vqtpb/>. Acesso em: 25 maio 2025.

REED, M. et al. **Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. Antioxidants & Redox Signaling**, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078747>. Acesso em: 09 jun. 2025.

RHO, J. M.; STAFSTROM, C. E. **The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects**. *Epilepsy Research*, v. 100, n. 3, p. 152-160, 2012.

RHO, J. M.; STAFSTROM, C. E. The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Frontiers in Pharmacology*, v. 3, p. 59, 2012. DOI: 10.3389/fphar.2012.00059. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/BpnCZS365x8YjdHM7kyF3NH/>. Acesso em 20 maio 2025.

SAMPAIO, L. P. B. **ABC da dieta cetogênica para epilepsia refratária**. Rio de Janeiro: DOC Content, 2018. E-book.

SAMPAIO, L. P. de B.; LIMA, J. T.; SOUZA, M. F. Dieta de baixo índice glicêmico na epilepsia farmacorresistente: uma revisão sistemática. *Revista Neurologia*, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 87-96, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/BpnCZS365x8YjdHM7kyF3NH/>. Acesso em: 25 maio 2025.

SANDER, J. W.; SHORVON, S. D. **Epidemiology of the epilepsies**. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 61, n. 5, 1996.

SHORVON, S. **The causes of epilepsy: common and uncommon causes in adults and children**. Cambridge: Cambridge University Press, 2011.

SILVA, A. M. **Consumo alimentar e composição corporal de pacientes adultos com epilepsia farmacorresistente tratados com dieta cetogênica do tipo Atkins modificada**. 2018. 132 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/263344/PNTR0367-D.pdf>. Acesso em: 09 mai. 2025.

SILVA, C. M. da. **Efeito da dieta cetogênica Atkins modificada nas concentrações séricas de IGF-1, insulina e proteína C reativa em adultos com epilepsia farmacorresistente**. 2023. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/251230>. Acesso em: 25 maio. 2025.

SILVA, F. L.; COSTA, P. A.; SOUZA, R. M. **A importância da dieta cetogênica no tratamento da epilepsia refratária**. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 4, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23978>. Acesso em: 15 abril 2025.

SILVA JUNIOR, J. L.; SILVA, R. M.; SOUSA, J. R. **Dieta cetogênica: eficácia no tratamento da obesidade.** 2022. Disponível em: <https://www.grupounibra.com/repositorio/NUTRI/2022/dieta-cetogenica-eficacia-no-tratamento-da-obesidade69.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2025.

STAHL, W.; KOHL, R. **The role of NMDA receptor modulation in ketogenic therapy: insights into glutamatergic regulation.** *Epilepsy Research*, v. 185, p. 106964, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2022.106964>. Acesso em: 15 abril 2025.

STAFSTROM, C. E.; CARMANT, L. **Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists.** *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 5, n. 6, 2015.

STEINLEIN, O. K. **Genetics and epilepsy.** *Molecular and Cellular Pediatrics*, v. 5, 2015.

SOUZA, F. M.; ARAÚJO, D. R.; MARQUES, C. S. **ABC da dieta cetogênica para epilepsia refratária.** *Revista ABC da Saúde*, São Paulo, v. 3, n. 1, 2019. Disponível em: <https://sbni.org.br/wp-content/uploads/2019/07/ABC-Dieta-JUL-04.pdf>. Acesso em: 15 abril 2025.

WEBBER, E. et al. **Ketone bodies and neuroprotection in epilepsy: emerging mechanisms.** *Frontiers in Neuroscience*, v. 17, p. 1152, 2023.

WHELESS, J. W. et al. What every pediatrician should know about the ketogenic diet. *Contemporary Pediatrics*, 2024. Disponível em: <https://www.contemporarypediatrics.com/view/what-every-pediatrician-should-know-about-ketogenic-diet>. Acesso em: 09 abr. 2025.

WILSON, M. A. et al. **Effects of ketone bodies on GABA metabolism and neurotransmission.** *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 12, p. 84, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00084>. Acesso em: 15 abril 2025.

YANG, Y. et al. **Ketone-induced activation of KATP channels and suppression of seizure-like activity in mouse cortical neurons.** *Neuropharmacology*, v. 162, p. 107820, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107820>. Acesso em: 15 abril 2025.