UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

LUCIANA DUARTE MARTINS

Efeito da administração de ácidos graxos ômega-3 em crianças e adolescentes
com epilepsia refratária

Ribeirão Preto

2017

LUCIANA DUARTE MARTINS

Efeito da administração de ácidos graxos ômega-3 em crianças e adolescentes
com epilepsia refratária

Tese apresentada ao programa de pós-graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Clínica Médica

Opção: Investigação Biomédica

Orientador: Profa. Dra. Carla Barbosa Nonino

Ribeirão Preto

2017

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.

FICHA CATALOGRÁFICA

Martins, Luciana Duarte

Efeito da administração de ácidos graxos ômega-3 em crianças e adolescentes com epilepsia refratária. Ribeirão Preto, 2017.
108f.: il.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ USP. Área de concentração: Investigação Biomédica.

Orientador: Profa. Dra. Carla Barbosa Nonino

1. Epilepsia refratária, 2. Crianças, 3. Adolescentes, 4. Ácido graxo ômega 3, 5. Suplementação.

FOLHA DE APROVAÇÃO

MARTINS, Luciana Duarte

Efeito da administração de ácidos graxos ômega-3 em crianças e adolescentes com epilepsia refratária.

Tese apresentada ao programa de pós-graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Clínica Médica

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Ao meu marido, Rodrigo, pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos. Sem você nenhuma conquista valeria a pena.

Aos meus amores, Pedro e Clara, que me ensinam a ser mãe em cada gesto e que me fazem lutar por um mundo melhor e mais humano. Meus queridos vocês nasceram durante a execução deste trabalho que chega ao fim agora, tenho certeza que vamos poder brincar, dançar, cantar e viver muito mais juntos como vocês tanto gostam.

Aos meus pais, que dignamente me apresentaram à importância da família e ao caminho da honestidade e persistência. E que não mediram esforços para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Carla Barbosa Nonino. Resumi-la como orientadora é muito pouco, tenho certeza que você sabe da importância que teve e tem não só na condução do trabalho, mas na minha vida. Obrigada pela dedicação, carinho e por ter me conduzido com a calma necessária para me ajudar a transpor os momentos difíceis.

A minha co-orientadora, Dra. Vera Cristina Terra, por ter me incentivado e participado da minha formação.

Aos meus irmãos/os, cunhada/os e sobrinha/os por compartilharem a vida tornando-a mais leve.

Ao Giba e a Márcia pelo carinho, persistência e paciência para me ensinar o preparo e análise das minhas amostras.

Aos pacientes e seus responsáveis por aceitarem participar do estudo.

À equipe do CIREP que sempre me apoiou e me ajudou na minha jornada, principalmente a Dra. Ana Hamad e Dra. Úrsula pelas discussões de casos e ensinamentos.

Às minhas amigas Carol, Camila e Sandra, por estarem sempre à disposição nos momentos em que estava difícil prosseguir.

Às secretárias Dry e Elidia, que me ajudaram e souberam me ouvir como ninguém quando estava no meu limite.

A Carol e Marcela que não mediram esforços para me ajudar na conclusão deste trabalho.

Aos meus amigos do LEN, pelos bons momentos que me deixaram mais leve e animada para prosseguir.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para que esta tese chegasse ao fim.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém
ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”.

(Arthur Schopenhauer)

RESUMO

MARTINS, L. D. 2017. **Efeito da administração de ácidos graxos ômega-3 em crianças e adolescentes com epilepsia refratária.** 110f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Introdução: A epilepsia é uma condição neurológica crônica caracterizada por interrupções recorrentes e imprevisíveis do funcionamento normal do cérebro, denominadas crises epiléticas. Está entre as doenças neurológicas mais comuns em crianças, sendo que pelo menos 50% dos casos começam na infância ou adolescência. Cerca de 25-30% dos casos pediátricos são refratários a uma combinação de 3 ou mais anticonvulsivantes. Estudos têm mostrado que a suplementação dietética com ácidos graxos da família ômega 3 pode reduzir a frequência de crises em pacientes com epilepsia. **Objetivos:** Avaliar a eficácia da suplementação com ácidos graxos da família ômega-3 como terapia adjunta no controle de crises em crianças e adolescentes com epilepsia refratária; avaliar o estado nutricional, perfil bioquímico e plasmático dos ácidos graxos desses pacientes durante o tratamento por 12 meses. **Métodos:** Foram selecionadas 30 crianças e adolescentes com epilepsia refratária, que após a suplementação com ômega 3 (3g/dia) por 12 meses foram distribuídas em dois grupos: Grupo C: 8 indivíduos com crises controladas e; Grupo NC: 22 pacientes que não tiveram crises controladas. Foram avaliados estado nutricional, perfil antropométrico, bioquímico e concentração de ácidos graxos plasmáticos nos períodos pré-, 3, 6, 9 e 12 meses de suplementação. As análises estatísticas foram executadas no programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences®) versão 22.0 e compreenderam os testes de Shapiro-Wilk, ANOVA, Wilcoxon e modelos de regressão. Admitiu-se nível de significância para $p < 0,05$. **Resultados:** O sexo masculino prevaleceu na casuística (56,7%) e a média de idade de início das crises foi de $140,6 \pm 55,4$ meses para o grupo C e $145,1 \pm 40,5$ meses para o grupo NC. A análise entre os grupos não mostrou diferenças entre os tipos de epilepsia, etiologia da doença, tipo de medicação utilizada, perfil bioquímico (incluindo níveis plasmáticos de ômega-3) e antropométrico ($p > 0,05$). Contudo, a análise de regressão mostrou a contribuição do tempo de suplementação no aumento das concentrações séricas de ômega-3 ($p = 0,042$) e no controle do número de crises ($p = 0,029$). **Conclusão:** A suplementação com os ácidos graxos da família ômega-3, ácido eicosapentanoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA), reduz o número de crises após 12 meses de tratamento e promove aumento de suas concentrações plasmáticas. A suplementação utilizada não altera o estado nutricional e o perfil bioquímico. Este estudo documenta a eficácia da suplementação com EPA e DHA como terapia adjunta para o controle de epilepsias refratárias.

Palavras-Chave: Epilepsia refratária, crianças, adolescentes, ácido graxo ômega 3, suplementação.

ABSTRACT

MARTINS, L. D. 2017. **Effect of omega-3 fatty acid administration in children and adolescents with refractory epilepsy.** 108f. Thesis (Ph.D) - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Background: Epilepsy is a chronic neurological condition characterized by recurrent and unpredictable disruptions of normal brain functioning, termed epileptic seizures. It is among the most common neurological diseases in children, with at least 50% of cases beginning in childhood or adolescence. About 25-30% of pediatric cases are refractory to a combination of 3 or more anticonvulsants. Studies have shown that dietary supplementation with omega 3 acid is able to reduce the frequency of seizures in patients with epilepsy; however doses and frequency are not established. **Objectives:** This study aimed to evaluate the efficacy of omega-3 fatty acid supplementation as an adjunct therapy in the control of seizures in children and adolescents with refractory epilepsy, and to evaluate the nutritional status, biochemical and plasma profile of these fatty acids during treatment with omega-3 fatty acid for 12 months. **Methods:** We selected 30 children and adolescents with refractory epilepsy. After supplementation of omega 3 (3g/day) for 12 months, the patients were divided into two groups: Group C: eight patients with controlled seizures and Group NC: 22 patients who did not have controlled crises. Nutritional status, anthropometric and biochemical profile and plasma fatty acids were evaluated at before and after 3, 6, 9 and 12 months of supplementation. The statistical analyzes were performed in the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 22.0 and included the tests of Shapiro-Wilk, ANOVA, Wilcoxon and regression models. Significance level was set at $p < 0.05$. **Results:** Males prevailed in the sample (56.7%) and mean age at onset of attacks was 140.6 ± 55.4 months for group C and 145.1 ± 40.5 months for group NC. The analysis between the groups did not show differences among the types of epilepsy, disease etiology, type of medication used, biochemical profile (including omega 3 plasma levels) and anthropometric profile ($p > 0.05$). However, regression analysis showed the contribution of supplementation time to serum omega 3 ($p = 0.042$) and control of the number of attacks ($p = 0.029$). **Conclusion:** Supplementation with omega-3 fatty acids, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) reduces the number of attacks after 12 months of treatment and promotes an increase in their plasma concentrations. The supplementation used does not alter the nutritional status and the biochemical profile. This study documents the efficacy of EPA and DHA supplementation as adjunctive therapy for the management of refractory epilepsy.

Keywords: refractory epilepsy; children; teenagers; ômega-3 fatty acid; supplementation.

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1. Dados demográficos e caracterização clínica dos pacientes estudados	61
Tabela 2. Medicamentos utilizados durante o seguimento do estudo nos pacientes que tiveram ou não suas crises controladas.	67
Tabela 3. Valores médios e desvios padrão para dados antropométricos de pacientes com epilepsia refratária controlados (C) e não controlados (NC) pela ingestão de ômega 3 nos períodos pré, 3, 6, 9 e 12 meses avaliados.	68
Tabela 4. Valores médios e desvios padrão para ingestão calórica, de ômega 6, 3 e colesterol em pacientes com epilepsia refratária controlados (C) e não controlados (NC) nos períodos pré, 6 e 12 meses avaliados.	70
Tabela 5. Valores médios e desvios padrão para índices bioquímicos de pacientes com epilepsia refratária controlados (C) e não controlados (NC) pela ingestão de ômega 3 nos períodos pré, 3, 6, 9 e 12 meses avaliados.	71
Tabela 6. Valores médios e desvios padrão para quantidade de ômega 3 suplementada por kg de peso dos pacientes com epilepsia refratária controlados (C) e não controlados (NC) nos períodos pré, 3, 6, 9 e 12 meses avaliados.	72
Tabela 7. Valores médios e desvios padrão para a frequência de crises em pacientes com epilepsia refratária. Controlados (C)	

e não controlados (NC) nos períodos pré, 3, 6, 9 e 12 meses avaliados. 75

Tabela 8. Modelo de análise de regressão linear mostrando a contribuição do tempo de suplementação de ômega 3 nas variáveis antropométricas e bioquímicas. 76

Tabela 9. Modelo de análise de regressão linear mostrando a contribuição do tempo de suplementação de ômega 3 para variável dependente número de crises. 76

Tabela 10. Número de crises epiléticas durante tratamento com ácidos graxos omega-3. 77

LISTAS DE FIGURAS

- Figura 1. Substratos envolvidos com origem da epilepsia. NMDA= N-metil D-Aspartato; mGLU= receptor metabotrópico de glutamato; AMPA= alpha-amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido isoxazolepropiónico. 25
- Figura 2. Classificação das crises convulsivas de acordo com a atualização proposta pela *International League Against Epilepsy* (ILAE). 31
- Figura 3. Estrutura dos ácidos ômega 3. 40
- Figura 4. Gráfico para análise dos índices antropométricos estatura para idade (E/I) e peso para idade (P/I). 52
- Figura 5. Cromatografia de uma amostra de plasma de paciente suplementação de ômega 3. 56
- Figura 6. Fluxograma dos pacientes selecionados e incluídos no presente estudo. 60
- Figura 7. Prevalência de encefalopatia epiléptica e epilepsia focal nos pacientes avaliados. A: todos os pacientes (n=30); B: pacientes que não tiveram suas crises controladas (n=22) - NC; C: pacientes que tiveram suas crises controladas (n=8). 62
- Figura 8. Etiologia da epilepsia nos pacientes avaliados. A: todos os pacientes (n=30); B: pacientes que não tiveram suas crises controladas – NC (n=22); C: pacientes que tiveram

suas crises controladas – C (n=8). 64

Figura 9. Decurso temporal do número de crises epilépticas dos pacientes com etiologia desconhecida em função do tempo de tratamento com EPA e DHA. PRE, 3M, 6M, 9M e 12M, tempos inicial e de tratamento em meses (M). 65

Figura 10. Decurso temporal do número de crises epilépticas dos pacientes com etiologia estrutural em função do tempo de tratamento com EPA e DHA. PRE, 3M, 6M, 9M e 12M, tempos inicial e de tratamento em meses (M). 66

Figura 11. Porcentagem de pacientes de acordo com a adequação do índice peso/estatura nos grupos avaliados. A: período pré-suplementação; B: após 3 meses de suplementação; C: após 6 meses de suplementação; D: após 9 meses de suplementação; E: após 12 meses de suplementação. 69
Não houve diferença entre os grupos. Teste de qui-quadrado ($p>0,05$).

Figura 12. Concentrações séricas de ômega 3 no decorrer do estudo. A: todos os pacientes (n=30); B: pacientes que não tiveram suas crises controladas (n=22); C: pacientes que tiveram suas crises controladas (n=8). 73

Figura 13. Porcentagem de pacientes de acordo com a adequação das concentrações séricas de ômega 3 nos grupos avaliados. A: período pré-suplementação; B: após 3 meses de suplementação; C: após 6 meses de suplementação; D: após 9 meses de suplementação; E:

após 12 meses de suplementação. Não houve diferença entre os grupos. Teste de qui-quadrado ($p>0,05$).

LISTAS DE QUADROS

Quadro 1.	Quantidade de ácido eicosapentaenóico e docosahexaenoico presente em peixes oleosos.	41
Quadro 2.	Cálculo da porcentagem de adequação dos índices estatura por idade (E/I) e peso por estatura (P/E).	53
Quadro 3.	Classificação do estado nutricional segundo porcentagem de adequação dos índices estatura para idade e peso para idade.	53
Quadro 4.	Valores de referência e métodos de dosagem dos indicadores bioquímicos avaliados no presente estudo.	54

LISTAS DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

μl	Microlitro
A	Altura
AA	Acetoacetato
ADCI	Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle
ALA	Ácido Alfa Linolênico (C18:3 n-3)
AMPA	Alpha-Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Ácido Isoxazolepropiónico
BHB	β-hidroxibutirato
C	Controlados
CBZ	Carbamazepina
CH3	Carbono Terminal do Grupo Metila
CIREP	Centro de Cirurgia de Epilepsia de Ribeirão Preto
COX2	Ciclo-Oxigenase 2
Cm	Centímetro
CT	Colesterol Total
DAE	Drogas Antiepilépticas
DAM	Dieta de Atkins Modificada
DC	Dieta Cetogênica
DCT	Dobra Cutânea Tríciptal
DHA	Docosahexaenoico
dL	Decilitro
DP	Desvio Padrão

E/I	Estatura por Idade
EEG	Eletroencefalograma
EPA	Ácido Eicosapentaenóico (C20:5 n-3)
ETA	Ácido Eicosatetraenóico (C20:4 n-3)
FB	Fenobarbital
FBM	Felbamato
FT	Fenitoína
G	Grama
GABA-A	Ácido Gama-Aminobutírico A
GBP	Gabapentina
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HDL-C	Fração de Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade
IL-1	Interleucina-1
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg	Quilograma
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LDL-C	Fração de Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade
LEV	Levetiracetam
LNA	Ácido Linoleico (C18:2 n-6)
LTG	Lamotrigina
Mg	Miligrama

mGLU	Receptor Metabotrópico de Glutamato
MI	Mililitro
Mm	Milimetro
Mmol	Milimolar
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
N	Número de Indivíduos
N	Ômega
n-3	Ácido Graxo Ômega 3
NC	Não Controlados
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
NMDA	N-metil D-Aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
OXC	Oxcarbazepina
P	Peso
P/I	Peso por Idade
PGB	Pregabalina
PIK3	Fosfatidilinositol 3-quinase
PLA2	Fosfolipase A2
PR	Primidona
PUFAs	Ácidos Graxos Poliinsaturados
RM	Ressonância Magnética
DAS	Ácido Estearidônico (C18:4 n-3)
SE	<i>Status Epilecticus</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

SSC	<i>Semiological Seizure Classification</i>
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TBG	Tiagabina
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TCM	Triglicerídeos de Cadeia Média
TG	Triglicérides
TPM	Topiramato
Valor <i>p</i>	Nível de significância
VEEG	Vídeo Eletroencefalograma
VET	Valor Energético Total
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VGB	Vigabatrina
VPA	Ácido Valpróico
WHO	World Health Organization
ZNS	Zonisamida
B	Beta
Δ	Delta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1 Considerações Gerais	22
1.2 Epiletogênese/Fisiopatologia da Epilepsia	23
1.3 Epidemiologia	26
1.4 Classificação da Epilepsia	27
1.5 Diagnóstico	32
1.6 Tratamento	32
1.7 Tratamento dietético da epilepsia	35
1.8 Uso de ômega-3 no tratamento da epilepsia refratária	38
2. OBJETIVOS	45
2.1 Objetivo geral	46
2.2 Objetivos específicos	46
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	47
3.1 Casuística	48
3.2 Critérios de inclusão, não inclusão e exclusão	48
3.3 Considerações éticas	49
3.4 Delineamento experimental	49
3.5 Avaliação nutricional	50
3.5.1 Avaliação do Consumo Alimentar	51
3.5.2 Avaliação Antropométrica	51
3.5.3 Avaliação Bioquímica	54
3.5.3.1 Indicadores bioquímicos	54
3.5.3.2 Dosagens séricas de ômega 3	55
3.6 Análises Estatísticas	56
4. RESULTADOS	58
5. DISCUSSÃO	78
6. CONCLUSÃO	90
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais

A epilepsia é uma condição neurológica crônica caracterizada por interrupções recorrentes e imprevisíveis do funcionamento normal do cérebro, denominadas crises epiléticas, as quais são decorrentes de atividade elétrica cerebral anormal, excessiva ou sincrônica. Contudo, a epilepsia não é uma condição isolada, faz parte de um conjunto de distúrbios que refletem uma disfunção cerebral subjacente (Fisher *et al.*, 2014; World Health Organization – WHO, 2016). Sua definição requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética (Berg *et al.*, 2010).

Desse modo, crise epilética é um paroxismo (espamo agudo/convulsão, perda da consciência) transitório de descarga neuronal cortical capaz de produzir manifestações motoras involuntárias (tono, clono, mioclonia), as quais duram alguns minutos (período ictal) e cedem espontaneamente, com posterior sonolência e confusão mental (período pós-ictal) (Sander & Hart, 1999; WHO, 2016). Pode envolver parte do corpo (parcial) ou todo o corpo (generalizada). Assim, os sintomas da crise são determinados pelo local de origem da descarga anormal no sistema nervoso central (SNC) e pelo tipo de expansão dessa descarga, aspectos que determinam também o tipo de crise (Fisher *et al.*, 2014; WHO, 2016).

1.2 Epileptogêneses.

O processo de epileptogêneses ocorre quando há um desequilíbrio entre os mecanismos de inibição e de excitação sináptica ou que ocorrem em uma população neuronal suscetível, levando a um estado de hiper excitabilidade e hipersincronia (Pitkanen *et al.*, 2015; Dichter & Weiberg, 1997).

Nas últimas décadas houve significativo avanço na compreensão da patogênese da epilepsia. Nesse contexto, várias hipóteses têm sido levantadas e se referem a existência de componentes genéticos, incluindo mutações que levam a alterações nos canais iônicos (canais de sódio, potássio e cloreto); hipersensibilidade nos canais de cálcio de tipo T; hiperatividade glutamatérgica e lesão neuronal do hipocampo (Meldrum, 1990).

Neste contexto, sabe-se que as crises prolongadas promovem desequilíbrio metabólico acompanhado da liberação de substâncias excitatórias, podendo resultar na lesão de estruturas cerebrais sensíveis, como o hipocampo. Essa lesão é caracterizada pela morte celular, rearranjo das conexões sinápticas e alterações nas propriedades intrínsecas das células nervosas. Assim, após um período variável de recuperação, as redes neuronais tornam-se epileptogênicas, ou seja, capazes de gerar crises (Silva *et al.*, 2008; Pitkanen *et al.*, 2015).

Nesse contexto, esses eventos celulares consecutivos levam ao surgimento das crises espontâneas, as quais se iniciam durante o estabelecimento da lesão. É nesse momento que ocorre a ativação de canais iônicos e receptores de membrana, os quais levam ao acúmulo de glutamato e

elevação dos níveis de cálcio intracelular (Silva *et al.*, 2008). Esse cálcio age como segundo mensageiro, promovendo a ativação de enzimas presentes no citoplasma e modificando a expressão gênica e a síntese de proteínas. Posteriormente (a partir de horas e estendendo-se por dias ou semanas) há morte neuronal seletiva por necrose e apoptose, paralelamente à ativação de processo inflamatório, neurogênese e reorganização sináptica. Assim, após um período latente variável, surgem as crises espontâneas e recorrentes que caracterizam a epilepsia crônica (Pitkanen *et al.*, 2015, Silva *et al.*, 2008).

Uma outra hipótese é que as crises seriam desencadeadas devido a hiper ativação da via que utiliza o glutamato como neurotransmissor excitatório, combinada com prejuízo dos mecanismos inibitórios mediados pelo sistema GABAérgico (um dos principais sistemas inibitórios do sistema nervoso central), seja pela morte de interneurônios ou disfunção dos receptores do ácido gama-aminobutírico tipo A (GABA-A). Esse mecanismo comprometeria a capacidade de filtrar estímulos excitatórios, deixando vulneráveis os neurônios mais sensíveis (Holtkamp & Meierkord, 2007; Pitkanen *et al.*, 2015; Briggs & Galanopoulou, 2011).

Em um segundo momento, ocorreria aumento da função do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) responsável pela transmissão excitatória, resultando na geração de descargas anormais, e uma recuperação compensatória dos circuitos inibitórios. Uma vez que os sistemas de inibição não sejam suficientes para conter o aumento da excitação, as descargas progridem e dão origem às crises epiléticas espontâneas e recorrentes (Holtkamp & Meierkord, 2007; Silva *et al.*, 2008).

Portanto, os possíveis mecanismos envolvidos na origem da epilepsia podem ser distribuídos em quatro tipos principais, que incluem alterações: 1. nos canais iônicos dependentes de voltagem, com consequentemente modificação da estabilidade das membranas neuronais; 2. nos sistemas inibitórios mediados pelo GABA; 3. nos sistemas excitatórios cerebrais (neurotransmissão glutamatérgica); e 4. na neuromodulação (Meldrum, 1994), como apresentado na Figura 1. Contudo, não é possível afirmar que essas alterações sejam responsáveis diretamente pela gênese de alguma síndrome epiléptica em humanos.

Figura 3. Substratos envolvidos com origem da epilepsia. NMDA= N-metil D-Aspartato; mGLU= receptor metabotrópico de glutamato; AMPA= alpha-amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido isoxazolepropiónico.

Há várias etiologias de epilepsia (Engel, 2008), com impacto negativo em funções neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais que prejudicam

diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado e de suas famílias (Ashrafi *et al.*, 2017; Fisher *et al.*, 2014, Ministério da Saúde, 2015).

1.3 Epidemiologia

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia seja de aproximadamente 65 milhões de indivíduos (Perrin *et al.*, 2014), sendo que 25-30% dos pacientes são refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com medicamentos anticonvulsivantes (Asharafi *et al.*, 2017). A incidência estimada na população ocidental é de 1 caso para cada 2.000 pessoas por ano. A incidência de epilepsia é maior no primeiro ano de vida e volta a aumentar após os 60 anos de idade. A probabilidade geral de ser afetado por epilepsia ao longo da vida é de cerca de 3% (Kwan & Sander, 2004). No Brasil, alguns autores encontraram prevalências de 12:1.000 casos em São Paulo (Marino *et al.*, 1986) e de 16,5:1.000 em Porto Alegre (Fernandes *et al.*, 1992).

Epilepsia está entre as doenças neurológicas mais comuns em crianças, sendo que pelo menos 50% dos casos começam na infância ou adolescência (Li, 2003). Nesse caso, estima-se que 10,5 milhões de crianças com menos de 15 anos de idade sofrem de epilepsia ativa (25% dos casos de epilepsia da população em geral) (Putignano *et al.*, 2017). Estudo populacional avaliando o início da epilepsia na infância, revelou taxas de incidência anual de 61-124 casos por 100.000 habitantes nos países em desenvolvimento e 41-50:100.000 habitantes nos países desenvolvidos (Forsgren *et al.*, 2004).

A taxa de recorrência após uma crise isolada na infância é de 23 a 71%. Segundo Stroink *et al.* (1998) as variáveis correlacionadas com maior taxa de recorrência são a presença de etiologia provavelmente sintomática (recorrência de 74%), paroxismos epileptiformes ao eletroencefalograma (EEG) logo após a crise (recorrência de 71%) e anormalidades à tomografia de crânio (recorrência de 75%).

1.4 Classificação da Epilepsia

Na epilepsia são observadas variadas manifestações, que incluem desde breves lapsos de atenção até alterações motoras, sensoriais ou psicológicas (conhecidas como crises parciais), ou atividade motora convulsiva associada a prolongadas perdas de consciência (crises tônico-clônicas). A classificação dos tipos de crise é fundamental para a escolha da terapêutica mais eficaz (Fisher *et al.*, 2014; Scheffer *et al.*, 2017).

Entretanto, a classificação das crises convulsivas e epilepsia ainda é tópico conflitante em termos de sua aplicabilidade individual e no manuseio e gestão da doença. Diversos fatores devem ser levados em conta ao escolher um método de classificação, uma vez que existem algumas abordagens diferentes, com vários consensos (Bancaud *et al.*, 1981; Luders *et al.*, 1998; ILAE, 2001; Engel, 2008; Berg *et al.*, 2010; Berg & Millichap, 2013).

A classificação da *International League Against Epilepsy* (ILAE), atualmente a mais aceita, é um sistema de classificação comum que foi utilizado pela primeira vez em 1969 e baseada na combinação dos resultados das manifestações clínicas e dos perfis eletroencefalográficos ("eletro-clínicos")

(Bancaud *et al.*, 1981; ILAE, 2001; Engel, 2008). Desde então, tem sido periodicamente revisada (Berg *et al.*, 2010; Berg & Millichap, 2013; Luders *et al.*, 2012; Berg & Scheffer, 2011; Korff & Scheffer, 2013; French, 2014; Panayiotopoulos, 2011; Berg & Cross, 2012; Camfield, 2012), sendo a última versão atualizada em 2010 (Berg *et al.*, 2010).

Esta classificação distingue as crises como sendo de origem local/focal (aura, autonômica, motora e discognitiva/automotora), generalizada (crises epiléticas tônicas, clônicas, tônica-clônicas, ausência, atônicas e mioclônicas) ou desconhecida. Com relação aos tipos de epilepsias, além das bem estabelecidas, generalizada e desconhecida, há uma nova categoria: Epilepsia Generalizada Combinada e Focal e, nesse caso, muitas epilepsias incluirão vários tipos de crises (Scheffer *et al.*, 2017).

É importante também ressaltar o diagnóstico para síndrome epilética. Nesse caso, síndrome epilética refere-se a um conjunto de características que agregam tipos de crises, EEG e características de imagem alterados que tendem a ocorrer em conjunto. Podem apresentar características dependentes da idade, (idade de início e remissão - quando aplicável), convulsões, variação diurna e, às vezes, prognóstico (ILAE, 1985; ILAE, 1989). Pode também apresentar comorbidades, como disfunção intelectual e psiquiátrica, EEG e estudos de imagem alterados. É importante notar que a síndrome epilética não tem correlação um para um com diagnóstico etiológico e seu reconhecimento auxilia na orientação da conduta terapêutica (Sheffer *et al.*, 2017).

A etiologia primária ou sintomática das epilepsias, considera, além do tipo de crise e dados eletroencefalográficos, outros fatores como idade de início dos sintomas, fisiopatologia, história familiar e prognóstico (Fisher *et al.*, 2014;

Brodie e Dichter, 1996, Berg *et al*, 2010; Millichap Berg, 2013; Korff & Scheffer, 2013) (Figura 2). Assim, de acordo com a etiologia, as epilepsias são divididas em 5 grupos: genético (ou primário) quando não existe uma causa estrutural aparente podendo ser uma possível predisposição genética; infeccioso, provocado por possíveis infecções; metabólico (estrutural/metabólica ou sintomática/secundária), consequência de uma doença cerebral conhecida ou sob suspeita; imune, alterações do sistema imunológico; além de um grupo desconhecido (criptogênica) que caracteriza as epilepsias sintomáticas, mas que apresentam etiologia desconhecida (Engel, 2008; Berg *et al.*, 2010; Sheffer *et al.*, 2017).

A epilepsia de um paciente pode ser classificada em mais de uma categoria etiológica, visto que as etiologias não são hierárquicas e a importância dada ao grupo etiológico do paciente pode depender da circunstância. Por exemplo, um paciente com esclerose tuberosa possui uma etiologia estrutural e uma genética. Assim, sabe-se que a etiologia estrutural é crítica para a cirurgia de epilepsia, enquanto que a etiologia genética é fundamental para o aconselhamento genético, principalmente em consideração às novas terapias inibidoras do mTOR (*mammalian target of rapamycin*).

Embora muitos conceitos descritos na classificação ILAE desde 1989 permaneçam válidos até hoje, tornou-se cada vez mais claro que uma revisão é necessária devido às inúmeras descobertas científicas subsequentes que, ao longo das últimas décadas, mudaram a compreensão das epilepsias, bem como a abordagem para o diagnóstico e gestão dos pacientes com epilepsia. Nesse sentido, a última atualização da ILAE (Scheffer *et al.*, 2017) destaca que a classificação possui vários níveis, e foi desenvolvida para atender a

classificação da epilepsia em diferentes ambientes clínicos (Figura 2). A comissão do ILAE esclarece que isso ocorre devido à enorme variação de recursos em todo o mundo, significando a possibilidade de diferentes níveis de classificação. E nesse caso, dependerá dos recursos disponíveis para o clínico realizar o diagnóstico e sempre que possível, deve-se procurar um diagnóstico em todos os três níveis, bem como a etiologia da epilepsia do indivíduo (Scheffer *et al.*, 2017).

Nesse contexto, os principais pontos de atualização realizado pela comissão do ILAE são:

- A ILAE apresenta um quadro atualizado para a classificação das epilepsias, projetado para atuar na classificação dos tipos de crises;
- Níveis de diagnóstico: tipo de crise, tipo de epilepsia (focal, generalizada, combinada generalizada e focal, desconhecida) e síndrome epilética;
- Deve ser considerado um diagnóstico etiológico desde o momento em que o paciente se apresenta e em cada passo ao longo do percurso de diagnóstico;
- A epilepsia de um paciente pode ser classificada em mais de uma categoria etiológica;
- O termo "benigno" é substituído por autolimitado (*self-limited*) e fármaco responsivo, e deve ser utilizado quando apropriado;
- O termo "encefalopatia epilética" pode ser utilizado de modo geral quando apropriado.

Em uma abordagem diferente, Luders *et al.* (1998) propõem outra opção de classificação, conhecida como "*Semiological Seizure Classification*" (SSC), a qual é independente dos resultados do EEG ou outros exames complementares. Depende unicamente das manifestações clínicas observadas (Luders *et al.*, 1998; Bautista & Luders, 2000; Loddenkemper *et al.*, 2005; Jan & Girvin, 2008; Tufenkjian & Lüders, 2012).

Figura 4. Classificação das crises convulsivas de acordo com a atualização proposta pela *International League Against Epilepsy* (ILAE). Adaptado de Sheffer *et al.*, 2017. *Indica o início da crise.

Nesse contexto, estudo realizado por Hirfanoglu *et al.* (2017), visando comparar as classificações de ILAE 2010 e SSC e sua aplicabilidade e utilidade em prever a zona epileptogênica em crianças com epilepsia, concluíram que a ILAE 2010 fornece uma perspectiva simples e fácil com um único passo durante a classificação, enquanto que a SSC propicia uma melhor definição quanto à localização anatômica, avaliando várias etapas consecutivas. Desse modo, o objetivo primário da classificação não se relaciona apenas à avaliação da zona epileptogênica, mas também a importância dessa classificação para

identificação do foco epiléptico, auxiliando no diagnóstico e indicação do tratamento.

1.5 Diagnóstico

O estabelecimento do diagnóstico de epilepsia durante a infância, pode ser tarefa árdua, devido às múltiplas formas de apresentação clínica das crises epiléticas, que são dependentes da faixa etária e diferentes das manifestações verificadas em adultos (Yacubian, 2002).

Assim, o diagnóstico é imprescindível para o início de uma terapia adequada. Primeiramente o médico se baseia na anamnese realizada com o paciente e familiares que presenciaram a crise. São solicitados exames complementares para a conclusão do diagnóstico, incluindo o EEG, Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM) e um Vídeo Eletroencefalograma (VEEG). Uma tomografia de crânio também pode ser solicitada para identificação de possíveis fraturas ou erosão de ossos ou suturas separadas (Hirfanoglu *et al.*, 2017). Desse modo, todas essas informações devem ser reunidas para possibilitar o diagnóstico preciso, o qual é fundamental para a programação terapêutica e avaliação do prognóstico (Yacubian, 2002).

1.6 Tratamento

Nos últimos 25 anos houve significativo desenvolvimento no entendimento da fisiopatologia, etiologia, características clínicas, alterações no

EEG e prognóstico da epilepsia (Trinka, *et al.*, 2016; Shorvon *et al.*, 2015), os quais permitiram avanços importantes para o tratamento da doença, o qual pode ser medicamentoso, cirúrgico ou por dietas específicas.

O tratamento inicial da epilepsia seja ela refratária ou não, será sempre medicamentoso, havendo um amplo arsenal terapêutico disponível (Brodie & French 2000; Vinik *et al.*, 2005; Putignano *et al.*, 2017). As drogas antiepilépticas (DAE) são utilizadas no tratamento da epilepsia desde 1857, quando Locock usou sal de brometo com resultados positivos em mulheres com epilepsia catamenial (Guerreiro, 2006).

Embora a doença seja gerenciável com o uso desses medicamentos, cerca de 25-30% dos casos são refratários a uma combinação de 3 ou mais anticonvulsivantes (Ashrafi *et al.*, 2017). O objetivo principal do tratamento farmacológico é a prevenção de convulsões, com a finalidade de manter estilo de vida normal com efeitos colaterais mínimos, sem induzir toxicidade e sem interferir com a função cognitiva (incluindo o desenvolvimento normal da função intelectual da criança). Contudo, o tratamento pode conduzir a morbidade adicional, ou mesmo mortalidade (Putignano *et al.*, 2017).

Existe uma ampla variedade de DAEs disponíveis e nesse caso, os especialistas, de acordo com o diagnóstico, podem optar em prescrever aquelas convencionais incluindo ácido valpróico (VPA), carbamazepina (CBZ), fenobarbital (FB), benzodiazepina, fenitoína (FT) e primidona (PR) ou os fármacos ditos de nova geração como o vigabatrina (VGB), lamotrigina (LTG), felbamato (FBM), topiramato (TPM), tiagabina (TGB), gabapentina (GBP), levetiracetam (LEV), oxcarbazepina (OXC), pregabalina (PGB) e zonisamida (ZNS) (Vinik *et al.*, 2005; Brodie & French, 2000).

Os principais mecanismos de ação das DAEs mais utilizadas incluem bloqueio dos canais de sódio ou de cálcio dependentes de voltagem, aumento da inibição mediada por GABA e bloqueio ao glutamato (Bortolini *et al.*, 2009; White *et al.*, 2007). Por outro lado, sabe-se que os principais alvos moleculares das DAEs regulam também processos de desenvolvimento celular, incluindo diferenciação, proliferação, migração e apoptose celular (Baulac *et al.*, 2015; Kaindl *et al.*, 2006; Marsh *et al.*, 2006). Por esse motivo, o déficit cognitivo encontrado em cerca de 25% das crianças com epilepsia também pode estar relacionado aos efeitos adversos das medicações (Berg *et al.*, 2010).

Em cerca de 70% dos pacientes com epilepsia, é possível obter total controle das crises com o uso de uma ou duas DAEs. Aqueles que têm crises não controladas, que utilizam três ou mais DAEs, formam o grupo das epilepsias refratárias e, provavelmente, utilizarão diversas DAEs em doses elevadas por toda a vida (Bortolini *et al.*, 2009, Ashrafi *et al.*, 2017). Assim, o equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade constitui o maior desafio no tratamento medicamentoso da epilepsia.

Outra opção de tratamento é a cirurgia da epilepsia, cujo resultado pode ser eficaz em alguns poucos casos de epilepsias refratárias. Contudo, o acesso a esse tipo de tratamento ainda é limitado pelo número de neurocirurgões e instalações especializadas, as quais são necessárias para sua realização. Além disso, para muitas crianças com epilepsias refratárias generalizadas ou genéticas, a cirurgia de epilepsia não é uma opção viável (Ashrafi *et al.*, 2017).

Ainda, a ILAE define a epilepsia resistente a fármacos, como "falha nos ensaios de pelo menos dois programas anti-epilépticos tolerados e apropriadamente escolhidos, que foram utilizados para conseguir o controle de

crises sustentadas" (Kwan *et al.*, 2010). A incidência de controle insuficiente de crises com o uso de terapia medicamentosa padrão é ainda de até 30% na população epilética pediátrica (Hughes *et al.*, 2015). Nesses casos, tratamentos não farmacológicos como a cirurgia de epilepsia, estimulação do nervo vago e imunoglobulina devem ser considerados (Pasca *et al.*, 2016; Kwan & Brodie, 2000).

1.7 Tratamento dietético da epilepsia

As estratégias de tratamento não farmacológico para epilepsias refratárias estão sendo cada vez mais consideradas (Bailey *et al.*, 2005). Dentre os tratamentos não farmacológicos destacam-se a cirurgia de epilepsia, estimulação do nervo vago, imunoglobulina e terapias dietéticas (Kwan & Brodie, 2000).

O uso da dieta no tratamento da epilepsia foi revisto (Bailey *et al.*, 2005). A utilização da restrição dietética no tratamento da epilepsia sofreu as primeiras influências da medicina do Ocidente. Hipócrates relatou o uso do jejum como tratamento de paciente epilético (Lennox & Lennox, 1960), que continuou ao longo da história. Já em 1866, Charles Radcliffe recomendou uma dieta rica em óleo e gordura para o tratamento da doença (Bladin & Eadie, 2001).

Por outro lado, o conceito moderno de terapias dietéticas foi introduzido no início do Século XX. O primeiro uso moderno do jejum para tratar a epilepsia foi relatado por um par de médicos parisienses em 1911 (Guelpa & Marie, 1911). Entretanto, somente nas duas últimas décadas, o tratamento dietético

foi considerado como uma opção valiosa entre os tratamentos alternativos da epilepsia resistente à drogas, principalmente em crianças (Freeman *et al.*, 2007).

Neste contexto, a dieta cetogênica (DC) foi desenvolvida em 1920 para simular os efeitos anticonvulsivantes aparentes do estado cetótico produzido pelo jejum (Sander, 1993). A DC apresenta conteúdo muito baixo de carboidratos (menor que 30-40 g/dia, correspondendo a 5% do valor energético total - VET), alto teor de gordura (mais que 60% do VET) e quantidade adequada em proteínas e calorias, propiciando uma condição metabólica chamada "cetose fisiológica induzida" (Veech, 2004; Miranda *et al.*, 2012). Assim, a baixa ingestão de carboidratos leva a uma menor secreção de insulina e nível aumentado de glucagon, o que induz a lipólise, levando ao aumento da disponibilidade de ácidos graxos (Pilkis & Granner, 1992). Estes são metabolizados por mitocôndrias hepáticas à acetoacetato (AA) e β -hidroxibutirato (BHB) (Fukao *et al.*, 2004), compostos os quais tornam-se a fonte de energia primária para o cérebro e outros tecidos (Fukao *et al.*, 2004).

Os mecanismos de ação da DC são pouco esclarecidos e estudos em modelos animais sugerem que tais mecanismos envolvem alterações na função mitocondrial, efeitos de corpos cetônicos na função neuronal e liberação de neurotransmissores, efeitos antiepilépticos dos ácidos graxos e estabilização da glicemia. Destacam-se, também, alguns efeitos dos corpos cetônicos no aumento da hiperpolarização do potencial de membrana e redução da síntese de norepinefrina (Rho, 2015; Lima *et al.*, 2014). Em 2008, Neal *et al.* realizaram o primeiro estudo randomizado para avaliar a eficácia da DC. Os autores observaram que, após três meses de DC, crianças

apresentaram uma redução de 75% da frequência de crises. Adicionalmente, 38% destas apresentaram uma redução maior que 50% da redução de crises. Assim, os resultados mostraram que a DC tem benefícios no tratamento de epilepsia refratária a medicamentos.

Outro estudo observou o efeito benéfico da dieta cetogenica em 29 crianças tratadas com DC por 12 meses; após um mês, 75,8% apresentaram redução das crises, em 6 meses, 48,3% dos pacientes tiveram pelo menos 90,0% de redução na frequência de crises, e, desses, 50,0% obtiveram o controle completo das crises. Aos 12 meses, oito pacientes continuaram a apresentar resultados positivos, e, desses, sete permaneceram em dieta cetogênica durante 24 meses. Observou-se melhora do estado nutricional aos 24 meses de tratamento, especialmente em termos de peso, o que indica a recuperação da condição peso para altura. Não houve mudanças significativas nos índices bioquímicos analisados (colesterol total e de componentes, triglicerídeos, albumina, proteína total, creatinina, glicemia, transaminase glutâmico oxala-cética sérica e transaminase glutâmico pirúvico sérica). Os níveis de colesterol aumentaram significativamente no primeiro mês, mas diminuíram nos seis meses seguintes e, posteriormente, se mantiveram dentro dos valores de referência (Martins,LD *et al.*, 2012).

Por outro lado, dieta de Atkins modificada (DAM) é uma opção menos restritiva, sem restrição de calorias ou proteínas. Em crianças, a ingestão de carboidratos é inicialmente limitada a 10 g/dia, com um aumento planejado para 20 g/dia após três meses (Sampaio, 2016). A DAM demonstrou ser eficaz em crianças com epilepsia em múltiplos estudos (Kossoff *et al.*, 2003; Kossoff *et al.*, 2006, Sharma *et al.* 2013).

Já a dieta com triglicerídeos de cadeia média (TCM) teve como objetivo inicial tornar a DC mais saborosa, por permitir uma maior proporção de carboidratos e proteínas. Os TCM, além de serem mais rapidamente metabolizados, produzem mais cetonas por quilocaloria de energia do que a os lipídios de cadeia longa. Além disso, dieta com TCM produz também um efeito positivo nos níveis lipídicos, como por exemplo, nos níveis de colesterol total e lipoproteínas de alta densidade (Huttenlocher *et al.*, 1971; Liu, 2008). Para aumentar a tolerabilidade do uso de dietas com TCM, foi proposta a utilização de 30% do VET provenientes dos TCMs e 30% de ácidos graxos de cadeia longa (Schwartz *et al.*, 1989; Neal *et al.*, 2009). Entretanto, estudo comparativo entre DC e dieta com TCM não evidenciou diferença no controle do número de crises entres as duas terapias (Neal *et al.*, 2009).

1.8 Uso de ácidos graxos tipo ômega-3 no tratamento da epilepsia refratária

Os ácidos graxos do tipo ômega-3 (ω -3) são gorduras poliinsaturadas de cadeia longa presentes no sangue e na estrutura fosfolipídica da membrana celular (Calder, 2006). A designação ômega (ω) relaciona-se a posição da primeira dupla ligação, contada a partir do grupo metil- (CH_3) terminal. Sendo assim, são ácidos monocarboxílicos alifáticos nomeados de acordo com o número de carbonos que constituem sua cadeia e o número e localização da primeira dupla ligação (Calder, 2012). No caso dos ácidos graxos do tipo ômega-3, a dupla ligação localiza-se no terceiro carbono (Harris, 2007).

Dentre os ácidos graxos do tipo ômega-3, o ácido alfa-linolênico (ALA) (C18:3 n-3) é o de estrutura mais simples, o qual é sintetizado a partir do ácido linolêico (LNA) (C18:2 n-6) por meio de reações de dessaturação catalisadas pela enzima Δ -15 dessaturase. Contudo, seres humanos não possuem esta enzima, o que torna o ALA um ácido graxo essencial. Ainda, tal ácido graxo pode ser metabolizado a ácidos graxos de cadeia mais longa e insaturada, como o ácido estearidônico (SDA) (C18:4 n-3) pela ação da enzima Δ -6 dessaturase. Assim, o ALA pode ser alongado e dessaturado a ácido eicosatetraenóico (C20:4 n-3) e ácido eicosapentanóico (EPA) (C20:5 n-3) (Calder, 2012).

Embora sejam considerados essenciais ao homem, a conversão do ALA em EPA e ácido docosahexaenóico (DHA) é insuficiente em humanos (Artebum, 2006; Burdger & Calder, 2006; Chan, 2009). Acredita-se que somente 1 a 5% de ALA seja convertido em EPA e menos de 0,1% em DHA (Harris *et al.*, 2008). Assim, o aumento da ingestão de ALA não produz tantos benefícios quando comparado a ingestão direta de EPA e DHA. Essa baixa conversão pode estar relacionada a competição pelo sítio de ligação da enzima Δ -6 dessaturase pelos ácidos ômega 3 e ômega 6 (Calder, 2012; James *et al.*; 2003). Desta maneira, a alta concentração de ômega 6 acarreta em maior síntese de ácido araquidônico pela enzima Δ -6 dessaturase, reduzindo, assim, a conversão do ALA em EPA e DHA (Gil-Guerrero, 2000) (Figura 3).

Figura 3. Estrutura dos ácidos graxos ômega-3. Adaptado de Perini *et al.*, 2010

As fontes de ômega-3 pode ser de origem animal na forma de EPA e DHA ou vegetal na forma de ALA. As principais fontes de ALA encontradas na natureza são as castanhas e sementes e seus respectivos óleos. O óleo de linhaça contém cerca de 45 a 65% de ALA, enquanto o óleo de soja e girassol contém apenas 10% (Calder, 2012). Estima-se que a dieta ocidental usualmente consumida forneça cerca de 0,5 a 2g por dia de ALA (Burdger & Calder, 2006). Já o EPA e DHA são derivados principalmente de fontes marinhas, como peixes e algas (Lee *et al.*, 2009), sendo que a as concentrações desses ácidos graxos variam de acordo com a espécie, quantidade de gordura e condições ambientais nas quais os peixes foram criados, como por exemplo a temperatura da água, dieta e estação do ano

(Calder, 2012). O Quadro 1 mostra a quantidade de EPA e DHA encontrado em peixes oleosos.

Quadro 1. Quantidade de ácido eicosapentaenóico e docosahexaenoico presente em peixes oleosos.		
Peixe	EPA (% do total de ácido graxo)	DHA (% do total de ácido graxo)
Anchova	9 – 18,2	8,7 – 13
Sardinha	12,5 – 14,5	9,8 – 12,5
Cavalinha	6,1 – 6,7	7 – 8,7
Arenque	7,4	6,7 – 8,7
Salmão	12,7 – 13,4	10 – 10,2
Linguado	12,2	25,4
Atum	4,6	18,3
Badejo	10,6	19,5

EPA: ácido eicosapentaenóico; DHA: ácido docosahexaenoico. Adaptado de Racine *et al.*, 2007

Os efeitos benéficos do ômega-3 foram descritos pela primeira vez em esquimós na Groelândia que consumiam dietas ricas em peixes e apresentavam baixas incidências de doenças coronarianas, asma e esclerose múltipla. Desde então, os efeitos benéficos desse ácido graxo vêm sendo relacionado a ações nos níveis de lipídios séricos e ação antitrombocitária (Simopoulos, 2008; Brown *et al.*, 2010).

Desde princípios dos anos 1980, o ômega-3 tem sido utilizado na terapêutica de diversas doenças (Alwayn *et al.*, 2005) como asma, fibrose cística, caquexia, demência e esquizofrenia (White, 2009). Mais recentemente, evidências sugerem que o ômega 3 pode ter um potencial uso no tratamento da epilepsia (Al Khayat *et al.*, 2010, DeGiorgio *et al.*, 2015). Estudos têm

mostrado que a suplementação dietética com o ácido ômega 3 seria capaz de reduzir a frequência de crises tanto em modelos animais quanto em pacientes com epilepsia (Schlanger *et al.*, 2002; Yuen & Sander, 2004).

Os ácidos graxos ômega 3 podem melhorar o desenvolvimento cognitivo e a memória de referência, aumentar a neuroplasticidade das membranas nervosas, contribuir para a sinaptogênese e, ainda, estar envolvidos na transmissão sináptica (Fontani *et al.* 2005). Há evidências mostrando a associação do ômega 3 com melhora da atenção e das funções fisiológicas cerebrais, particularmente aquelas envolvendo as regiões corticais, em indivíduos saudáveis (Fontani *et al.* 2005).

Por outro lado, Schlanger *et al.* (2002) ao avaliar pacientes que fizeram uso diário de 5 gramas do ácido ômega 3, encontraram controle total ou redução substancial da frequência de crises epiléticas. Estes achados foram parcialmente confirmados por Yuen *et al.* (2005) que, realizando um estudo randomizado com pacientes em uso de 1,7 gramas de ômega 3 ou placebo, evidenciaram uma redução importante da frequência de crises epiléticas durante a fase inicial do tratamento, havendo, no entanto, recidiva das crises após um certo tempo. Os autores levantam a hipótese que a eficácia transitória nestes pacientes poderia estar correlacionada com a dose utilizada durante o estudo, sugerindo que outras doses devam ser testadas em futuros estudos Yuen *et al.* (2005).

Possíveis mecanismos de mediação dos efeitos antiepiléticos propostos para os ácidos graxos incluem a estabilização da membrana neuronal, redução do dano oxidativo e inflamação, regulação da produção de energia mitocondrial e proteção contra lesão isquêmica (Calder, 2006; Young &

Conquer, 2005). Neste contexto, um possível mecanismo de ação do ômega 3 seria por meio da inibição da atividade epileptiforme pelo bloqueio de canais de sódio e de cálcio voltagem dependentes (Xiao *et al.*, 1995; Xiao *et al.*, 1997).

Ainda, sabe-se que o cérebro é um dos órgãos com o mais alto nível de lipídios na sua constituição. Os lipídios cerebrais, formados por ácidos graxos, participam na estrutura das membranas e, na massa cinzenta e branca. Por exemplo, 50% dos ácidos graxos são poliinsaturados (PUFAs) e 1/3 são da família ômega-3 (Bourre, 2005). Assim, acredita-se que as duplas ligações dos PUFAs são suficientes para exercer um efeito profundo sobre as propriedades físicas da membrana (Frisardi *et al.*, 2011), por modularem a estrutura e a função das membranas lipídicas neuronais (Luchtman & Song, 2013). Os ácidos graxos ômega 3 são capazes de deslocar o colesterol da membrana e assim modificar a fluidez desta (Yehuda *et al.*, 1998), promovendo melhor ação do neurotransmissor e sinalização dentro da célula (Heron *et al.*, 1980).

Por outro lado, demonstrou-se que os PUFAs podem exercer seus efeitos clínicos por meio da sua capacidade em regular a expressão gênica e assim, a transdução de sinal. O DHA estimula a expressão de enzimas peroxisomais as quais são essenciais para a síntese de plasmalogênio que, por sua vez, é essencial para a formação de mielina. Por isso, o DHA tem papel chave na remielinização (Mazza *et al.*, 2007). Ademais, evidências apontam que alguns genes de sinalização da inflamação foram marcadamente reduzidos em dietas com concentrações adequadas de ômega 3 e ômega 6, incluindo um gene de sinalização para a proteína fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), o qual modula respostas de inflamação auto-imunes e alérgicas (Weaver *et al.*, 2009).

Além disso, autores postularam que, uma vez que a substância mais importante que medeia a resposta febril é a interleucina-1 (IL-1), as convulsões febris podem ser prevenidas pela redução da concentração de IL-1 secretada e pela suplementação da dieta com ácidos graxos ômega 3 (Spirer *et al.*, 1994). Ferrari *et al.* (2008) evidenciaram redução da perda neuronal no hipocampo de animais submetidos a estado de mal epiléptico no modelo da pilocarpina quando suplementados com ômega 3, sugerindo uma ação neuroprotetora.

Neste contexto, postulou-se que ômega 3 *per se* é capaz de melhorar a hemodinâmica cardíaca e vascular, as concentrações de triglicerídeos, inflamação, trombose, arritmia e reduzir o risco de morte cardíaca, o que pode ter implicações na prevenção da morte súbita na epilepsia (Calder, 2004; Mozaffarian *et al.*, 2011). Schlanger *et al.*, 2002 concluem que os benefícios terapêuticos dos PUFAs na epilepsia humana devem ser seriamente considerados, necessitando, entretanto, de mais investigações.

A presença de dados ainda controversos em relação ao possível efeito benéfico do ômega 3 em pacientes com epilepsia refratária torna necessária a realização de outros estudos, com a comparação de diferentes doses. Ainda, caso seja possível definir esta ação benéfica, o ômega 3 poderia se tornar uma nova opção terapêutica em pacientes com epilepsia refratária, considerando-se a sua maior facilidade de uso, maior palatabilidade e menores riscos de complicações quando comparados ao uso da dieta cetogênica seja na sua forma clássica ou nas suas variações.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia do uso de ácidos graxos tipo ômega-3 como terapia adjunta no controle de crises em crianças e adolescentes com epilepsia de difícil controle.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar em crianças e adolescentes que tiveram ou não suas crises controladas antes e 3, 6, 9 e 12 meses após o início da suplementação com ácidos graxos tipo ômega-3: EPA e DHA
 - O estado nutricional;
 - O consumo alimentar;
 - O perfil bioquímico;
 - O perfil plasmático dos ácidos graxos.
- Avaliar a relação entre a etiologia e classificação da epilepsia e o controle das crises com o uso do ômega 3;
- Identificar o efeito da suplementação de ômega 3 no estado nutricional, perfil lipídico e perfil plasmático dos ácidos graxos em crianças e adolescentes com crises controladas.

Casuística e Métodos

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

Foram elegíveis para o presente estudo pacientes com epilepsia refratária, com idades entre 1 e 18 anos, acompanhados no Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle (ADCI) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), sob a responsabilidade do Centro de Cirurgia de Epilepsia de Ribeirão Preto (CIREP).

3.2 Critérios de inclusão, não inclusão e exclusão

Foram selecionados apenas os pacientes que preencheram os seguintes critérios:

- Idade entre 1 e 18 anos;
- Diagnóstico de epilepsia baseado em critérios clínicos e eletrográficos,
- Ter apresentado nos últimos dois meses ao menos uma crise por semana,
- Ausência de lesões neurológicas progressivas, como tumores ou malformações vasculares com potencial de sangramento;
- Não estar em tratamento com dieta cetogênica.

Assim, não foram incluídos neste estudo os pacientes que apresentaram:

- Presença de crises de origem não epilética não distinguíveis das crises epiléticas usuais,
- Não desejo por parte do paciente ou do responsável legal em participar da pesquisa.

Foram excluídos do estudo os pacientes que não seguiram o protocolo de suplementação.

3.3 Considerações éticas

Os pacientes e responsáveis legais foram informados quanto ao tratamento. Os pacientes foram incluídos no estudo mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), conforme as normas vigentes de Pesquisa Clínica, e podiam desistir da sua participação a qualquer momento que desejassem. O estudo foi conduzido mediante aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP (Processo HCFMRP nº4697/2008).

3.4 Delineamento experimental

Trata-se de um estudo experimental de caráter longitudinal prospectivo no qual crianças e adolescentes com epilepsia refratária foram submetidos a suplementação de ômega 3 (3g/dia) por 12 meses.

O ácido ômega 3 foi oferecido na forma medicamentosa, nas doses de 3 gramas ao dia por um período de 12 meses. Cada pai ou responsável recebeu no período inicial do estudo, 3 frascos contendo 90 comprimidos de ômega 3 em cada, totalizando 270 cápsulas. Foi orientado consumo de três cápsulas por

dia, que foram ingeridas no café da manhã, almoço e jantar. Em cada retorno foram entregues mais 270 cápsulas (suficientes para os próximos 3 meses).

No início do estudo foram avaliados dados sócio-demográficos, incluindo sexo, idade atual, idade de início da epilepsia, frequência de crises e tipo de epilepsia. Os exames de investigação incluíram eletroencefalograma e ressonância magnética do encéfalo, presentes nos prontuários médicos, os quais foram utilizados para o diagnóstico definitivo da doença por médico especialista.

Todos os dados foram coletados antes do início do tratamento (pré) e a após três, seis, nove e doze meses de tratamento. A coleta de sangue para dosagem dos ácidos graxos ômega 3 foi realizada juntamente com os exames rotineiramente realizados para acompanhamento das drogas antiepilépticas. Pacientes ou responsáveis legais preencheram um diário de crises por um período de quatro semanas antes do início do tratamento e até no final de sua participação no estudo.

Durante a condução do estudo, os pacientes que não tiveram suas crises controladas interromperam a suplementação. Após 12 meses de tratamento com ômega 3, os pacientes foram distribuídos em Grupo Controlado (C): pacientes que tiveram suas crises controladas com a suplementação de ômega 3 ou Grupo Não Controlado (NC): pacientes que não tiveram suas crises controladas com a suplementação de ômega 3.

3.5 Avaliação nutricional

Todos os pacientes foram avaliados por uma nutricionista com experiência em epilepsia. Esta avaliação teve como objetivo avaliar a ingestão

de alimentos que contenham o ácido ômega 3 e descartar deficiências nutricionais severas.

3.5.1 Avaliação do Consumo Alimentar

Para avaliação do consumo alimentar foram coletados um Recordatório Alimentar Habitual respondido pelo responsável em cada período. Para análise dos recordatórios foi utilizado a “Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)”. Foi avaliada a ingestão diária de calorias, proteínas, carboidratos e lipídios.

3.5.2 Avaliação Antropométrica

Foram avaliadas medidas de peso, estatura, circunferências (braquial e cefálica) e dobra cutânea tricipital (DCT).

Os pacientes foram pesados em balança digital Filizola® do tipo plataforma, com capacidade para 150 kg e precisão de 0,1 kg. Quando necessário, os pacientes foram pesados juntamente com os pais, depois os pais foram pesados separadamente e realizada a diferença dos pesos para determinação do peso das crianças.

Para aferição da altura foi utilizada haste vertical com graduação de 0,5 cm ou fita métrica (crianças acamadas) ou estadiômetro infantil.

O índice de massa corporal (IMC) foi obtido utilizando-se a fórmula: $IMC = P \times A^{-2}$, na qual P é o peso em kg e A é a altura em metro.

A classificação dos índices antropométricos estatura para idade (E/I) e peso para idade (P/I) foi realizada segundo Waterlow (1973). Os percentis para

A partir dos valores encontrados nos gráficos, calculou-se as porcentagens de adequação pelas fórmulas descritas abaixo (Quadro 2).

Quadro 2. Cálculo da porcentagem de adequação dos índices estatura por idade (E/I) e peso por estatura (P/E).	
$\text{E/I} = \frac{\text{estatura observada} \times 100}{\text{estatura esperada para idade no percentil 50}}$	
$\text{P/E} = \frac{\text{peso observado} \times 100}{\text{Peso esperada (para altura observada) no percentil 50}}$	

A classificação do estado nutricional segundo os índices supracitados foi realizada segundo os padrões de referência descritos no Quadro 3.

Quadro 3. Classificação do estado nutricional segundo porcentagem de adequação dos índices estatura para idade e peso para idade.		
Estado Nutricional	E/I	P/E
Eutrofia	≥95%	≥90%
Desnutrição aguda ou atual	≥95%	<90%
Desnutrição pregressa	< 95%	≥ 90%
Desnutrição crônica	< 95%	< 90%

Para medida das dobras cutâneas foi utilizado o adipômetro Langer. Todas as medidas foram realizadas de um só lado do corpo, o lado dominante mais ativo dependendo de paresia, com o adipômetro posicionado a cerca de 1 cm distal ao pinçamento do polegar com o indicador, a meio caminho entre o ápice e a base da dobra cutânea. As leituras foram feitas após dois segundos

da aplicação, em triplicata, sendo considerada como medida final, em mm, a média das três medidas (Heymsfield, 2003). Todas as medidas foram executadas pelo mesmo avaliador a fim de se evitar grandes margens de erros.

Para realização da DCT, tomou-se uma dobra vertical na linha média da parte superior do braço, a meio caminho entre o acrômio e o olecrano (nível da circunferência medial) (Frisancho, 1981).

3.5.3 Avaliação Bioquímica

3.5.3.1 Indicadores bioquímicos

Avaliou-se os exames bioquímicos rotineiros realizados na instituição descritos no Quadro 4.

Quadro 4. Valores de referência e métodos de dosagem dos indicadores bioquímicos avaliados no presente estudo.

Exame	Valor de referência	Métodos de dosagem
Glicemia (mg/dL)	70 – 100	Enzimático
Sódio (mmol/L)	135 – 145	Eletrodo seletivo
Colesterol Total (mg/dL)	< 200	Colorimétrico
Triglicérides (mg/dL)	< 150	Colorimétrico
HDL (mg/dL)	< 35	Colorimétrico
LDL (mg/dL)	< 130	Colorimétrico

LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade.

3.5.3.2 Dosagens séricas de ômega 3

Realizou-se quantificação dos ésteres dos ácidos graxos EPA e DHA por transesterificação direta. A análise foi realizada em 300µL de amostra de soro + 20 µL de Padrão Interno Ácido Heptadecanóico (C17). Foi adicionado 1 mL da solução 5:100 acetilcloreto/Metanol (250 µL/5ml) e o conjunto aquecido a 100°C por 60 minutos sob agitação. Quando em temperatura ambiente, 1 mL de n-hexano foi adicionado, seguido de agitação, homogeneização no vortex, centrifugação e extração da fase superior. Por fim, o preparado foi evaporado com N₂, ressuspenso com 300 µL de Hexano e injetado em cromatógrafo gasoso (GC-17A– Shimadzu) (Lepage & Roy, 1984). Utilizou-se como padrões os ésteres de DHA e o EPA (sigma Aldrich). A soma de EPA + DHA foi referida como o **índice de ômega-3** A (Superko, 2013). Figura 5 mostra a cromatografia de uma amostra de plasma de paciente após suplementação de ômega 3.

Figura 5. Cromatografia de uma amostra de plasma de paciente após suplementação de ômega 3.

3.6 Análises Estatísticas

Todas as variáveis contínuas foram apresentadas em médias e desvios-padrão (média $\pm$ DP) e as variáveis categóricas, em porcentagens. Para análise da normalidade dos dados foi realizado o teste de Shapiro-Wilk. Para comparação entre os grupos de pacientes que tiveram ou não suas crises controladas, utilizou-se o teste de Wilcoxon. Modelos de regressão e ANOVA foram utilizados para verificar o efeito da suplementação de ômega 3 nas variáveis antropométricas e bioquímicas. As análises estatísticas foram executadas no programa SPSS Statistics® versão 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, EUA) e o nível de significância

estabelecido inicialmente em cada teste foi de $p < 0,05$.

Resultados

4. RESULTADOS

Foram selecionados para o estudo 35 crianças e adolescentes portadoras de epilepsia de difícil controle. A Figura 6 mostra o fluxograma dos pacientes no decorrer do estudo. Três pacientes foram excluídos pelo motivo de não seguirem o protocolo de acompanhamento e não comparecerem nos retornos para avaliação marcados. Ainda, um paciente foi excluído pois apresentou efeitos colaterais ao uso do ômega 3 e outro por óbito durante o estudo. Assim, a amostra final foi composta por 30 crianças e adolescentes portadoras de epilepsia de difícil controle, sendo 56,7% do sexo masculino. Ressalta-se que 8 pacientes (26,6%; $p=0,008$) tiveram suas crises controladas e completaram o tempo total de suplementação (12 meses).

Dentre os pacientes que não tiveram suas crises controladas com a suplementação ($n=22$), a média de idade de início das crises foi de $140,6 \pm 55,4$ meses e entre aqueles que tiveram suas crises controladas ($n=8$), a idade de início foi de $145,1 \pm 40,5$ meses.

Os dados sócio-demográficos: sexo, idade atual, idade de início da epilepsia, frequência de crises e tipo da epilepsia estão ilustrados na Tabela 1.

Figura 6. Fluxograma dos pacientes selecionados e incluídos no presente estudo.

Tabela 1. Dados demográficos e caracterização clínica dos pacientes estudados

Caso	Sexo	Idade de início	Crises/semana	Etiologia	Epilepsia/síndrome
1	F	3 M	35	E- MDC (polimicrogiria)	EE - síndrome de Lennox-Gastaut
2	M	2 D	3,75	E- MDC (hemimegalencefalia)	EF
3	F	9M	36	E- MDC (displasia)	EF
4	M	2A	28	E- MDC (displasia)	EF
5	M	1A 6M	35	E – tumor	EF
6	M	7M	140	E - encefalite	EF
7	M	1A 3 M	5	D	EE - Sd West
8	F	3M	14	G	EE - base multifocal
9	M	17D	35	E- MDC (displasia)	EF
10	F	2M	4,37	D	EE - base multifocal
11	M	7M	30,5	E - MDC (esclerose tuberosa)	EF
12	M	3M	40	E - MDC (paquigiria+duplo cortex)	EE - síndrome de Lennox-Gastaut
13	M	10M	0,25	E- MDC (displasia)	EF
14	M	3M	Incontáveis	E- MDC (hidranencefalia)	EE - base multifocal
15	M	1D	105	E- IHI (porencefalia)	EE - síndrome de Lennox-Gastaut
16	F	1A 6M	Incontáveis	E- MDC (polimicrogiria)	EF
17	F	3M	15	D	EE - síndrome de Lennox-Gastaut
18	M	6A	3	E- MDC (displasia)	EF
19	F	5A	21	E- IHI	EF
20	F	2M	14	E - MDC (esclerose tuberosa)	EF
21	F	1A 6M	28	E- meningoencefalite	EE - base multifocal
22	F	7A	5	D	EF
23	M	1A 8M	4	D	EE - síndrome de Lennox-Gastaut
24	M	7A	21	D	EF
25	M	1M	420	E - MDC /IHI	EE - base multifocal
26	F	4A 8M	105	E- MDC (displasia)	EF
27	M	10M	21	E- meningoencefalite	EE - base multifocal
28	F	3A	16	E - EMT BIL	EF
29	F	2A	6	E - EMT E	EE - síndrome de Lennox-Gastaut
30	M	3D	Incontáveis	E- IHI	EE - síndrome de Lennox-Gastaut

E, estrutural; D, desconhecida; G, genética; EE, encefalopatia epilética; EF, epilepsia focal.

A Figura 7 mostra a prevalência de encefalopatia epilética e epilepsia focal em cada grupo de pacientes avaliados. Não foi observada diferença entre os tipos de epilepsia em cada grupo ($p=0,825$).

Figura 7. Prevalência de encefalopatia epiléptica e epilepsia focal nos pacientes avaliados. A: todos os pacientes (n=30); B: NC, pacientes que não tiveram suas crises controladas (NC, n=22); C: pacientes que tiveram suas crises controladas (C, n=8).

A Figura 8 mostra a prevalência da etiologia da epilepsia em cada grupo de pacientes avaliados. Não foi observada diferença entre a etiologia da epilepsia em cada grupo ($p=0,777$), entretanto ressalta-se que não houve casos de epilepsia de etiologia genética entre os pacientes que tiveram suas crises controladas.

Figura 8. Etiologia da epilepsia nos pacientes avaliados. A: todos os pacientes (n=30); B: pacientes que não tiveram suas crises controladas – NC (n=22); C: pacientes que tiveram suas crises controladas – C (n=8).

Os resultados obtidos no grupo de etiologia desconhecida estão apresentados individualmente na figura 9. Observou-se que os casos com controle de crises

dos pacientes com etiologia desconhecida (D) aos 12 meses foram D1 e D4, com redução de 49,2% e 60 %, respectivamente, do número de crises. Nota-se, entretanto, que houve redução do número de crises de cerca de 90% para o paciente D6 aos 6 mese de tratamento, quando o paciente abandonou o estudo (Fig. 9).

Figura 9. Decurso temporal do número de crises epiléticas dos pacientes com etiologia desconhecida em função do tempo de tratamento com EPA e DHA. PRE, 3M, 6M, 9M e 12M, tempos inicial e de tratamento em meses (M). D1 a D6 indicam os pacientes tratados e descritos na Tabela 1).

Os resultados obtidos no grupo de etiologia estrutural estão apresentados individualmente na figura 10. Seis casos de etiologia estrutural (E1, E2, E6, E12, E13, E22) foram controlados, com redução número de crises entre 50 e 99,8 %. Casos com controle satisfatório de crises (E11, E18 e E19) que saíram do estudo e apresentaram redução do número de crises de 88, 65 e 97 %, respectivamente

Figura 10. Decurso temporal do número de crises epiléticas dos pacientes com etiologia estrutural em função do tempo de tratamento com EPA e DHA. PRE, 3M, 6M, 9M e 12M, tempos inicial e de tratamento em meses (M). E1 a E23 indicam os pacientes tratados e descritos na Tabela 1).

Com relação aos medicamentos utilizados no seguimento do estudo, não foi observada diferença ($p>0,05$) entre os grupos que tiveram ou não suas crises controladas (Tabela 2).

Tabela 2. Medicamentos utilizados durante o seguimento do estudo nos pacientes que tiveram ou não suas crises controladas

	NC (n=22)		C (n=8)	
	n	%	n	%
Ácido valproico	7	31,8	2	25
Carbamazepina	8	36,4	4	50
Topiramato	5	22,7	3	37,5
Clobazam	13	59,1	3	37,5
Lamotrigina	10	45,4	4	50
Oxcarbamazepina	6	27,3	2	25
Fenobarbital	7	31,8	1	12,5
Clonazepam	3	13,6	1	12,5
Levitiracetam	2	9,1	1	12,5
Vigabatrina	2	9,1	1	12,5
Primidona	0	0	1	12,5
Fenitoína	1	4,5	0	0
Etossuximida	1	4,5	0	0
Zonisamida	0	0	1	12,5

Teste Fisher ou qui-quadrado; NC= não controlado; C= controlado.

A Tabela 3 mostra os dados antropométricos de pacientes com epilepsia refratária, distribuídos nos grupos: controlado (C) e não controlado (NC) pela ingestão de ômega 3 nos diferentes períodos avaliados (pré, 3, 6, 9 e 12 meses). Observou-se que não houve diferença significativa para as variáveis peso, altura, IMC e DCT entre os grupos ($p>0,05$).

Tabela 3. Valores médios e desvios padrão para dados antropométricos de pacientes com epilepsia refratária controlados (C) e não controlados (NC) pela ingestão de ômega 3 nos períodos pré, 3, 6, 9 e 12 meses avaliados.

Variáveis	Pré	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Peso (kg)					
(NC)	40,4±18,6	39,5±19,0	40,5±23,1	48,2±25,3	-
(C)	43,5±19,9	44,5±20,3	44,4±20,6	44,7±20,6	45,7±21,9
Altura (cm)					
(NC)	142,5±21,8	143,9±21,5	142,8±24,3	146,1±30,5	-
(C)	143,5±20,2	144,0±20,2	145,6±19,8	145,6±19,8	145,1±20,1
IMC (kg/cm ²)					
(NC)	19,0±5,1	18,0±5,2	18,2±5,5	20,6±5,2	-
(C)	20,0±4,6	20,3±4,7	19,8±4,9	20,0±5,0	20,5±5,5
DCT (mm)					
(NC)	11,4±7,4	12,5±8,7	12,0±7,8	12,4±6,3	-
(C)	13,7±6,7	14,8±7,6	13,5±6,4	14,1±6,4	14,8±7,3

Teste Mann Whitney; Valores apresentados em M±DP; C= controlado; NC= não controlado; IMC= índice de massa corporal; DCT= dobra cutânea tricipital.

A Figura 11 mostra a porcentagem de pacientes com adequação do índice peso/estatura. Não foi encontrada diferença ($p>0,05$) entre os grupos com crises controladas e não controladas em cada período avaliado. Ainda, observa-se que em todos os períodos avaliados, a maioria dos pacientes manteve estado nutricional adequado.

Figura 11. Porcentagem de pacientes de acordo com a adequação do índice peso/estatura nos grupos avaliados. A: período pré-suplementação; B: após 3 meses de suplementação; C: após 6 meses de suplementação; D: após 9 meses de suplementação; E: após 12 meses de suplementação. Não houve diferença entre os grupos. Teste de qui-quadrado ($p > 0,05$).

A análise comparativa entre os grupos controlado e não controlado não evidenciou diferença significativa ($p > 0,05$) entre a ingestão alimentar, incluindo

ingestão calórica, de ômega 6 e 3, além de colesterol (Tabela 4). Assim, os pacientes que tiveram ou não suas crises controladas apresentaram padrão alimentar semelhante.

Tabela 4. Valores médios e desvios padrão para ingestão calórica, de ômega 6, 3 e colesterol em pacientes com epilepsia refratária controlados (C) e não controlados (NC) nos períodos pré, 6 e 12 meses avaliados.

Ingestão	Pré	6 meses	12 meses
Calorias (kcal/dia)			
(NC)	1632,0±528,5	1454,4±368,8	-
(C)	1553,3±381,0	1457,3±384,0	1416,6±290,9
Ômega 6 (g/dia)			
(NC)	8,6±2,4	8,4±1,8	-
(C)	8,1±2,3	7,7±4,8	7,8±1,4
Ômega 3 (g/dia)			
(NC)	0,9±0,2	0,9±0,1	-
(C)	0,9±0,4	0,8±0,5	0,9±0,2
Colesterol (mg/dia)			
(NC)	188,4±95,3	207,4±68,5	-
(C)	155,8±110,0	210,5±102,6	199,4±84,1

Teste Mann Whitney; Valores apresentados em M±DP; C= controlado; NC= não controlado.

Com relação a análise do perfil bioquímico, os valores das variáveis avaliadas se apresentaram dentro dos valores desejáveis recomendados. Ainda, as concentrações séricas de colesterol total no grupo controlado nos períodos de 3 (171,3±11,3mg/dL) e 12 meses (187,5±20,0mg/dL) apresentaram-se dentro dos valores limítrofes, contudo sem diferença estatisticamente significativa quando comparados com os mesmos períodos no grupo não controlado ($p>0,05$) (Tabela 5).

Tabela 5. Valores médios e desvios padrão para índices bioquímicos de pacientes com epilepsia refratária controlados (C) e não controlados (NC) pela ingestão de ômega 3 nos períodos pré, 3, 6, 9 e 12 meses avaliados.

Variáveis	Pré	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
TG (mg/dL)					
(NC)	84,5±49,5	63,7±26,5	81,4±38,6	72,6±31,1	67,5±33,6
(C)	78,3±29,1	70,1±34,1	74,0±19,5	78,3±20,1	71,6±21,8
LDL-C (mg/dL)					
(NC)	96,1±23,8	93,7±19,7	104,2±28,0	107,2±34,9	105,5±37,8
(C)	99,5±24,3	104,2±12,5	104,6±19,0	110,4±28,6	97,3±47,0
HDL-C (mg/dL)					
(NC)	52,0±13,9	52,4±13,9	48,4±16,5	47,5±13,1	50,5±19,0
(C)	52,8±13,1	50,1±16,4	53,4±18,9	51,5±12,3	56,8±9,6
CT (mg/dL)					
(NC)	165,7±24,3	159,3±22,9	168,9±32,8	168,8±40,2	169,7±46,5
(C)	166,9±23,6	171,3±11,3	172,0±12,3	168,2±29,4	187,5±20,0
Glicemia (mg/dL)					
(NC)	78,3±9,2	78,9±8,0	77,9±9,5	78,6±10,7	82,2±7,8
(C)	82,5±7,6	77,1±9,2	77,5±5,3	77,6±12,9	78,3±9,5

Teste Mann Whitney; Valores apresentados em M±DP; C= controlado; NC= não controlado; TG= triglicérides; LDL-C= fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL-C= fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; CT= colesterol total.

A Tabela 6 mostra que a quantidade de ácido graxo ômega 3 suplementada por kg de peso foi semelhante entre os grupos de pacientes que tiveram ou não suas crises controladas.

Tabela 6. Valores médios e desvios padrão para quantidade de ômega 3 suplementada por kg de peso dos pacientes com epilepsia refratária controlados (C) e não controlados (NC) nos períodos pré, 3, 6, 9 e 12 meses avaliados.

Variáveis	Pré	3 meses	6 Meses	9 meses	12 meses
Ômega 3 (mg/kg)					
(NC)	95,2±54,9	98,0±55,6	101,4±58,5	88,5±63,8	-
(C)	82,9±37,0	81,4±36,7	82,2±37,0	80,8±55,3	80,5±37,0

Teste Mann Whitney; Valores apresentados em M±DP; C= controlado; NC= não controlado.

Com relação as concentrações séricas de ômega 3, não foi observada diferença significativa entre os grupos nos diferentes períodos avaliados (Figura 12). Avaliando a adequação dessas concentrações, observou-se um percentual expressivo de pacientes com concentrações abaixo do limite inferior no início do estudo em ambos os grupos. Entretanto, não foi encontrada diferença ($p>0,05$) entre os grupos com crises controladas e não controladas no decorrer do estudo (Figura 13).

Figura 12. Concentrações séricas de ômega 3 no decorrer do estudo. A: todos os pacientes (n=30); B: pacientes que não tiveram suas crises controladas (n=22); C: pacientes que tiveram suas crises controladas (n=8).

Figura 13. Porcentagem de pacientes de acordo com a adequação das concentrações séricas de ômega 3 nos grupos avaliados. A: período pré-suplementação; B: após 3 meses de suplementação; C: após 6 meses de suplementação; D: após 9 meses de suplementação; E: após 12 meses de suplementação. Não houve diferença entre os grupos. Teste de qui-quadrado ($p>0,05$).

Em relação ao número de crises apresentadas pelos pacientes, não foi observada diferença significativa entre os grupos nos períodos avaliados (Tabela 7).

Tabela 7. Valores médios e desvios padrão para a frequência de crises em pacientes com epilepsia refratária. Controlados (C) e não controlados (NC) nos períodos pré, 3, 6, 9 e 12 meses avaliados.

Variáveis	Pré	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Crises (n)					
(NC)	72,5±164,9	29,1±34,8	23,4±19,0	23,9±18,2	-
(C)	211,7±305,4	28,0±38,4	24,3±31,6	36,5±54,5	22,5±35,1

Teste Mann Whitney; Valores apresentados em M±DP; C= controlado; NC= não controlado.

Com relação aos pacientes que tiveram suas crises controladas, análise de regressão linear mostra a contribuição da variável independente tempo nas variáveis antropométricas e bioquímicas (Tabela 8). A suplementação de ômega 3 não modificou o peso, IMC, perfil lipídico dos pacientes avaliados; entretanto alterou as concentrações plasmáticas de ômega 3. Os dados mostram que para cada 3 meses de suplementação, as concentrações séricas de ômega 3 aumentam em 252,3 mg/dL.

Observou-se também a contribuição da variável independente tempo de suplementação no número de crises de pacientes com epilepsia refratária, mostrando que o tempo de suplementação influencia o número de crises (Tabela 9). Os dados mostram que para cada período de tempo de suplementação, a frequência de crises foi reduzido em 12,3 vezes.

A tabela 10 ilustra o número de crises epiléticas durante o tratamento e a idade de início da epilepsia mostrando a redução da frequência de crises para cada período de tempo.

Tabela 8. Modelo de análise de regressão linear mostrando a contribuição do tempo de suplementação de ômega 3 nas variáveis antropométricas e bioquímicas.

Variável	B	r²	β	P
Peso (kg)	0,148	0,001	0,032	0,842
IMC (kg/m ²)	0,022	0,000	0,020	0,904
TG (mg/dL)	-0,500	0,010	-0,101	0,545
LDL (mg/dL)	0,139	0,000	0,022	0,907
HDL (mg/dL)	0,062	0,001	0,024	0,902
CT (mg/dL)	0,964	0,041	0,203	0,283
Ômega 3 (mg/dL)	252,312	0,081	0,323	0,042

IMC= índice de massa corporal; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteínas de alta densidade; CT= colesterol total.

Tabela 9. Modelo de análise de regressão linear mostrando a contribuição do tempo de suplementação de ômega 3 para variável dependente número de crises.

Variável	B	r²	β	P
Número de crises	-12,327	0,096	-0,345	0,029

Tabela 10: Número de crises epilépticas durante tratamento com ácidos graxos omega-3

Pacientes	Idade de início da epilepsia	Tempo de tratamento				
		PRÉ	3M	6M	9M	12M
E1	3 M	35	7	7	10	12
E2	2 D	4	1	2	2	2
E3	9 M	36	28	21	28	
E4	2 A	28	28	35		
E5	1A 6M	35	35			
E6	7 M	140	21	28	28	28
E7	17 D	35	21	21	12	
E8	7 M	30	44	46,5		
E9	3 M	40	105			
E10	10 M	1	2			
E11	3 M	500	14	14	60	
E12	1 D	105	105	77	140	28
E13	1A 6M	500	3	8	5	1
E14	6 A	3	0,5	21	21	
E15	5 A	21	14			
E16	2 M	14	14	21		
E17	1A 6M	28	60	73		
E18	1 M	420	145			
E19	4A 8M	105	4	8	3	
E20	10 M	21	16	14	16	
E21	3 A	16	32			
E22	2 A	6	10			
E23	3 D	500	70	70	105	105
D1	1A 3M	5	2,81	1,81	1,16	2,54
D2	2 M	4,37	5,16	6,5		
D3	3 M	15	12			
D4	7 A	5	14	1	2	2
D5	1A 8M	4	28			
D6	7 A	21	3	2		
G1	3 M	14	21	21	28	

E, pacientes com etiologia estrutural; D, pacientes com etiologia desconhecida; G, pacientes com etiologia genética; A, idade em anos; M, idade em meses; d, idade em dias.

Discussão

5. DISCUSSÃO

Nossos achados mostraram associação positiva da suplementação de 3g diárias de ácido graxo ômega-3 no controle de crises epiléticas em crianças e adolescentes com epilepsia de difícil controle e na normalização das concentrações séricas dos ácidos graxos. Entretanto, não foi observada diferença no estado nutricional, incluindo índices antropométricos e bioquímicos dos pacientes que tiveram e não tiveram suas crises controladas.

Estudo duplo-cego placebo-controlado em casuística de adultos ingleses com suplementação de 1.000 mg de óleo de peixe (171 mg de EPA e 112 mg de DHA) por 12 semanas, mostrou redução do número de crises nas seis primeiras semanas após o início do tratamento, porém esta redução não foi mantida após estas seis primeiras semanas (Yuen *et al.*, 2005). De acordo com esses autores, a perda de efeito após as 6 semanas iniciais pode ser devido à dose de EPA e DHA utilizado no estudo. Esta dose pode ser responsável por uma diminuição nas concentrações de AA pós as primeiras semanas, o que explicaria o não controle de crises após esse período (Yuen *et al.*, 2005).

Corroborando esses dados, estudo desenvolvido com pacientes adultos hospitalizados em Israel que receberam suplementação de ômega-3 por seis meses encontrou um efeito anticonvulsivante do ômega-3, mostrando que esta suplementação pode melhorar os sintomas da epilepsia (Schlanger & Amancio, 2002). Outro estudo realizado com crianças ($6,9 \pm 2,5$ anos) com epilepsia resistente a medicamentos submetidas a suplementação diária de óleo de peixe (240 mg de DHA e 360 mg de EPA) por três meses, mostrou redução do

número de ataques epiléticos por mês, sugerindo que os ácidos graxos ômega 3 podem ajudar no controle de crises (Reda, 2015).

Os efeitos biológicos do ômega-3 no controle das crises ainda não estão totalmente elucidados. Entretanto, acredita-se que, da mesma forma que esses ácidos graxos podem prevenir arritmias cardíacas pela redução da excitabilidade dos cardiomiócitos (Okuyama *et al.*, 1996), uma inativação similar tem sido observada em neurônios isolados do hipocampo, aumentando o seu limiar do potencial de ação (Young *et al.*, 2000). Ainda, estudo experimental mostrou que os ácidos graxos ômega-3 podem prevenir o estado epilético associado a alterações neuropatológicas do hipocampo (Ferrari *et al.*, 2008).

Por um outro lado, não houve redução do número de crises após uso de EPA por 12 semanas em adultos com convulsões focais refratárias (Yuen *et al.*, 2012). Porém, tais autores discutem que, por se tratar de um estudo pequeno e não randomizado, um possível efeito do EPA sobre as convulsões não pode ser desconsiderado (Yuen *et al.*, 2012). Ainda, uma recente revisão mostrou que os modelos animais fornecem uma fundamentação convincente e evidência substancial para um papel dos ácidos graxos ômega-3 na redução de convulsões. Contudo os resultados em seres humanos são limitados e insuficientes para apoiar a eficácia dos ácidos graxos ômega-3 na epilepsia resistente a fármacos neste momento (DeGiorgio & Taha, 2016). Outra meta-análise mostrou que a suplementação com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 não produziu diferenças significativas na frequência média de convulsões, qualidade de vida ou outros efeitos secundários. Os autores concluem que não há evidência suficiente para apoiar o uso de suplementos de

ômega-3 em pessoas com epilepsia refratária (Sarmiento Vasconcelos *et al.*, 2016). Assim, o uso de ácido graxo ômega-3 como tratamento adjuvante de epilepsia de difícil controle não está totalmente estabelecido. No presente estudo, os pacientes com epilepsia refratária acompanhados no Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle do HCFMRP-USP, são atendidos por médicos especializados na área, juntamente com os profissionais da nutrição. Ressalta-se que a suplementação com ácidos graxos não é procedimento de rotina devido ao seu alto custo. Pesquisa com epileptologista nos centros especializados de epilepsia do Brasil, evidenciou que 10% dos profissionais conversam com seus pacientes sobre o uso de ômega-3 e a suplementação é indicada apenas quando o paciente pede pela prescrição (Scorza *et al.*, 2013).

Nossos achados mostram que as concentrações séricas de ômega-3 dosadas durante o estudo não diferiram entre os grupos que tiveram e não tiveram suas crises controladas. Ainda, não foi encontrada diferença entre o percentual de pacientes com as concentrações dentro os valores de normalidade nos diferentes grupos. Por outro lado, as análises de regressão linear mostraram que o tempo de suplementação propiciou aumento das concentrações de ômega-3 acima do limite superior da normalidade naqueles pacientes que tiveram suas crises controladas. Desta maneira, pode-se fazer uma relação direta entre a suplementação de ômega-3 e o aumento das concentrações séricas desse ácido graxo.

Ressalta-se que a mesma dose do ácido graxo ômega-3 (3 g/dia) foi ofertada a todos os pacientes do estudo, independente do peso corporal. Análise da dose/kg de peso corporal mostrou que não houve diferença entre os grupos. Não encontramos na literatura estudos sobre a dose/kg de peso

corporal que deve ser suplementada a esses pacientes. A maioria dos estudos encontrados na literatura mostra a quantidade suplementada por dia, e não por peso corporal (Bromfield *et al.*, 2008; Yuen *et al.*, 2005).

Os ácidos graxos ômega-3 têm um papel importante nas propriedades estruturais e funcionais das membranas neuronais, afetando as funções da membrana, tais como sensibilidade do receptor e liberação de neurotransmissor (Yuen A *et al.*, 2004) e assim, esses ácidos graxos exercem importante efeito nas propriedades físicas da membrana (Reda *et al.*, 2015). Estudos farmacológicos mostram que a prostaglandina E2 e outros mediadores pró-inflamatórios estão elevados em modelos animais de epilepsia (Naffah-Mazzacoratti *et al.*, 1995; Vezzani *et al.*, 2002). Ainda, a enzima fosfolipase A2 (PLA2) que libera AA a partir de fosfolípidos de membrana, e oxidoreductase ciclo-oxigenase-2 (COX2) que converte AA para mediadores pró-inflamatórios são ativados ou induzidos por convulsões (Bazan *et al.*, 2002; Okada *et al.*, 2001). Neste contexto, os ácidos graxos ômega-3 tem o potencial de reduzir os mediadores pró-inflamatórios por inibição das enzimas fosfolipase A2 (PLA2) (Finnen & Lovell, 1991) e ciclo-oxigenase 2 (COX2) (Obata *et al.*, 1999).

Em relação ao estado nutricional, a maioria dos pacientes avaliados (61%) no presente estudo apresentou IMC para idades dentro das faixas de normalidade. Entretanto, observou-se que parte significativa (39%) encontrava-se com o índice acima do recomendado. Ainda, não foi encontrada diferença entre peso, estatura, IMC e DCT entre os grupos. Assim, nossos dados mostram estado nutricional semelhante entre os pacientes que tiveram ou não suas crises controladas com a suplementação.

A ideia de que a subnutrição pode levar a epilepsia tem sido relatada em estudos básicos, entretanto não foi demonstrada em humanos. Embora a subnutrição possa predispor o cérebro para convulsões, esta provavelmente não é a causa da doença (Gietzen *et al.*, 1996; Palencia *et al.*, 1996). Estudo conduzido com crianças de uma instituição governamental brasileira para tratamento da epilepsia mostrou maior número de casos de epilepsia entre crianças subnutridas quando comparados àquelas com peso adequado, entretanto a diferença não foi significativa. Assim, os autores concluíram que a subnutrição não foi a causa da epilepsia nesses casos, pois a associação desta com outras doenças também poderia estar envolvida na etiologia dos danos do sistema nervoso central (Nunes *et al.*, 1999).

Por outro lado, autores acreditam que a epilepsia em si pode levar a subnutrição por gerar dificuldades de alimentação adequada incluindo, anorexia, dificuldades de mastigação e/ou deglutição ou vômitos (Trier & Thomas, 1998). Ainda, o uso de alguns medicamentos anticonvulsivantes, como por exemplo drogas que afetam a regulação do balanço energético e apetite, podem influenciar o estado nutricional (Richard *et al.*, 2000; Lampl *et al.*, 1991). Neste contexto, estudo em casuística italiana encontrou que 40% das crianças com epilepsia estavam subnutridas, sendo que o estado nutricional foi pior nas crianças mais afetadas pela doença (Bertoli *et al.*, 2006).

Devido ao padrão de dieta estabelecido durante todo o tratamento da epilepsia, optou-se por realizar a avaliação da ingestão alimentar somente no início e após 6 e 12 meses da suplementação, não sendo realizada após 3 e 9 meses. Assim, observou-se um padrão semelhante entre os pacientes que tiveram ou não as crises controladas.

Por outro lado, observou-se uma baixa ingestão de ômega-3 por esses pacientes em todo o decorrer do estudo. A média de consumo encontrada no nosso estudo foi de 0,9 g/dia. Estudo em casuística brasileira encontrou um consumo médio de 1,4 g de ômega-3 entre criança pré-escolares (Tavares *et al.*, 2012). Já estudo conduzido com crianças americanas diabéticas de diversas faixas etárias encontrou ingestão de aproximadamente 1,2 g/dia (Norris *et al.*, 2007). Destaca-se dentre os principais alimentos fontes de ômega-3 estão os peixes de água fria como o salmão, a sardinha e a cavala (Domingo *et al.*, 2007), alimentos que são poucos consumidos pela população brasileira. Pesquisas mostram que o consumo de pescado no Brasil está aquém do recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2007). Os possíveis motivos para o baixo consumo estão relacionados aos preços elevados e a baixa qualidade, resultante de problemas de manipulação na comercialização in natura, conservação e armazenamento (Isaac & Almeida, 2011; Sartori & Amancio, 2012).

No presente estudo as variáveis do perfil lipídico foram semelhantes entre os grupos nos diferentes períodos avaliados, as quais estavam dentro dos valores recomendados. Na literatura são escassos estudos avaliando o perfil lipídico de crianças submetidas à suplementação com ácido graxo ômega-3. Nesse sentido, pesquisa sueca composta por 25 crianças com epilepsia submetidas à dieta cetogênica e suplementação com ômega-3 (Dahlin *et al.*, 2007), mostrou que níveis séricos de colesterol e triglicérides apresentaram discreta elevação durante a dieta. Isto indica que é possível manter estes parâmetros próximos da normalidade durante uma dieta tão extrema no teor de lipídios. Contudo, os autores ressaltam a importância para

escolha dos tipos de gorduras incluídas na dieta, além da suplementação com ácido graxo ômega-3, fator que pode desempenhar benefícios cardiovasculares (Dahlin *et al.*, 2007). Tais benefícios estão relacionados com efeito antiarrítmico dos ácidos graxos ômega-3, observados em modelos animais e humanos (Sellmayer *et al.* 1995; Singer & Wirth, 2004; Geelen *et al.*, 2005). Este efeito protetor também é mediado por melhorias na variabilidade da frequência cardíaca (VFC), cujos índices reduzidos são reconhecidos como fatores de risco para arritmias ventriculares e morte súbita (Christensen *et al.*, 1996; O'Keefe *et al.*, 2006). Nesse sentido, DiGiorgio *et al.* (2008), acreditam que se validados e controlados por maiores ensaios clínicos, os ácidos graxos ômega-3 podem eventualmente melhorar a saúde e prolongar a vida dos indivíduos com epilepsia.

Ainda com relação aos fatores de risco cardiovasculares avaliados neste estudo (reduzidos níveis de HDL e elevados de TG), DeGiorgio *et al.* (2008), realizaram suplementação de altas doses de óleo de peixe (9600 mg/dia) e ácido graxo ômega-3 (2880 mg/dia) em 11 indivíduos adultos com epilepsia refratária e observaram discreto aumento nos níveis de HDL (52 mg/dL para 56 mg/dL) e redução de triglicérides (117,18 mg/dL para 76 mg/dL) após 12 semanas de suplementação. Contudo, os autores esclarecem que a diferença não foi significativa ($p > 0,05$ para ambas variáveis) pode ser devido ao reduzido tamanho amostral, assim como no presente estudo, embora observado em crianças.

Tratando-se do perfil lipídico, alguns estudos apontam que medicamentos anticonvulsivantes podem atuar elevando as concentrações de colesterol total e LDL, levando à dislipidemia e risco aumentado para doenças

cardiovasculares (Mintzer *et al.*, 2009; Mintzer *et al.*, 2012; Svalheim *et al.*, 2010, Yamamoto *et al.*, 2016). Neste estudo, por se tratar de epilepsia refratária os pacientes foram submetidos à tratamento com múltiplas drogas, incluindo aquelas citadas na Tabela 2. Contudo, os índices bioquímicos foram avaliados e acompanhados a cada trimestre, e nesse caso ambos os grupos (controlado e não controlado) apresentaram valores dentro do desejável nos diferentes tempos avaliados. Ressalta-se que os medicamentos utilizados no tratamento da epilepsia foram mantidos durante todo o seguimento longitudinal do estudo. Contudo, não foi observada diferença entre os medicamentos utilizados pelos pacientes que tiveram ou não suas crises controladas.

Neste estudo, os medicamentos mais utilizados por ambos os grupos foram clobazam, lamotrigina e carbamazepina. Sabe-se que a carbamazepina é uma droga comumente usada na epilepsia parcial da infância, cujo efeito induz enzimas microssomais do fígado que levam à alteração no metabolismo de ácidos biliares, colesterol e outros lipídios, bilirrubinas, além de várias moléculas endógenas que são metabolizadas por essas enzimas (Luoma, 1988). Diferentemente dos dados observados neste estudo, vários autores observaram alterações de índices bioquímicos em crianças com epilepsia tratadas com a carbamazepina e outras drogas antiepiléticas (Saleh *et al.*, 2012; Aggarwal *et al.*, 2009; Cheng *et al.*, 2010; Eiris *et al.*, 2000). Por outro lado, a literatura apresenta controversias sobre o tema (Deda *et al.*, 2003, Harit *et al.*, 2015).

De acordo com a Academia Americana de Pediatria (American Academy of Pediatrics, 1992) a hiperlipidemia é um dos principais fatores de risco para a aterosclerose, cujo primeiro sinal pode ser detectado na primeira infância.

Manimekalai *et al.*, (2014) observaram em jovens adultos que a concentração sérica de certos lipídios e lipoproteínas é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença coronariana em idosos. Assim, como realizado no presente estudo, alguns autores sugerem que a avaliação das alterações nas concentrações séricas de lipídios após a administração de fármacos antiepiléticos, pode ser útil para os especialistas na escolha do fármaco mais seguro, e desse modo, prevenir complicações cardiovasculares na vida adulta (Manimekalai *et al.*, 2014; Yilmaz *et al.*, 2001).

Um outro fator relevante observado no presente estudo, refere-se à etiologia da epilepsia. Nesse caso, a etiologia do tipo estrutural foi mais frequente (75%) no grupo que apresentou suas crises controladas durante a suplementação de ômega-3. Ressalta-se que durante a seleção dos participantes deste estudo, incluiu-se crianças diagnosticadas com epilepsia refratária, independente da etiologia ou classificação da doença. Assim, após a suplementação, a análise estatística mostrou a referida distribuição da etiologia estrutural preferencialmente no grupo controlado. A literatura fornece algumas evidências clínicas (Schlanger *et al.*, 2002) e em modelos experimentais (Voskuyl *et al.*, 1998; Yehuda *et al.*, 1994), sugerindo que a suplementação de ácidos graxos ômega-3 diminui a duração e a frequência das crises, resultando em efeitos neuroprotetores contra lesões cerebrais induzidos pelas crises (Ferrari *et al.*, 2008). Essa mesma avaliação associada a etiologia da epilepsia também é realmente escassa ou inexistente na literatura.

Algumas teorias relacionadas com a etiologia da epilepsia são postuladas. Um exemplo refere-se ao envolvimento da via inflamatória com epilepsia do lobo temporal (Vezzani *et al.*, 2005; Varella *et al.*, 2011). Nesse

caso, pacientes com formas específicas de epilepsia apresentam uma resposta inflamatória periférica ligada à condição. Além disso, uma resposta aumentada de citocinas também tem sido relatada nesses casos (Lehtimaki *et al.*, 2004). Outro evento que ocorre durante convulsões de longa duração é a disfunção da barreira hematoencefálica (Li *et al.*, 2013; Danjo *et al.*, 2013), permitindo a entrada de proteínas e células sanguíneas para o cérebro, aumentando a inflamação local e a excitabilidade de modo contínuo e cíclico.

No contexto da inflamação, modelos experimentais indicam que o tratamento com ácidos graxos ômega-3, poderia reduzir os níveis sanguíneos de proteína C reativa (uma importante molécula relacionada a fase aguda do processo inflamatório) e citocinas, demonstrando que esses ácidos graxos podem reduzir a inflamação após o início do status epilepticus (SE) e durante a epileptogênese, contudo estudos em humanos avaliando essa associação, são escassos.

Assim, a partir dos nossos resultados, supomos que o controle das crises com a suplementação de ômega-3 pode estar relacionada com a etiologia da epilepsia, sendo mais eficaz nos casos de epilepsia de etiologia estrutural e crise focal. Desse modo, entender a classificação da epilepsia está intimamente associado com a melhor orientação e seleção de terapias antiepilépticas, inclusive a suplementação com ácidos graxos.

É importante ressaltar as limitações do presente estudo. Nesse caso, o reduzido tamanho amostral deve-se ao caráter prospectivo deste estudo, considerando-se que não se poderia alterar a medicação dos pacientes durante os doze meses do estudo, exceto nos casos de agravamento da condição

clínica do paciente. Neste contexto, consideramos a suplementação com ômega-3 um tratamento paralelo e adjuvante.

Conclusão

6. CONCLUSÃO

- A suplementação com ácido graxo ômega 3 como terapia adjunta no controle de crises em crianças e adolescentes com epilepsia refratária é eficaz. O tempo de suplementação altera o número de crises ao longo dos 12 meses de tratamento;
- O estado nutricional das crianças que controlaram ou não as crises convulsivas durante o tratamento com o ácido graxo ômega 3 caracteriza-se como eutrofia e é semelhante entre os grupos. Ainda, o consumo alimentar e perfil bioquímico não difere entre as crianças que controlaram ou não as crises convulsivas durante o tratamento com o ácido graxo ômega 3;
- Isoladamente o perfil plasmático dos ácidos graxos não se apresenta alterado entre os grupos controlado e não controlado com suplementação de ômega 3. Contudo, o tempo de suplementação altera os níveis plasmáticos de ômega 3;
- A etiologia do tipo estrutural é mais frequente no grupo de pacientes com crises controladas. Além disso, a classificação da epilepsia é distribuída entre encefalopatia epiléptica e epilepsia focal;
- Naqueles pacientes que tiveram suas crises controladas, a suplementação de ômega 3 aumenta as concentrações plasmáticas de ômega 3, contudo não interfere no peso, IMC e perfil lipídico.

Referências Bibliográficas

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aggarwal A, Singh V, Batra S, Faridi MM, Sharma S. Effect of carbamazepine therapy on serum lipids in children with partial epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2009 Feb;40(2):94-7.
2. Al Khayat HA, Awadalla MM, Al Wakad A, Marzook ZA. Polyunsaturated fatty acids in children with idiopathic intractable epilepsy: Serum levels and therapeutic response. *J Pediatr Neurol*. 2010;8:175–85.
3. Alwayn IP, Gura K, Nosé V, Zausche B, Javid P, Garza J, et al. Omega-3 fatty acid supplementation prevents hepatic steatosis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res*. 2005 Mar;57(3):445-52.
4. American Academy of Pediatrics, National cholesterol education program. Report of expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics*. 1992 Mar;89(3):495-501.
5. Artebum LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6 Suppl):1467S-1476S.
6. Ashrafi MR, Hosseini SA, Zamani GR, Mohammadi M, Tavassoli A, Badv RS, et al. The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder. *Acta Neurol Belg*. 2017 Mar;117(1):175-182.
7. Bailey EE, Pfeifer HH, Thiele EA. The use of diet in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005 Feb;6(1):4–8.
8. Bancaud J, Henriksen O, Rubio-Donnadieu F, Seino M, Dreifuss FE, Penry JK, et al. Proposal for revised clinical and electroencephalographic

- classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981 Aug;22(4):489-501.
9. Bancaud J, Henriksen O, Rubio-Donnadieu F, Seino M, Dreifuss FE, Penry JK, et al. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug;30(4):389-99.
 10. Baulac M, de Boer H, Elger C, Glynn M, Kälviäinen R, Little A, Mifsud J, et al. Epilepsy priorities in Europe: A report of the ILAE-IBE Epilepsy Advocacy Europe Task Force. *Epilepsia*. 2015 Nov;56(11):1687-95.
 11. Bautista JF, Lüders HO. Semiological seizure classification: relevance to pediatric epilepsy. *Epileptic Disord*. 2000 Mar;2(1):65-72.
 12. Bazan NG, Tu B, Rodriguez de Turco EB. What synaptic lipid signaling tells us about seizure-induced damage and epileptogenesis. *Prog Brain Res*. 2002;135:175-85.
 13. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85.
 14. Berg AT, Cross JH. Classification of epilepsies and seizures: historical perspective and future directions. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:99-111.
 15. Berg AT, Millichap JJ. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013 Jun;19(3 Epilepsy):571-97.

16. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*. 2011 Jun;52(6):1058-62.
17. Berg AT, Millichap JJ. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013 Jun;19(3 Epilepsy):571-97.
18. Bertoli S, Cardinali S, Veggiotti P, Trentani C, Testolin G, Tagliabue A. Evaluation of nutritional status in children with refractory epilepsy. *Nutr J*. 2006 Apr 26;5:14.
19. Bladin PF, Eadie MJ. A disease once sacred: a history of the medical understanding of epilepsy. 1st Edition. John Libbey Eurotext; October 15, 2001).
20. Bortolini LG, Kulak CA, Borba VZ, Silvado CE, Boguszewski CL. Endocrine and metabolic effects of antiepileptic drugs. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Oct;53(7):795-803.
21. Bourre JM. Omega-3 fatty acids in psychiatry. *Med Sci (Paris)*. 2005 Feb;21(2):216-21.
22. Briggs SW, Galanopoulou AS. Altered GABA signaling in early life epilepsies. *Neural Plast*. 2011;2011:527605.
23. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet*. 2000 Jul 22;356(9226):323-9.
24. Bromfield E, Dworetzky B, Hurwitz S, Eluri Z, Lane L, Replansky S, et al. A randomized trial of polyunsaturated fatty acids for refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008 Jan;12(1):187-90.
25. Brown JM, Chung S, Sawyer JK, Degirolamo C, Alger HM, Nguyen TM, et al. Combined therapy of dietary fish oil and stearoyl-CoA desaturase 1

- inhibition prevents the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Jan;30(1):24-30.
26. Burdge GC, Calder PC. Dietary alpha-linolenic acid and health-related outcomes: a metabolic perspective. *Nutr Res Rev.* 2006 Jun;19(1):26-52.
 27. Calder PC. Mechanism of action of n3 fatty acids. *J Nutr.* 2012 Mar;142(3):592S-599S.
 28. Calder PC. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci* 2004 Jul;107:01-11
 29. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006 Sep;75(3):197–202.
 30. Camfield P. Issues in epilepsy classification for population studies. *Epilepsia.* 2012 Jul;53 Suppl 2:10-3.
 31. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. 2000 CDC growth charts: United States. Hyaltsville: CDC; 2002.
 32. Chan EJ, Cho L. What can we expect from omega-3 fatty acids? *Cleve Clin J Med.* 2009 Apr;76(4):245-51.
 33. Cheng LS, Prasad AN, Rieder MJ. Relationship between antiepileptic drugs and biological markers affecting long-term cardiovascular function in children and adolescents. *Can J Clin Pharmacol.* 2010 Winter;17(1):e5-46.
 34. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E, Aaroe J, Toft E, Møller J, et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. *BMJ.* 1996 Mar 16;312(7032):677-8.

35. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985 Jul-Aug;26:268–278.
36. Dahlin M, Hjelte L, Nilsson S, Amark P. Plasma phospholipid fatty acids are influenced by a ketogenic diet enriched with n-3 fatty acids in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007 Feb;73(2):199-207.
37. Danjo S, Ishihara Y, Watanabe M, Nakamura Y, Itoh K. Pentylentetrazole induced loss of brain–blood barrier integrity involves excess nitric oxide generation by neuronal nitric oxide synthase. *Brain Res.* 2013 Sep 12;1530:44-53.
38. Deda G, Caksen H, Içağasioğlu D. Effect of long-term carbamazepine therapy on serum lipids, vitamin B12 and folic acid levels in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Feb;16(2):193-6.
39. DeGiorgio CM, Miller P, Meymandi S, Gornbein JA. n-3 fatty acids (fish oil) for epilepsy, cardiac risk factors, and risk of SUDEP: clues from a pilot, double-blind, exploratory study. *Epilepsy Behav.* 2008 Nov;13(4):681-4.
40. DeGiorgio CM, Miller PR, Harper R, Gornbein J, Schrader L, Soss J, et al. Fish oil (n3 fatty acids) in drug resistant epilepsy: A randomised placebocontrolled crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Jan;86:65–70.
41. DeGiorgio CM, Taha AY. Omega-3 fatty acids (ω -3 fatty acids) in epilepsy: animal models and human clinical trials. *Expert Rev Neurother.* 2016 Oct;16(10):1141-5.

42. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 1996 Jun 13;334(24):1583-90.
43. Domingo JL, Bocio A, Falcó G, Llobet JM. Benefits and risks of fish consumption Part I. A quantitative analysis of the intake of omega-3 fatty acids and chemical contaminants. *Toxicology*. 2007 Feb 12;230(2-3):219-26.
44. Eiris J, Novo-Rodriguez MI, Del Rio M, Meseguer P, Del Rio MC, Castro-Gago M. The effects on lipid and apolipoprotein serum levels of long-term carbamazepine, valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2000 Aug;41(1):1-7.
45. Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001 Jun;42(6):796-803.
46. Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006 Sep;47(9):1558-68.
47. Engel JJ, Pedley TA. Introduction: What is Epilepsy ?. In Engel J, Pedley TA. ed. *lit. – Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. Vol 1, chapter1: p.1-7.
48. Engel Jr J, Pedley TA. *Epilepsy: a comprehensive textbook*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Vol 1, chapter1: p.1-13.
49. Fernandes JG, Schmidt MI, Tozzi S, Sander JW. Validation and comparison of screening questionnaires for populational studies of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1992;33:S132-3.

50. Ferrari D, Cysneiros RM, Scorza CA, Arida RM, Cavaleiro EA, de Almeida AC, et al. Neuroprotective activity of omega-3 fatty acids against epilepsy-induced hippocampal damage: quantification with immunohistochemical for calcium-binding proteins. *Epilepsy Behav.* 2008 Jul;13(1):36-42.
51. Finnen MJ, Lovell CR. Purification and characterisation of phospholipase A2 from human epidermis. *Biochem Soc Trans.* 1991 Apr;19(2):91S
52. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014 Apr;55(4):475-82.
53. Fontani G, Corradeschi F, Felici A, Alfatti F, Migliorini S, Lodi L. Cognitive and physiological effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur J Clin Invest.* 2005 Nov;35(11):691-9.
54. Forsgren L. Incidence and prevalence. in: Wallace SJ, Farrell K (Eds.) *Epilepsy in children.* 2nd ed. Arnold, London; 2004: 21–25.
55. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics.* 2007 Mar;119(3):535-43.
56. French JA. ILAE Classification Redux: Ready for Prime Time? *Epilepsy Curr.* 2014 Mar;14(2):84-5.
57. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981 Nov;34(11):2540-5.
58. Frisardi V, Panza F, Seripa D, Farooqui T, Farooqui AA. Glycerophospholipids and glycerophospholipid-derived lipid mediators: A

- complex meshwork in Alzheimer's disease pathology. *Prog Lipid Res.* 2011 Oct;50(4):313–30.
59. Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004 Mar;70(3):243-51.
60. Geelen A, Brouwer IA, Schouten EG, Maan AC, Katan MB, Zock PL. Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr.* 2005 Feb;81(2):416-20.
61. Gietzen DW, Dixon KD, Truong BG, Jones AC, Barrett JA, Washburn DS. Indispensable amino acid deficiency and increased seizure susceptibility in rats. *Am J Physiol.* 1996 Jul;271(1 Pt 2):R18-24.
62. Guelpa G, Marie A. A lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire. *Rev Ther Med Chirurg* 1911;78:8–13.
63. Guerreiro CAM. História do surgimento e desenvolvimento das drogas antiepilépticas. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2006;12 (suppl. 1):18-21.
64. Guil-Guerrero JL, Gómez-Mercado F, García-Maroto F, Campra-Madrid P. Occurrence and characterization of oils rich in gamma-linolenic acid Part I: Echium seeds from Macaronesia. *Phytochemistry.* 2000 Feb;53(4):451-6.
65. Harit D, Aggarwal A, Kalra S, Chhillar N. Effect of Carbamazepine and Valproate Monotherapy on Cardiovascular Risks in Epileptic Children. *Pediatr Neurol.* 2015 Jul;53(1):88-90.
66. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis.* 2008 Mar;197(1):12-24.

67. Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacol Res.* 2007 Mar;55(3):217-23.
68. Heron DS, Shinitzky M, Hershkowitz M, Samuel D. Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980 Dec;77(12):7463-7.
69. Heymsfield SB, Baumgastner RN, Pan SF. Avaliação nutricional da desnutrição por métodos antropométricos. In: Shils ME, Olson JÁ, Shike M, Ross AC. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Trad. A Favano, CM Donangelo, DA Marino, E Nopper, FS Moreno, F Navarro, et al. 9 ed. São Paulo: Lippicott Willianms &Wilkins: Manole, 2003, p965-85.
70. Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Capraz I, Bilir E, Arhan EP, Aydin K. Comparison of ILAE 2010 and semiological seizure classification in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017 Jan;129:41-50.
71. Holtkamp M, Meierkord H. Anticonvulsant, antiepileptogenic, and antiictogenic pharmacostategies. *Cell Mol Life Sci.* 2007 Aug;64(15):2023-41.
72. Hughes I, Russo K, Wang D. Idiosyncratic interactions between the ketogenic diet and valproic acid: a case series. *Neurology.* 2015 Aug;84:2478.
73. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology.* 1971 Nov;21(11):1097-103.
74. Isaac VJ, Almeida MC. El consumo de pescado en la Amazonía Brasileña, Relatório FAO. Roma: FAO; 2011.

75. James MJ, Ursin VM, Cleland LG. Metabolism of stearidonic acid in human subjects: comparison with the metabolism of other n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2003 May;77(5):1140-5.
76. Jan MM, Girvin JP Seizure semiology: value in identifying seizure origin. *Can J Neurol Sci.* 2008 Mar;35(1):22-30.
77. Kaindl AM, Asimiadou S, Manthey D, Hagen MV, Turski L, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and the developing brain. *Cell Mol Life Sci.* 2006 Feb;63(4):399-413.
78. Korff CM, Scheffer IE. Epilepsy classification: a cycle of evolution and revolution. *Curr Opin Neurol.* 2013 Apr;26(2):163-7.
79. Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. Efficacy of the atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology.* 2003 Dec 23;61(12):1789-91.
80. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2006 Feb;47(2):421-4.
81. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, 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 Jun;51(6):1069-77.
82. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000 Feb 3;342(5):314-9.
83. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Oct;75(10):1376-81.

84. Lampl Y, Eshel Y, Rapaport A, Sarova-Pinhas I. Weight gain, increased appetite, and excessive food intake induced by carbamazepine. *Clin Neuropharmacol.* 1991 Jun;14(3):251-5.
85. Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, Harris WS. Omega-3 fatty acids: cardiovascular benefits, sources and sustainability. *Nat Rev Cardiol.* 2009 Dec;6(12):753-8.
86. Lehtimäki KA, Keränen T, Huhtala H, Hurme M, Ollikainen J, Honkaniemi J, et al. Regulation of IL-6 system in cerebrospinal fluid and serum compartments by seizures: the effect of seizure type and duration. *J Neuroimmunol.* 2004 Jul;152(1-2):121-5.
87. Lennox WG, Lennox MA. *Epilepsy and Related Disorders*, Vol. 2. Little, Brown, Boston, 1960, pp. 735–739.
88. Lepage G, Roy CC. Improved recovery of fatty acid through direct transesterification without prior extraction or purification. *J Lipid Res.* 1984 Dec 1;25(12):1391-6.
89. Li LM, Sander JW. National demonstration project on epilepsy in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003 Mar;61(1):153-6.
90. Li YJ, Wang ZH, Zhang B, Zhe X, Wang MJ, Shi ST, et al. Disruption of the blood–brain barrier after generalized tonic–clonic seizures correlates with cerebrospinal fluid MMP-9 levels. *J Neuroinflammation.* 2013 Jul 5;10:80.
91. Lima PA, Sampaio LP, Damasceno NR. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics (Sao Paulo).* 2014 Oct; 69(10): 699–705.

92. Liu YM. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia*. 2008 Nov;49 Suppl 8:33-6.
93. Loddenkemper T, Kellinghaus C, Wyllie E, Najm IM, Gupta A, Rosenow F, et al. A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification. *Epileptic Disord*. 2005 Dec;7(4):308-16.
94. Luchtman DW, Song C. Cognitive enhancement by omega3 fatty acids from childhood to old age: Findings from animal and clinical studies. *Neuropharmacology*. 2013 Jan;64:550–65.
95. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, Dinner DS, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998 Sep;39(9):1006-13.
96. Lüders HO, Amina S, Baumgartner C, Benbadis S, Bermeo-Ovalle A, Devereaux M, Diehl B, et al. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia*. 2012 Mar;53(3):405-11.
97. Luoma PV. Microsomal enzyme induction, lipoproteins and atherosclerosis. *Pharmacol Toxicol*. 1988 May;62(5):243-9.
98. Manimekalai K, Visakan B, Salwe KJ, Murugesan S. Evaluation of Effect of Antiepileptic Drugs on Serum Lipid Profile among Young Adults with Epilepsy in a Tertiary Care Hospital in Pondicherry. *J Clin Diagn Res*. 2014 Aug;8(8):HC05-9.
99. Marino Júnior R, Cukiert A, Pinho E. Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study. *Arq Neuropsiquiatr*. 1986 Sep;44(3):243-54.

100. Marsh ED, Brooks-Kayal AR, Porter BE. Seizures and antiepileptic drugs: does exposure alter normal brain development? *Epilepsia*. 2006 Dec;47(12):1999-2010.
101. Martins, L.D , Terra, V. C. , Nicoletti, C. F. , Chiarello, P. G. , Marchini, J. S. , Sakamoto, A. C. , Nonino C.B. . Effect of the classic ketogenic diet on the treatment of refractory epileptic seizures. *Revista de Nutrição*. 2012 25: 565-573.
102. Mazza M, Pomponi M, Janiri L, Bria P, Mazza S. Omega-3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: An overview. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Jan 30;31(1):12-26.
103. McManus A, Merga M, Newton W. Omega-3 fatty acids. What consumers need to know. *Appetite*. 2011 Aug;57(1):80-3.
104. Meldrum BS. Anatomy, physiology, and pathology of epilepsy. *Lancet*. 1990 Jul 28;336(8709):231-4.
105. Meldrum BS. The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. *Neurology*. 1994 Nov;44(11 Suppl 8):S14-23.
106. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia Portaria SAS/MS nº 1319, de 25 de novembro de 2013. Retificada em 27 de novembro de 2015 Revoga a Portaria nº 492/SAS/MS, de 23 de setembro de 2010, 2015.
107. Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, Morales MC, Chervoneva I, Capuzzi DM, et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol*. 2009 Apr;65(4):448-56.
108. Mintzer S, Skidmore CT, Rankin SJ, Chervoneva I, Pequiot E, Capuzzi DM, et al. Conversion from enzyme-inducing antiepileptic drugs to

- topiramate: effects on lipids and C-reactive protein. *Epilepsy Res.* 2012 Jan;98(1):88-93.
109. Miranda MJ, Turner Z, Magrath G. Alternative diets to the classical ketogenic diet - Can we be more liberal? *Epilepsy Res.* 2012 Jul;100(3):278-85.
 110. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Nov 8;58(20):2047-67.
 111. Naffah-Mazzacoratti MG, Bellíssimo MI, Cavaleiro EA. Profile of prostaglandin levels in the rat hippocampus in pilocarpine model of epilepsy. *Neurochem Int.* 1995 Dec;27(6):461-6.
 112. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008 Jun;7(6):500-6.
 113. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2009 May;50(5):1109-17.
 114. Norris JM, Yin X, Lamb MM, Barriga K, Seifert J, Hoffman M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA.* 2007 Sep 26;298(12):1420-8.
 115. Nunes ML, Teixeira GC, Fabris I, Gonçalves RA. Evaluation of the Nutritional Status in Institutionalized Children and its Relationship to the Development of Epilepsy. *Nutritional Neuroscience.* 1999; 2(3):139-45.

116. O'Keefe JH, Abuissa H, Stenhaur DM, Harris WS. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2006 Apr 15;97(8):1127-30.
117. Obata T, Nagakura T, Masaki T, Maekawa K, Yamashita K. Eicosapentaenoic acid inhibits prostaglandin D2 generation by inhibiting cyclo-oxygenase-2 in cultured human mast cells. *Clin Exp Allergy.* 1999 Aug;29(8):1129-35.
118. Okada K, Yuhi T, Tsuji S, Yamashita U. Cyclooxygenase-2 expression in the hippocampus of genetically epilepsy susceptible EI mice was increased after seizure. *Brain Res.* 2001 Mar 16;894(2):332-5.
119. Okuyama H, Kobayashi T, Watanabe S. Dietary fatty acids--the N-6/N-3 balance and chronic elderly diseases. Excess linoleic acid and relative N-3 deficiency syndrome seen in Japan. *Prog Lipid Res.* 1996 Dec;35(4):409-57.
120. Palencia G, Calvillo M, Sotelo J. Chronic malnutrition caused by a corn-based diet lowers the threshold for pentylenetetrazol-induced seizures in rats. *Epilepsia.* 1996 Jun;37(6):583-6.
121. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution. *Epilepsia.* 2011 Dec;52(12):2155-60.
122. Pasca L, De Giorgis V, Macasaet JA, Trentani C, Tagliabue A, Veggiotti P. The changing face of dietary therapy for epilepsy. *Eur J Pediatr.* 2016 Oct;175(10):1267-76.

123. Perini JAL, Stevanato FB, Sargi SC, Visentainer JEL, Dalalio MMO, Matshushita M, et al. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. *Rev Nutr, Campinas*. 2010 Nov-Dez; 23(6):1075-86.
124. Perrin JM, Anderson LE, Van Cleave J. The rise in chronic conditions among infants, children, and youth can be met with continued health system innovations. *Health Aff (Millwood)*. 2014 Dec;33(12):2099-105.
125. Pilkis SJ, Granner DK. Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol*. 1992;54:885-909.
126. Pitkanen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Sep 18;5(10). pii: a022822.
127. Pitkänen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol*. 2011 Feb;10(2):173-86.
128. Putignano D, Clavenna A, Campi R, Bortolotti A, Fortino I, Merlino L, et al. Antiepileptic drug use in Italian children over a decade. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Feb;73(2):241-248.
129. Racine RA, Deckelbaum RJ. Sources of the very-long-chain unsaturated omega-3 fatty acids: eicosapentanoic acid and docosahexaenoic acid. *Curr Opin Nutrit Metab Care*. 2007 Mar;10(2):123-8.
130. Reda DM, Abd-El-Fatah NK, Omar Tel-S, Darwish OA. Fish Oil Intake and Seizure Control in Children with Medically Resistant Epilepsy. *N Am J Med Sci*. 2015 Jul;7(7):317-21.
131. Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett*. 2017 Jan 10;637:4-10.

132. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y: Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition*. 2000 Oct;16(10):961-6.
133. Saleh DA, Ismail MA, Ibrahim AM. Non alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, dyslipidemia and atherogenic ratios in epileptic children and adolescents on long term antiepileptic drug therapy. *Pak J Biol Sci*. 2012 Jan 15;15(2):68-77.
134. Sampaio LPB. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Oct;74(10):842-848.
135. Sander JW, Hart YM. *Epilepsia: um guia prático*. São Paulo: Merit Publishing International, 1999.
136. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia*. 1993 Nov-Dec;34(6):1007-16.
137. Sarmiento Vasconcelos V, Macedo CR, de Souza Pedrosa A, Pereira Gomes Morais E, Porfírio GJ, Torloni MR. Polyunsaturated fatty acid supplementation for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 17;(8):CD011014.
138. Sartori AGO, Amancio RD. Pescado: importância nutricional e consumo no Brasil. *Seg Alim Nutrl*. 2012 Campinas,19(2):83-93.
139. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521.

140. Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2002 Jan;43(1):103-4.
141. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol*. 1989 Apr;31(2):145-51.
142. Scorza CA, Cavaleiro EA, Scorza FA. The prescription of omega-3 fatty acids for people with epilepsy by Brazilian epileptologists: we know the goal, but do we know the price? *Epilepsy Behav*. 2013 May;27(2):422-3.
143. Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz RL, Weber PC. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiol*. 1995 Nov 1;76(12):974-7.
144. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):481-6.
145. Shorvon S, Trinka E. The 5th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. *Epilepsy Behav*. 2015 Aug;49:1-3.
146. Silva AV, Cabral FR. Ictogênese, Epileptogênese e Mecanismo de Ação das Drogas na Profilaxia e Tratamento da Epilepsia. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008; 14(Suppl 2):39-45
147. Simopoulos AB. The omega-6/omega-3 fatty acid ratio, genetic variation, and cardiovascular disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17 Suppl 1:131-4.

148. Singer P, Wirth M. Can n-3 PUFA reduce cardiac arrhythmias? Results of a clinical trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004 Sep;71(3):153-9.
149. Spirer Z, Koren L, Finkelstein A, Jurgenson U. Prevention of febrile seizures by dietary supplementation with N-3 polyunsaturated fatty acids. *Med Hypotheses* 1994 Jul;43(1):43-45.
150. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, Geerts AT, Peters AC, van Donselaar CA. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 May;64(5):595-600.
151. Superko HR, Superko SM, Nasir K, Agatston A and Garrett BC. Omega-3 Fatty Acid Blood Levels: Clinical Significance and Controversy. *Circulation*. 2013 Nov 5;128(19):2154-61.
152. Svalheim S, Luef G, Rauchenzauner M, Morkrid L, Gjerstad L, Tauboll E. Cardiovascular risk factors in epilepsy patients taking levetiracetam, carbamazepine or lamotrigine. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2010;(190):30-3.
153. Tavares BM, Veiga GV, Yuyama LKO, Bueno MB, Fisberg RM, Fisberg M. Nutritional status and energy and nutrients intake of children attending day-care centers in the city of Manaus, Amazonas, Brazil: are there differences between public and private day-care centers? *Rev Paul Pediatr* 2012;30(1):42-50.
154. Trier E, Thomas AG: Feeding the disabled child. *Nutrition*. 1998 Oct;14(10):801-5.

155. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2016 Nov 14. pii: S1059-1311(16)30199-6.
156. Tufenkjian K, Lüders HO. Seizure semiology: its value and limitations in localizing the epileptogenic zone. *J Clin Neurol*. 2012 Dec;8(4):243-50.
157. Varella PPV, Santiago JF, Carrete Jr H, Higa EM, Yacubian EM, Centeno RS, et al. Relationship between fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) signal intensity and inflammatory mediator's levels in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;60(1):91–9.
158. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004 Mar;70(3):309-19.
159. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinic evidences. *Epilepsia* 2005;46(11):1724–43.
160. Vezzani A, Moneta D, Richichi C, Aliprandi M, Burrows SJ, Ravizza T, et al. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia* 2002;43 (Suppl. 5): 30–35
161. Vinik A. Use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug;90(8):4936-45.
162. Voskuyl RA, Vreugdenhil M, Kang JX, Leaf A. Anticonvulsant effect of polyunsaturated fatty acids in rats, using the cortical stimulation model. *Eur J Pharmacol*. 1998 Jan 12;341(2-3):145-52.

163. Waterlow JC. Note on the assessment and classification of protein-energy malnutrition in children. *Lancet*. 1973 Jul 14;2(7820):87-9.
164. Weaver KL, Ivester P, Seeds M, Case LD, Arm JP, Chilton FH. Effect of di-etary fatty acids on inflammatory gene expression in healthy humans. *J Biol Chem*. 2009 Jun 5;284(23):15400-7.
165. White B. Dietary fatty acids. *Am Fam Physician*. 2009 Aug 15;80(4):345-50.
166. White HS, Smith MD, Wilcox KS. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:85-110.
167. World Health Organization. Epilepsy. [Acesso em 22 dez 2016]. Disponível em: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
168. World Health Organization. Protein and aminoacid requirements in human nutrition. Report of a joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, United Nations University. Technical Report Series, 935. WHO; 2007.
169. Xiao YF, Kang JX, Morgan JP, Leaf A. Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na⁺ channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Nov 21; 92(24): 11000–11004.
170. Xiao YF, Gomez AM, Morgan JP, Lederer WJ, Leaf A. Suppression of voltage-gated L-type Ca²⁺ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Apr 15; 94(8): 4182–4187.
171. Yacubian EMT. Tratamento da epilepsia na infância. *J Pediatr*. 2002;78 (Supl.1): S19-S27.

172. Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2016 Nov;127:101-106.
173. Yehuda S, Carasso RL, Mostofsky DI. Essential fatty acid preparation (SR-3) raises the seizure threshold in rats. *Eur J Pharmacol.* 1994 Mar 11;254(1-2):193-8.
174. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Modulation of learning and neuronal membrane composition in the rat by essential fatty acid preparation: timecourse analysis. *Neurochem Res.* 1998 May;23(5):627-34.
175. Yilmaz E, Dosan Y, Gurgoze MK, Gunggor S. Serum lipid changes during anticonvulsive treatment Serum lipids in epileptic children. *Acta Neurol Belg.* 2001 Dec;101(4):217-20.
176. Young C, Gean PW, Chiou LC, Shen YZ. Docosahexaenoic acid inhibits synaptic transmission and epileptiform activity in the rat hippocampus. *Synapse.* 2000 Aug;37(2):90-4.
177. Young G, Conquer J. Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev.* 2005 Jan-Feb;45(1):1-28.
178. 173. Yuen AW, Flugel D, Poepel A, Bell GS, Peacock JL, Sander JW. Non-randomized open trial of eicosapentaenoic acid (EPA), an omega-3 fatty acid, in ten people with chronic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2012 Mar;23(3):370-2.
179. Yuen AW, Sander JW, Fluegel D, Patsalos PN, Bell GS, Johnson T, et al. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with chronic epilepsy: a randomized trial. *Epilepsy Behav.* 2005 Sep;7(2):253-8.

- 180.** Yuen AW, Sander JW. Is omega-3 fatty acid deficiency a factor contributing to refractory seizures and SUDEP? A hypothesis. *Seizure*. 2004 Mar;13(2):104-7.