Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Impacto dos ácidos graxos dietéticos no perfil lipídico,
inflamatório, oxidativo e na ativação de fatores de
transcrição NF-KB e Nrf2 em pacientes com epilepsia
submetidos à dieta cetogênica**

Mariana Baldini Prudencio

Dissertação apresentada ao programa de
Pós-Graduação em Nutrição em Saúde
Pública para obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Área de concentração: Nutrição em Saúde
Pública.

Orientador: Prof. Dra. Nágila Raquel
Teixeira Damasceno.

São Paulo
2018

Impacto dos ácidos graxos dietéticos no perfil lipídico, inflamatório, oxidativo e na ativação de fatores de transcrição NF-KB e Nrf2 em pacientes com epilepsia submetidos à dieta cetogênica

Mariana Baldini Prudencio

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dra. Nágila Raquel Teixeira Damasceno.

Versão Corrigida
São Paulo
2018

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.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Elisabete Baldini e Francisco Augusto Prudencio por sempre me darem o exemplo, por me mostrarem como a educação e o ensino podem ser transformadores, pela confiança e por todo o apoio e incentivo em minhas decisões.

À minha irmã Caroline Baldini Prudencio por estar sempre ao meu lado, pela sua companhia em todas as etapas da minha vida e de minha formação.

Aos meus avós (em memória) por todo o carinho e pelos valores passados à mim e à minha família.

À minha avó Lúcia (em memória) e à minha Tia Marli por me acompanharem em todas as etapas, por todo o carinho e dedicação.

Aos pacientes com epilepsia refratária que possam de alguma maneira se beneficiar com o tratamento com a dieta cetogênica, e a todos os profissionais e estudantes interessados no tema.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por todas as bênçãos e proteção em todos os momentos de minha vida, em especial todas as relacionadas a minha vida acadêmica.

Agradeço à minha orientadora, professora Nágila Raquel Teixeira Damasceno, pela acolhida em seu grupo de pesquisa desde o início da minha graduação em Nutrição para a realização da minha iniciação científica e posteriormente para a realização do meu mestrado. Obrigada por compartilhar todo o seu conhecimento, por me mostrar que a ciência da nutrição vai muito mais além do que eu imaginava que fosse e por me mostrar a importância da pesquisa científica. Obrigada por estar comigo superando todos os obstáculos. Obrigada por cada orientação, e pela minha iniciação na vida acadêmica. Obrigada por todos os conselhos, por cada palavra de conforto, pelo seu empenho e dedicação na elaboração de todo esse projeto. Obrigada pela confiança.

À minha mãe Elisabete Baldini e ao meu pai Francisco Augusto Prudencio, por me mostrarem desde criança a importância do estudo e da busca do conhecimento, por estarem sempre ao meu lado em todas as minhas decisões, por incentivar meu senso crítico. Obrigada por todas as conversas sobre a minha vida pessoal e acadêmica, por fazerem questão de participar de todos os momentos de minha vida, pela compreensão de todas as dificuldades que pude encontrar durante essa etapa e auxílio na superação das mesmas. Obrigada por independente das dificuldades que vocês possam ter encontrado por vocês não terem medido esforços para a minha criação, educação e acesso ao ensino. Obrigada por toda a confiança, apoio, compreensão e pelo amor incondicional de vocês por mim e pela Caroline Baldini Prudencio.

À minha irmã Caroline Baldini Prudencio por ser a pessoa que você é. Te admiro como pessoa e profissional. Obrigada por estar sempre ao meu lado, por ser meu ponto de equilíbrio, minha confidente. Obrigada por me incentivar em minha vida acadêmica. Obrigada pelas trocas de experiências profissionais, pelas conversas sobre artigos, publicações, projetos, estatísticas, laboratório e clínica. Você é uma excelente profissional e pesquisadora, me inspiro em você cada dia mais. Obrigada por todo o seu carinho, por toda a sua preocupação comigo, por compartilhar sua vida comigo e estar presente em todas as etapas da minha, e obrigada por todo o seu amor.

Em memória ao meus avós: Lúcia, Albino, Aurora, Adelino, João e Mafalda. Por vocês ensinarem conceitos de família, por mostrarem através dos meus pais a importância de uma boa educação e do acesso e busca de conhecimento como agente de transformação e de oportunidades.

Agradeço em especial à minha avó Lúcia (em memória) por todo o amor incondicional que tínhamos uma pela outra. Por não medir esforços em ajudar os meus pais em minha criação. Por me mostrar desde criança os principais valores que um ser humano possa ter. Por se orgulhar diariamente de minhas conquistas. Por compartilhar grande parte do meu crescimento acadêmico, inclusive parte do meu mestrado, e que mesmo que não estando presente no dia de hoje para compartilhar comigo desse momento especial que é finalização do meu mestrado sei que de onde estiver estará feliz, orgulhosa e me

iluminando. Obrigada por todas as conversas e por todas as demonstrações de carinho e amor. Muito obrigada por tudo.

Agradeço à minha tia Marli que junto com a minha avó ajudaram em minha criação. Por todo o auxílio em minha vida, nas lições de casa, por me mostrar que o ensino é tudo. Obrigada por sempre me escutar e me aconselhar.

Agradeço à toda a minha família, pais, irmã, avós, tios e primos por serem minha base e meus maiores exemplos. Obrigada por fazerem parte disso tudo, se importarem e cuidarem de mim, me incentivarem e pela nossa vivência prazerosa e harmoniosa.

Agradeço ao Guilherme Nava pela sua amizade, por toda as trocas de experiências profissionais, de pesquisa, e da vida.

À Patrícia Azevedo de Lima Masuda por todo apoio profissional. Por me ensinar muito sobre a dieta cetogênica.

À aluna de iniciação Giovanna Fernandes Ricciarelli por todo o seu envolvimento e comprometimento com esse projeto, por ajudar que a elaboração do mesmo fosse possível. Por toda a sua amizade e por ter tornado essa jornada de trabalho mais prazerosa.

À aluna de aprimoramento profissional Brenda Ladeia por ajudar em diversas etapas desse trabalho.

À todos os alunos e profissionais do grupo CETO USP pelo envolvimento com o projeto em todas as suas etapas de elaboração.

Ao Instituto da Criança (ICr-HC-FMUSP) por permitir a elaboração desse estudo.

À Dra. Letícia Pereira de Brito Sampaio, neurologista responsável pelo ambulatório de dieta cetogênica, bem como as nutricionistas Daniela Murakami e Cristina Takakura por todo o conhecimento sobre dieta cetogênica que me ensinaram. Obrigada por toda a vivência e experiência prática e clínica.

À todos os pacientes e familiares envolvidos nesse estudo, sem vocês nada seria possível. Obrigada pela participação, vivência e trocas de experiências.

À minha amiga Maria Camila Pruper de Freitas, por me acompanhar desde o início em minha vida acadêmica, por compartilhar todo o seu conhecimento científico em especial o de laboratório e estatístico, e por me incentivar durante toda essa jornada. Obrigada por me ensinar a aprender com todas as nossas diferenças. Você é um exemplo de pessoa e profissional para mim. Obrigada pela amizade.

À minha amiga Flávia De Conti Cartolano por todas as experiências profissionais e pessoais compartilhadas. Obrigada pelo carinho, pelas preocupações, e pela sua amizade.

Aos meus amigos Gabriela Duarte e Alexandre Orsi por toda a vivência acadêmica e por toda a amizade.

À todos os alunos do grupo: Ana Paula, Caroline, Diana, Augusto, Taís, Bárbara, Gustavo, Bruno, Ismênia, Isabelle, Terezinha e Adriana por todo apoio, troca de conhecimento e pela amizade.

Às técnicas de laboratório da Faculdade de Saúde Pública: Geni, Liânia e Rosana por me auxiliarem em todas as etapas laboratoriais que necessitei. Agradeço pela disponibilidade e pela troca de conhecimento.

Ao laboratório da professora Marília Seelaender, aos seus alunos, e em especial à aluna Joana Carola pelo auxílio nas análises de citocinas.

Aos meus amigos nutricionistas: Cláudia Sales, Raíssa Taveres, Denise Miguel, Oranian Julião, Paula Hibari, Roberto Matsumara, Pâmela Pontes, Paloma Borges, Adriana de Paula, Bárbara Lobo e Rose, por vocês compartilharem comigo suas experiências profissionais e por me incentivarem na minha vida acadêmica desde a graduação. Obrigada pela paciência e compreensão em todos os momentos até naqueles em que tive que estar mais ausente. Obrigada pela amizade.

À todos os professores, mestres, nutricionistas e outros profissionais que me inspiraram na busca do conhecimento e que foram a minha inspiração para ser a profissional que sou hoje.

À Faculdade de Saúde Pública, ao Departamento de Nutrição e ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública e todos os seus funcionários que garantem o funcionamento adequado da faculdade e que propiciam diariamente um ambiente adequado ao estudo e para a busca do conhecimento.

Por todas aquelas pessoas que direta ou indiretamente me ajudaram e estiveram presentes comigo tornando possível a finalização de mais uma etapa.

À FAPESP por todo o auxílio e suporte financeiro provido à esse projeto.

*“Tenho a impressão de ter sido uma criança
brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir
uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita
que as outras, enquanto o imenso oceano da
verdade continua misterioso diante de meus olhos.”
(Issac Newton)*

RESUMO

Impacto dos ácidos graxos dietéticos no perfil lipídico, inflamatório, oxidativo e na ativação dos fatores de transcrição NF-KB e Nrf2 em pacientes com epilepsia submetidos à dieta cetogênica

Introdução: a epilepsia é uma doença neurológica, cuja prevalência é de 0,5 a 1% na população, sendo que 20 a 30% dos pacientes apresentam crises refratárias ao tratamento medicamentoso. A dieta cetogênica (DC) composta por alto teor de gorduras, baixo teor de carboidratos e quantidade proteica adequada tem emergido como um tratamento adjuvante e eficaz no controle de crises. Apesar de sua eficácia ser bem descrita na literatura, em humanos pouco se sabe sobre influência da DC em marcadores oxidativos e na modulação de fatores de transcrição como o NF-kB e Nrf2. Além disso, não se sabe sobre o impacto que diferentes tipos de ácidos graxos dietéticos ofertados na DC poderiam ocasionar nesses marcadores. **Objetivo:** avaliar o impacto da modificação do perfil de ácidos graxos dietéticos ofertados na DC SAFA sobre o perfil lipídico, oxidativo e ativação de fatores de transcrição NF-kB e Nrf2 em crianças e adolescentes com epilepsia refratária submetidos ao tratamento com dieta cetogênica. **Metodologia:** trata-se de um ensaio clínico com seguimento de 6 meses, no qual o grupo DC SAFA recebeu uma dieta rica em colesterol e gordura saturada, e o grupo DC NSAFA recebeu uma dieta com redução de pelo menos 20% de gorduras saturadas; aumento em > 50% da oferta de ácido graxo monoinsaturados e ácidos graxos poli-insaturados quando comparados ao grupo DC SAFA. Foram avaliadas características socioeconômicas e clínicas e marcadores: antropométricos; bioquímicos de adesão a dieta; de consumo alimentar; de estresse oxidativo; e de capacidade antioxidante em ambos os grupos. Esses parâmetros foram avaliados em três momentos: antes do início da DC (T0), três meses (T1) e seis meses (T2) após o início do tratamento. As análises estatísticas foram realizadas através do software SPSS. **Resultados:** Foram incluídas 26 crianças e adolescentes no grupo DC clássica e 26 no grupo DC modificada. A DC NSAFA conferiu alterações menos intensas no perfil lipídico com menor percentual de aumento de colesterol total, LDL-C, APO B, razão LDL-C por HDL-C, razão HDL-C por APO A, razão LDL-C por APO B, colesterol não HDL e ácidos graxos não esterificados em comparação com a DC SAFA. Em ambas as dietas houve aumento significativo da concentração de LDLox. Foi observado o aumento significativo do NFkB na DC SAFA, sem diferenças significativas no percentual de mudança dessa variável entre as intervenções, além disso na DC SAFA houve redução de Nrf2 e o mesmo se comportou de forma distinta entre as intervenções, sendo que na DC SAFA houve redução significativa desse marcador. **Conclusão:** a DC SAFA demonstrou apresentar pior perfil de resposta lipídica, inflamatória e oxidante em comparação a DC NSAFA, a adoção da DC NSAFA para o tratamento da epilepsia refratária poderia minimizar os efeitos negativos observados na DC SAFA e atenuar o principal efeito adverso observado que são as dislipidemias.

Palavras Chaves: Epilepsia; Dieta Cetogênica; Estresse Oxidativo; NF-kB; Nrf2.

ABSTRACT

Impact of dietetic fatty acids on lipid, inflammatory and oxidative profile and its activation in NF-KB and Nrf2 transcription factors in epileptic patients treated with ketogenic diet

Introduction: epilepsy is a neurological disease, its prevalence is estimated about 0,5 to 1 % in the population and 20 to 30% are refractory to the drug treatment. The ketogenic diet (KD) composed by high content of fat, low quantity of carbohydrate and adequate content of protein it is an adjuvant treatment with high efficacy in seizure control. Although it is well known about the efficacy of the diet, in humans there are few studies about the influence of the diet in oxidative biomarkers and its modulation in transcription factors such as NF-kB and Nrf2. Moreover it is not known about the impact of different types of dietetic fatty acids offers in KD could be influence in oxidative biomarkers and transcription factors. **Objective:** to evaluate and compare the impact of two different ketogenic diet, one composed by high content of saturated fatty acids (KD SAFA) and another one composed by high content of monounsaturated fatty acids and polyunsaturated fatty acids (KD NSAFA), on lipid and oxidative profile and activations of NF-kB and Nrf2 transcriptions factors in children and adolescents with refractory epilepsy on dietetic treatment with KD. **Methods:** clinical study, with 6 months of follow up, the patients was divided in two groups: one received a KD rich in saturated fatty acids and cholesterol (KD SAFA) and other received a KD with 20% less content of saturated fatty acids, increase in 50% of monounsaturated and polyunsaturated fatty acids comparing to KD SAFA (KD NSAFA). It was evaluated socioeconomic and clinical characteristics, anthropometric measure, food intake and lipids, oxidative and inflammatory biomarkers. The patients was evaluated in three different moments: before start the diet (T0), three months after start the KD (T1) and six months after start the KD (T2). The statistical analysis was performed using the software SPSS. **Results:** It was included 26 children and adolescents in KD SAFA and 26 in KD NSAFA. The participants treated with KD NSAFA had less modifications on classical lipid profile with less increase of: total cholesterol, LDL-C, APO B, LDL-C/HDL-C, HDL-C/APO A, LDL-C/APO B, non HDL cholesterol and non esterified fatty acids comparing to the participants treated with KD SAFA. In both diets there was a significant increase in oxidized LDL. It was observed increase of NFkB in the group treated with KD SAFA, without differences on the percentage of change of this biomarker between the interventions, in addition on the KD SAFA there was decrease in Nrf2 and the percentage of change it was different between the interventions with more reduction of this biomarker on KD SAFA. **Conclusion:** the KD SAFA showed worst profile in lipid, oxidative and inflammatory parameters comparing to KD NSAFA, suggesting that the use of KD NSAFA could be attenuate one of the main negative effect that are dyslipidemias.

Key Words: epilepsy; ketogenic diet; oxidative stress; NF-kB; Nrf2.

SUMÁRIO

1.	Introdução.....	2
1.1-	Características epidemiológicas, etiologia da epilepsia e epileptogênese	2
1.2-	Estresse oxidativo e neuroinflamação na Epilepsia	7
1.3-	Dieta cetogênica	11
2.	Justificativa	17
3.	Hipóteses	19
4.	Objetivos.....	21
5.	Métodos.....	23
5.1-	Dieta Cetogênica e Delineamento do Estudo	23
5.2-	Crêterios de inclusão e não inclusão	25
5.2.1-	Inclusão	25
5.2.1-	Não inclusão	26
5.3-	Tamanho da amostra	26
5.4-	Perfil socioeconômico e clínico	26
5.5-	Avaliação Antropométrica e Composição Corporal	27
5.6-	Cálculo da dieta e protocolo de orientação	28
5.7-	Avaliação do consumo alimentar	30
5.8-	Obtenção do Sangue	31
5.9-	Adesão à dieta	31
5.10-	Determinação do perfil lipídico	32
5.11-	Determinação de apolipoproteínas.....	32
5.12-	Detecção de LDLox.....	32
5.13-	Determinação de ácidos graxos não esterificados (AGNES).....	33
5.14-	Detecção de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).....	33
5.15-	Determinação de citocinas.....	33
5.16-	Determinação do fator de transcrição Nrf2.....	34
5.17-	Determinação do fator de transcrição NF-kB	34
6.	Análises estatísticas.....	36
7.	Resultados.....	38
7.1-	Caracterização da amostra.....	38
7.2-	Perfil socioeconômico e clínico	38
7.1-	Efeito da dieta nos fármacos antiepilêpticos.....	42
7.2-	Efeito da dieta cetogênica nas crises epilêpticas	42
7.3-	Avaliação antropométrica e composição corporal	44
7.4-	Adesão à dieta cetogênica	51
7.6.1-	Cetonúria.....	51
7.6.2-	β -hidroxibutirato	51
7.5-	Avaliação do consumo alimentar	52
7.6-	Parâmetros bioquímicos	62
8.	Discussão.....	68
9.	Conclusão	75
10.	Referências Bibliográficas	77
Anexo 1:	Dieta Cetogênica Clássica Grupo Controle.....	87
Anexo 2:	Cálculo comparativo da dieta cetogênica clássica e modificada com estimativa na mudança do perfil de ácidos graxos.....	91
Anexo 3:	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	79
Anexo 4 :	Questionário de Identificação e Avaliação Sócio-Econômica e Clínica do Paciente.....	81

Lista de Abreviaturas

%ACT: percentual de água corporal total
%AMM: percentual de água na massa magra
%MCC: percentual de massa celular corporal
%ME: percentual de massa extracelular
%MG: percentual de massa gorda
%MM: percentual de massa magra
4-HNE: 4-hidroxinonenal
AF: ângulo de fase
AGNES: ácidos graxos não esterificados
AMPARs: receptores alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico ácido
APO A1: apoliproteína A1
APO B: apoliproteína B
ARE: elemento responsivo antioxidante
BIA: bioimpedância elétrica
CAT: enzima catalase
CETP: proteína de transferência de ésteres de colesterol
CT: colesterol total
DC NSAFA: dieta cetogênica rica em ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados
DC SAFA: dieta cetogênica rica em ácidos graxos saturados e colesterol
DC: dieta cetogênica
DCS: dobra cutânea subescapular
DCT: dobra cutânea tricipital
ERN: espécie reativa ao nitrogênio
ERO: espécie reativa ao oxigênio
FAES: fármacos antiepilépticos
FSP-USP: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo
GABA: ácido γ -aminobutírico
GPx: enzima glutationala peroxidase

GR: enzima glutationa redutase

GT: enzima glutationa transferase

HDL-C: colesterol associado à lipoproteína de alta densidade

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICr-HC-FMUSP: Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

IL-1 β : interleucina 1 beta

IL-10: interleucina 10

IL-6: interleucina 6

IL-8: interleucina 8

ILAE: International League Against Epilepsy

IMC: índice de massa corpórea

KARs: receptores kainato

LDL-C: colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade

LDL(-): LDL eletronegativa

LDLox: LDL oxidada

MDA: malondialdeído

MSM: *Multiple Source Method*

NF- κ B: fator nuclear kappa B

NMDA: receptores N-metil-D-aspartato

Nrf2: fator nuclear eritróide 2

PCR: proteína C reativa

pE/I: percentil de estatura para idade

pP/I: percentil de peso para idade

R: resistência

SDCTS: somatória da dobra cutânea tricipital e subescapular

SOD: enzima superóxido dismutase

SUDEP: morte súbita

TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TG: triacilgliceróis

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa

UCPs: proteínas desacopladoras

VGLUT: transportador de glutamato

VLDL-C: colesterol associado à lipoproteína de muito baixa densidade

Xc: reactância

zE/I: z-escore de estatura para idade

zIMC/I: z-escore de IMC para idade

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Determinação de calorias por quilo de peso corporal (Kcal/Kg) segundo faixa etária.

Tabela 2 – Cálculo da composição dietética.

Tabela 3- Caracterização socioeconômica e demográfica de crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratados com DC SAFA e DC NSAFA.

Tabela 4- Caracterização clínica dos pacientes tratados DC SAFA e DC NSAFA segundo etiologia da epilepsia ou síndrome epilética e tipos de crise.

Tabela 5- Frequência de pacientes segundo percentual de redução de crises após 3 e 6 meses de tratamento com DC SAFA e DC NSAFA em relação ao momento anterior à introdução da dieta.

Tabela 6- Caracterização antropométrica e de composição corporal de crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratadas com DC SAFA e DC PUFA segundo tempo de intervenção.

Tabela 7- Comparação do percentual de mudança do tempo inicial de intervenção para o tempo final nas variáveis antropométricas de crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratadas com DC SAFA e DC NSAFA.

Tabela 8- Caracterização do consumo de energia, macronutrientes e ácidos graxos dietéticos por crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratados DC SAFA e DC NSAFA segundo tempo de intervenção.

Tabela 9- Comparação do percentual de mudança do tempo inicial de intervenção para o tempo final nas variáveis de consumo de energia, macronutrientes e ácidos graxos dietéticos de crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratados com DC SAFA e DC NSAFA.

Tabela 10- Caracterização do consumo de vitaminas, antioxidantes e minerais por crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratados com DC SAFA e DC NSAFA segundo tempo de intervenção.

Tabela 11- Comparação do percentual de mudança do tempo inicial de intervenção para o tempo final em variáveis do consumo de vitaminas, antioxidantes minerais por crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratadas com DC SAFA e DC NSAFA.

Tabela 12- Perfil bioquímico de crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratados com DC SAFA e DC NSAFA segundo tempo de intervenção.

Tabela 13- Comparação do percentual de mudança do tempo inicial de intervenção para o tempo final nas variáveis do perfil bioquímico de crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratados com DC SAFA e DC NSAFA.

Lista de Figuras

Figura 1- Classificação da epilepsia segundo tipo de crises, tipo de epilepsia, síndromes epiléticas e etiologia.

Figura 2- Transmissão do potencial excitatório pós-sináptico.

Figura 3- Transmissão do potencial inibitório pós-sináptico.

Figura 4- Cascata do fator de transcrição NrF2.

Figura 5- Fluxograma das etapas de coleta de dados.

Figura 6- Fluxograma do cronograma de tratamento e evolução da dieta.

Figura 7- Composição da população de estudo nos diferentes tempos de intervenção.

Figura 8- Gráfico da comparação do percentual de redução de crises entre a DC SAFA e DC NSAFA dos momentos T0 para T1 e T0 para T2.

Figura 9- Gráfico da classificação do estado nutricional segundo z-escore de IMC/I.

Figura 10- Gráfico da concentração de Beta-hidroxibutirato nos diferentes momentos da intervenção com DC SAFA e DC NSAFA.

Figura 11- Gráfico da comparação do percentual de mudança do principais ácidos graxos dietéticos entre a DC SAFA e DC NSAFA dos momentos T0 para T1 e T0 para T2.

Figura 12- Gráfico do percentual de mudança da concentração dos principais biomarcadores entre a DC SAFA e DC NSAFA dos momentos T0 para T1 e T0 para T2.

INTRODUÇÃO

1. Introdução

1.1- Características epidemiológicas, etiologia da epilepsia e epileptogênese

As crises epilépticas consistem na ocorrência transitória de sinais e sintomas causados pela atividade neuronal anormal, excessiva e síncrona do cérebro. A epilepsia é uma doença neurológica caracterizada por uma predisposição duradoura em gerar crises epilépticas e por apresentar consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais (FISHER et al., 2005).

A epilepsia pode ser definida pela presença de uma das seguintes condições: I- pelo menos 2 crises não provocadas (ou reflexas) com ocorrência em um intervalo superior a 24 horas; II- uma crise não provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de crises subsequentes semelhantes ao risco geral de recorrência (pelo menos 60%) após duas crises não provocadas ocorrendo nos próximos 10 anos e; III- diagnóstico de uma síndrome epiléptica (FISHER et al., 2014).

Estima-se que a prevalência de epilepsia seja de 0,54% na população mundial e sua incidência seja de 65,61 a cada 100.000 habitantes (FIEST et al., 2017), sendo que desses 20 a 40% apresentam epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, ou seja, não têm suas crises controladas mesmo após a administração de pelo menos dois fármacos antiepilépticos (FAEs) (ANNEGERS et al., 1979; KWAN & BRODIE, 2000; KWAN & BRODIE, 2001).

Em 2005, NETO & MARCHETTI, baseados em estudos internacionais estimaram que aproximadamente 1,8 milhões de brasileiros apresentavam epilepsia ativa e 9 milhões já apresentaram crises pelo menos 1 vez na vida, considerando uma estimativa de 177.450.609 brasileiros.

Apesar da ausência de dados de prevalência nacional, alguns estudos regionais estimaram a prevalência da epilepsia. Em 2009 SAMPAIO et al. descreveram a prevalência da epilepsia na comunidade de Paraisópolis na cidade de São Paulo e encontraram que nessa população aproximadamente 0,97% dos moradores apresentavam epilepsia. Posteriormente, NUNES et al. em 2011 observaram prevalência de 0,53% de indivíduos com epilepsia na cidade de Passo Fundo no Rio Grande do Sul.

Na epilepsia a mortalidade pode ser decorrente de inúmeras causas associadas diretamente ou indiretamente com a doença. As principais causadas diretas são o estado de mal epiléptico e a morte súbita (SUDEP), e as principais causas indireta são quedas,

acidentes de trânsito, afogamento e queimaduras (LEVIRA et al., 2017; THURMAN et al., 2017).

Na prática clínica o conhecimento da etiologia da epilepsia e do tipo de crises são fatores de extrema importância na determinação do tratamento e prognóstico clínico do paciente (SHORVON, 2011).

Quanto a etiologia, a epilepsia pode ser classificada em: I- genética, quando há um gene conhecido associado à indução de crises epiléticas como a epilepsia ausência da infância, epilepsia ausência juvenil e epilepsia mioclônica juvenil, bem como síndromes mais graves como a síndrome de Dravet; II- estruturais, quando através de métodos de diagnósticos por imagem é possível observar alterações anatômicas capazes de induzir crises como por exemplo a presença de tumores; III – metabólica, quando há manifestações clínicas como porfiria, uremia, aminoacidopatias ou crises dependentes de piridoxina, sendo que na maioria dos casos existe associação com fatores genéticos como predisponentes dessas alterações metabólicas; IV- imunes, quando há evidência da existência de inflamação no sistema nervoso central decorrente de processo auto-imune; V- infecciosas, quando as crises são decorrentes de infecções agudas como meningite e encefalite, além de outras infecções que apresentem correlação com a ocorrência de crises e; VI- desconhecidas, quando não é possível estabelecer a causa das crises epiléticas (SCHEFFER et al., 2017) (**Figura 1**).

A epilepsia ainda pode ser classificada em três níveis de acordo com o tipo de crise, tipo de epilepsia e síndrome epilética. Os tipos de crises podem ser classificados como: I- focais ou de início focal, quando se originam e se concentram em um único ponto do hemisfério cerebral; II- generalizada ou de início generalizado, quando se originam em um determinado ponto do hemisfério e se distribuem rapidamente de forma bilateral entre os hemisférios e; III- de início desconhecido. De modo semelhante aos tipos de crises, as epilepsias podem ser classificadas em: I- focais, II- generalizadas, III- focais e generalizadas e IV- desconhecidas. As síndromes epiléticas referem-se a um conjunto de características como tipos de crises, achados eletroencefalográficos e características de imagem que tendem a ocorrer de forma conjunta. O diagnóstico correto das síndromes epiléticas é essencial, pois as mesmas podem ter implicações etiológicas, prognósticas e de tratamento (SCHEFFER et al., 2017) (**Figura 1**).

Figura 1- Classificação da epilepsia segundo tipo de crises, tipo de epilepsia, síndromes epiléticas e etiologia.

O tratamento da epilepsia pode ser realizado por diferentes métodos, sendo o uso dos FAEs a principal estratégia clínica. Além do tratamento farmacológico, a ressecção cirúrgica, estimulação do nervo vago e tratamento dietético adjuvante com dieta cetogênica podem ser adotados em caso de refratariedade ou fármaco resistência aos FAEs (LIU et al., 2017; WEST et al., 2015; DALKILIC, 2017; WINESETT et al., 2017).

A ocorrência de crises epiléticas tem sido associada à disfunção de diferentes mecanismos, envolvendo troca de íons ao nível nas membranas, células, circuitos e grandes redes neuronais (da SILVA & CABRAL., 2008).

Na literatura, o neurotransmissor glutamato tem sido descrito com um importante modulador do processo de epileptogênese. Em condições fisiológicas o glutamato liga-se a subclasses de receptores ionotrópicos como: alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico ácido (AMPARs), receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) e cainato (KARS), ou através das classes de receptores metabotrópico de mGluR I, II, ou III que são expressos em neurônios (BARKER-HALISKI & WHITE, 2015). Na fenda sináptica, o glutamato excedente é recaptado pelos astrócitos através de transportadores de glutamato como o transportador de glutamato 1 (VGLUT) e transportador L-Glutamato/L-Aspartato para o espaço extracelular, onde é metabolizado para glutamina inativa pela enzima glutamina sintetase (PUTTACHARY et al., 2014). Em condições adversas como na epilepsia, esses transportadores bem como a enzima glutamina sintetase

encontram-se inibidos, reduzindo a conversão do glutamato para glutamina inativa e, desse modo, perpetuando o efeito excitatório em neurônio (BARKER-HALISKI & WHITE, 2015) (**Figura 2**).

Figura 2- Transmissão do potencial excitatório pós-sináptico. 1- No neurônio pré-sináptico encontram-se vesículas de glutamato onde esses ficam armazenados. 2- Na ocorrência de potencial de ação ocorre um influxo de cálcio para o neurônio pré-sináptico através de canais de cálcio voltagem dependente. 3- O influxo de cálcio promove a translocação das vesículas de glutamato. 4- O glutamato é liberado na fenda sináptica. 5- No terminal pós-sináptico o glutamato é reconhecido por receptores ionotrópicos e metabotrópicos ocorrendo a transdução do sinal. 6- Em condições fisiológicas o glutamato excedente da fenda sináptica é recaptado por transportadores de glutamato nas células da glia e transformados em glutamina pela enzima glutamina sintetase. 7- Na epilepsia os transportadores de glutamato e a enzima glutamina sintetase encontram-se suprimidos, dessa forma o glutamato excedente perpetua o efeito excitatório bem como aumenta o influxo de íons de cálcio para o terminal pós-sináptico pelo receptor NMDA. 8- O aumento de cálcio no terminal pós-sináptico promove um efeito citotóxico na

célula levando ao aumento de espécies reativas ao oxigênio, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial.

Além do neurotransmissor glutamato, o ácido γ -aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório também está envolvido no processo de epileptogênese. Na epilepsia as alterações na plasticidade neuronal e a presença de mecanismos de resistência aos FAEs aumentam a produção de GABA. Em indivíduos sem epilepsia o aumento do GABA favorece a inibição neuronal, porém nas crises epiléticas ocorre a internalização do GABA por receptores do tipo GABAA em nível pós-sináptico, fazendo com que o efeito inibitório não seja propagado e dessa forma o estímulo para síntese de GABA permaneça (KAILA et al., 2013) (**Figura 3**).

Figura 3- Transmissão do potencial inibitório pós-sináptico. 1- No neurônio pré-sináptico encontram-se vesículas de GABA onde esses ficam armazenados. 2- Na ocorrência de potencial de ação ocorre um influxo de íons de cálcio para o neurônio pré-sináptico através de canais de cálcio voltagem dependente. 3- O influxo de cálcio promove a translocação das vesículas de GABA. 4- O GABA é liberado na

fenda sináptica. 5- No terminal pós-sináptico o GABA é reconhecido por receptores ionotrópicos e metabotrópicos ocorrendo a transdução do sinal. 6- Em condições fisiológicas o GABA excedente da fenda sináptica é recaptado por transportadores de glutamato nas células da glia e transformado em succinato pela enzima GABA transaminase. 7- Na epilepsia a perpetuação do efeito excitatório promovido pelo glutamato faz com que o GABA fique internalizado nas vesículas de GABA. 8- A internalização do GABA faz com que a propagação do efeito inibitório pós-sináptico diminua sobressaindo o efeito do glutamato.

Os mecanismos de homeostase relacionados aos neurotransmissores glutamato e GABA envolvem concomitantemente alterações nos canais iônicos em nível cerebral. Dessa forma, durante a liberação de glutamato pode se observar principalmente aumento no influxo de cálcio intracelular via receptor MNDA (BARKER-HALISKI & WHITE, 2015) e durante a depolarização pós-sináptica pela ação do GABA, um efluxo de cloro (KAILA et al., 2013).

Durante o desenvolvimento e manutenção da epilepsia, ocorrem múltiplas alterações na troca de íons, estabilidade das membranas, células e circuitos neuronais, mas também há uma intensa geração de espécies reativas de oxigênio, frente ao constante desequilíbrio elétrico associado à morte neuronal (CARDENAS-RODRIGUES et al., 2013).

1.2- Estresse oxidativo e neuroinflamação na Epilepsia

Conceitualmente, o estresse oxidativo caracteriza-se pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas a oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN) com os sistemas antioxidantes endógenos e exógenos (SIES & CADENAS, 1985).

Fisiologicamente, o tecido neuronal apresenta múltiplas vias que favorecem a geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, tais como a grande quantidade de mitocôndrias, alto consumo de oxigênio, altas concentrações de ácidos graxos poli-insaturados, que são facilmente oxidados e quantidade significativa de ferro e cobre, que atuam como cofatores em reações de oxidação. Além desse perfil, o tecido neuronal também apresenta baixa capacidade antioxidante, tornando-se mais susceptível ao estresse oxidativo (WALDBAUM & PATEL, 2010).

Embora na literatura não haja consenso sobre o papel do estresse oxidativo como agente causal ou consequência da epilepsia, alguns estudos têm identificado associação entre produtos de oxidação e parâmetros clínicos e metabólicos presentes na epilepsia.

Estudos experimentais mostram que o aumento do influxo de cálcio intracelular, causado pelo acúmulo do neurotransmissor glutamato na fenda sináptica favorece a geração de ERO na epilepsia (CARDENAS RODRIGUES et al., 2013; CARMONA APARICIO et al., 2015; PUTTACHARY et al., 2015).

Ao nível mitocondrial, o acúmulo de cálcio propicia a ativação das enzimas fosfolipase 2, xantina oxidase e óxido nítrico sintetase; todas relacionadas com a geração de ERO e ERN como o radical superóxido e o peroxinitrito (MÉNDEZ ARMENTA et al., 2014).

A contínua síntese de espécies reativas e radicais livres favorece a oxidação dos lipídeos presentes nas membranas neuronais, com consequente geração de produtos de peroxidação lipídica (malondealdeído – MDA e 4-hidroxinonenal - 4HNE), que propiciam a disfunção mitocondrial e morte celular, com consequente agravamento da epilepsia (PUTTACHARY et al., 2015)

Estudos baseados em modelos animais para epilepsia evidenciam a relação dessa doença com o estresse oxidativo. Em 2004, Patsoukis et al. observaram que em modelos animais após administração de pentilenotetrazol, substância indutora de crise convulsivas, houve diminuição da enzima glutathione peroxidase (GPx). Nesse mesmo ano, Rauca et al., 2004 também observaram diminuição da atividade da superóxido dismutase (SOD) após a administração de pentilenotetrazol. Posteriormente SHIN et al. (2008) verificaram que o perfil antioxidante de animais epiléticos caracterizava-se pela diminuição da GPx, da razão glutathione oxidada/glutathione dissulfeto, aumento da glutathione dissulfeto e presença de produtos de peroxidação lipídica e proteica. Mais recentemente, Pestana et al. (2010) demonstraram que a administração de polícarpina, outra substância indutora de crise, foi capaz de aumentar as ERO e a atividade da enzima catalase (CAT).

Além do efeito da epilepsia no estresse oxidativo, tem sido descrito o papel das drogas antiepiléticas como o valproato, oxícarbamazepina e topiramato sobre o estresse oxidativo (CARDENAS RODRIGUES et al., 2013). As evidências demonstram que o aumento do estresse é ocasionado principalmente pela capacidade dessas drogas modularem negativamente enzimas antioxidantes como a GPx, glutathione transferase (GT), glutathione redutase (GR), SOD e CAT. Em humanos, os estudos ainda são

modestos, mas de acordo com resultados obtidos no estudo caso-controle realizado por SAAD et al. (2014), a epilepsia associou-se a maiores concentrações de MDA plasmático, menores concentrações de GPx e GT e concentrações de SOD similares, quando comparada ao grupo controle.

Portanto, as evidências científicas confirmam a presença do estresse oxidativo na fisiopatologia da epilepsia. Além disso, a inflamação do tecido cerebral também é proposta como fator essencial à geração de radicais livres no sistema nervoso central (SHIMADA et al., 2014).

Essa base inflamatória vem sendo elucidada através de estudos experimentais e casos clínicos que demonstram a liberação de citocinas pró-inflamatórias após a indução ou ocorrência de crises epiléticas (VEZZANI et al., 2011). Em modelos animais foi observado que após a administração de ácido kainico, indutor de crises, houve aumento de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1 beta (IL-1 β), fator de necrose tumoral (TNF- α) e ativação do fator de transcrição NF-kB na glia e em neurônios (MINAMI et al., 1991). Além disso evidências clínicas têm demonstrado o envolvimento do sistema imune com crises epiléticas causadas por epilepsias do lobo temporal e esclerose tuberosa (ARONICA & CRINO, 2011). No estudo de Dey et al. (2016) a modulação das citocinas pró-inflamatórias foi proposta como ferramenta no manejo terapêutico para elaboração de novos fármacos antiepiléticos.

A ativação do NF-kB tem um papel central na inflamação por ser um fator de transcrição para diversos genes relacionados à produção da cascata de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6) e proteína C reativa (PCR) (HANSSON & HERMANSSON, 2011).

Apesar da literatura ser escassa no contexto da elucidação da ação do NF-kB no processo de epileptogênese é possível que a sua ação seja propiciada pela presença de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β e o TNF- α característicos do processo de neuroinflamação (VEZZANI, 2014), além da presença de estresse oxidativo, caracterizado pela presença de ERO como o peróxido de hidrogênio e enzimas antioxidantes (CAT, GPx e SOD).

Além da participação do fator de transcrição NF-kB e do estresse oxidativo, outros fatores de transcrição como o Fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide 2 (Nrf-2) tem demonstrado modular diversas vias de sinalização relacionadas à síntese de antioxidantes e interleucinas envolvidas na resposta inflamatória e antioxidante (PALL & LEVINE, 2015)

Do ponto de vista antioxidante, a ativação do complexo Nrf2 associado ao elemento responsivo a antioxidante (ARE) – Nrf2-ARE representa o principal sistema transcricional nuclear associado à modulação do estresse oxidativo, levando à síntese de centenas de genes antioxidantes e detoxificantes (LEE et al., 2003; SHIH et al., 2003; JOHNSON et al., 2008). Esse processo está diretamente associado a maior expressão e síntese de enzimas antioxidantes tais como NAD(P)H:quinona oxidoreductase, glutathione-S transferase, c-glutamylcisteína sintase, heme-oxigenase-1, glutathione peroxidase e tioredoxina (CHEN & KUNSCH, 2004) (**Figura 4**).

Figura 4- Cascata do fator de transcrição Nrf2. 1- Em condições fisiológicas o Nrf2 encontra-se ligado ao KEAP1, quando não há intensa produção de espécies reativas ao oxigênio o Nrf2 é ubiquitinado e degradado. 2- Em condições de estresse oxidativo o Nrf2 se dissocia do KEAP1 e no núcleo celular se liga ao elemento responsivo antioxidante (ARE) promovendo a transcrição de enzimas antioxidantes.

O Nrf2 representa um elemento chave na cascata antioxidante, sendo sua modulação e vias de ação complexas tanto nos processos fisiológicos, quanto patológicos (SANDBERG et al., 2014). No contexto das doenças neurológicas, a inibição ou inativação do Nrf2 tem sido associada a perfis mais graves da doença de Parkinson,

Alzheimer, Esclerose Lateral Miotrófica e Epilepsia devido sua relação direta com a inibição de genes antioxidantes e anti-inflamatórios.

De modo complexo e ainda não tão esclarecido na literatura, o Nrf2 tem sido associado à inibição da resposta inflamatória. Evidências sugerem que a redução do estresse oxidativo decorrentes da ativação do fator Nrf2 seja a base do seu mecanismo de ação anti-inflamatório, além da sua capacidade na regulação da expressão gênica de receptores de macrófagos envolvidos com a resposta imune (KOBAYASHI et al., 2016).

Além desse mecanismo, o Nrf2 também é capaz de modular de forma inibitória a produção de interleucina 8 (IL-8), mediador inflamatório induzido pela presença de espécies reativas ao oxigênio. Essa modulação ocorre pela inibição da IL-8 por meio das enzimas antioxidantes estimuladas pelo Nrf2 (ZHANG et al., 2005).

Considerando o panorama atual da literatura na qual são modestos os estudos relacionados aos marcadores oxidativos e modulação dos fatores de transcrição como o fator de transcrição NF-kB e do Nrf2 *in vivo* e em humanos, o monitoramento desses marcadores pode ser importante na avaliação da eficácia terapêutica de intervenções direcionadas à epilepsia.

1.3- Dieta cetogênica

Apesar dos diversos manejos terapêuticos existentes para o controle da epilepsia e dos diferentes tipos de fármacos direcionados ao tratamento dessa doença, a dieta cetogênica (DC) tem emergido como um tratamento adjuvante eficaz no controle de crises em pacientes com epilepsia refratária (KOSSOFF et al., 2009).

A DC criada em 1921 por Wilder foi baseada na observação de que pacientes com epilepsia quando submetidos ao jejum apresentavam melhor controle de suas crises. Considerando esse contexto, criou-se uma dieta que simulasse os efeitos metabólicos induzidos pelo estado de jejum. A introdução da DC pode ser realizada em nível ambulatorial com o aumento gradual na proporção de gorduras para carboidratos e proteínas. Dessa forma, a dieta pode ser iniciada na proporção 2:1, ou seja, para cada 2 gramas de gorduras ofertadas é fornecido 1 grama de carboidratos mais proteínas e, posteriormente, a dieta pode ser evoluída para as proporções 3:1 ou 4:1, conforme a estabilização da cetose urinária, sendo a proporção 4:1 a forma mais utilizada (LEE & KOSSOFF, 2011).

A composição nutricional da DC é caracterizada pelo fornecimento de alto teor de gorduras, baixo teor de carboidratos e quantidade proteica adequada, sendo o catabolismo das gorduras a fonte primária de energia e, consequentemente, responsável pela produção de corpos cetônicos (acetoacetato, β -hidroxibutirato e acetona), considerados substâncias envolvidas no controle das crises (LEE & KOSSOFF, 2011). O principal mecanismo de ação da DC baseia-se no acúmulo de acetil-CoA propiciado pela oxidação dos ácidos graxos dietéticos (β -oxidação) e restrição dos carboidratos fornecidos na DC. O excesso de acetil-CoA após sofrer degradação ou ser submetido a reações enzimáticas é convertido a corpos cetônicos como a acetona, e β -hidroxibutirato (MCNALLY & HARTMAN., 2012).

Na epilepsia, os corpos cetônicos são capazes de agir em diferentes vias relacionadas com a epileptogênese por apresentarem diversas ações na modulação de neurotransmissores, transportadores de glutamato, potencial de membrana, canais de íons, geração de monoaminas biogênicas e apresentarem efeito neuroprotetor por sua ação antioxidante, o que confere um efeito no controle de crises (MILDER JR et al., 2015).

O acetoacetato e β -hidroxibutirato são capazes de diminuir a concentração de aspartato que modula de forma inibitória a enzima glutamato descarboxilase, responsável por catalisar a conversão do α -cetoglutarato, produzido no ciclo de Krebs, para o neurotransmissor inibitório GABA. Essa modulação permite que a concentração de GABA aumente, favorecendo a propagação do seu efeito inibitório sobre a excitação neuronal (YUDKOFF et al., 2005).

Nos astrócitos, o aspartato também modula a propagação do efeito inibitório por sua ação como cofator na conversão glutamato para glutamina, precursora do neurotransmissor GABA. O acetoacetato também é capaz de alterar a atividade dos transportadores vesiculares de glutamato, que favorecem a inibição da liberação de glutamato, resultando em menor excitação neuronal (SAMALA et al., 2011).

Além dos benefícios dos corpos cetônicos na modulação de neurotransmissores inibitórios, esses também são capazes de modular o efeito citotóxico ocasionado pelo aumento do influxo de cálcio que ocorre durante a transmissão de sinal sináptico do neurotransmissor glutamato. Essa diminuição da citotoxicidade ocorre principalmente pelo aumento da oxidação de NADH ao nível mitocondrial, o que confere aos corpos cetônicos potencial papel antioxidante (MAALOUF et al., 2007).

Na DC os corpos cetônicos também inibem os produtos de oxidação lipídica como o 4-HNE por meio da ativação do Nrf2 resultando em alterações nos processos redox como o aumento de glutathione intracelular e, conseqüentemente, conferindo um efeito antioxidante para a DC (CARMONA-APARICIO et al., 2015).

Em estudos experimentais, Ziegler et al. (2003) descreveram o efeito da DC no estresse oxidativo ao avaliar diferentes áreas cerebrais de ratos. De acordo com esses autores, a DC associou-se com a diminuição na capacidade antioxidante total, mas sem alterações nas enzimas antioxidantes GPx, CAT e SOD no córtex cerebral; enquanto no hipocampo foi observado aumento da capacidade antioxidante e no conteúdo da enzima GPx, sem alterações na peroxidação lipídica. Esses resultados indicam a possível função antioxidante tecido-específica da DC em nível cerebral.

Na literatura a eficácia clínica da DC no controle de crises é bem documentada, na qual Kossof & Wang (2013) estimaram que 1/3 dos pacientes com epilepsia refratária tratados com DC apresentaram 90% de redução do número de crises e que 1 em cada 10 pacientes tornou-se livre de crises durante o tratamento.

Apesar dos corpos cetônicos apresentarem diversos mecanismos de ação e conferirem papel antioxidante à DC, a dieta também apresenta alguns efeitos adversos independentes ou sinérgicos àqueles induzidos pelos medicamentos. Dentre esses, as dislipidemias são os mais prevalentes, embora litíase renal, acidose metabólica, constipação, dentre outros, também sejam descritos (KOSSOFF et al., 2009).

A duração do tratamento varia de acordo com a resposta clínica do paciente, sendo que normalmente a DC é mantida por 2 anos. Caso a resposta clínica seja positiva no que se refere ao controle das crises, após esse período o tratamento deve ser descontinuado (KOSSOFF et al., 2009).

Na DC as dislipidemias podem ocorrer principalmente pela necessidade de se ofertar um alto teor de gorduras, onde a maioria dos alimentos possui elevado conteúdo de gorduras saturadas. Na DC clássica, são ofertados diversos alimentos ricos em gorduras como o creme de leite fresco, a maionese, o toucinho, e diversos óleos vegetais. Além disso, também são incluídos outros alimentos proteicos que contribuem em menor proporção para o aporte de gorduras como as carnes bovinas, suínas, aves e peixes, além de carnes processadas e alimentos embutidos como hambúrguer, linguiça, salsicha e presunto.

Assim os alimentos que compõem a DC clássica apresentam principalmente em sua composição nutricional gorduras saturadas e colesterol (TACO, 2011), os quais

impactam negativamente no metabolismo lipídico pela sua capacidade de aumentar o colesterol total e partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), levando a ocorrência de dislipidemias, oxidação de lipoproteínas e ativação de resposta inflamatória por meio de diferentes vias celulares e moleculares.

Em estudo prospectivo e com seguimento de 2 anos, Kwiterovich et al., (2003) avaliaram o perfil lipídico de crianças tratadas com DC clássica. Após 6 meses de tratamento foi observado aumento significativo das concentrações de triacilgliceróis plasmáticos, colesterol total e LDL-colesterol (LDL-c), além de redução na concentração de colesterol associado a lipoproteína de alta densidade (HDL-c). De forma semelhante, LIU (2003) observou aumento do colesterol total e LDL-c em pacientes tratados com DC. Posteriormente, Tumas et al., (2010) observaram resultados semelhantes que corroboravam com os resultados obtidos em estudos prévios.

Em população adulta saudável foi visto que a intervenção com a DC por 6 meses não foi capaz de alterar as concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-c e LDL oxidada, porém foi observado que essa dieta alterou negativamente as características físicas como o tamanho de LDL, resultando no aumento de partículas pequenas e densas, que são mais susceptíveis à oxidação e formação da placa aterosclerótica (SHARMAN, 2002).

Em estudo de revisão, LIMA et al. (2015) propuseram possíveis mecanismos de ação na qual a DC clássica é capaz de gerar alterações no perfil inflamatório e oxidativo de pacientes com epilepsia. Nessa revisão foi descrito que em nível plasmático o alto fornecimento de ácidos graxos saturados dietéticos presentes na DC clássica favorece a incorporação das gorduras na LDL. Esse processo induz um estado inflamatório com consequente geração de ERO capazes de oxidar partículas de LDL, levando a formação de LDL modificadas como a LDL oxidada (LDL_{ox}) e LDL eletronegativa (LDL⁽⁻⁾). A perpetuação do estado inflamatório ocorre principalmente pelo aumento da expressão de NF-κB induzido pela presença de citocinas como TNF-α e IL-1β. Além disso, a presença de ERO é capaz de causar desequilíbrio na produção de enzimas antioxidantes, favorecendo um quadro de estresse oxidativo com potencial supressão do Nrf2. De forma paralela, no cérebro o aumento de corpos cetônicos, resultantes do processo de oxidação de ácidos graxos dietéticos, é capaz de elevar a concentração de proteínas desacetopadoras (UCPs), o que promove diminuição da geração de ERO, inibição de NF-κB e transcrição de Nrf2 induzindo efeito antioxidante da DC.

Em humanos, os parâmetros oxidativos associados à DC ainda são pouco explorados na literatura e poucos estudos demonstram o papel da DC na ativação dos fatores de transcrição NF-kB e Nrf2.

Além disso, pouco tem sido descrito sobre os efeitos que a substituição de gorduras dietéticas poderia ocasionar no controle de crise e no perfil lipídico, inflamação e oxidação de pacientes em tratamento com DC. Em 2013, LIU et al., observaram que a substituição de alimentos ricos em gorduras saturadas por gorduras poli-insaturadas e monoinsaturadas na DC foi capaz de promover a normalização do perfil lipídico de crianças e adolescentes com dislipidemias prévia.

Fora do contexto da epilepsia é bem estabelecido na literatura que o aumento do consumo de gorduras mono e poli-insaturadas em detrimento das gorduras saturadas e colesterol é capaz de melhorar o perfil lipídico e também apresentam um impacto positivo na resposta inflamatória e no estresse oxidativo (MÁRTINEZ-GONZÁLEZ et al., 2015).

JUSTIFICATIVA

2. Justificativa

Apesar da relação entre diferentes tipos de ácidos graxos e colesterol com os parâmetros lipídicos, inflamatórios e oxidativos serem amplamente descritos na literatura ao nível observacional, experimental e em estudos clínicos; o impacto da substituição das gorduras presentes na DC clássica por gorduras poli-insaturadas e monoinsaturadas é algo a ser explorado no contexto da epilepsia e de sua relação com parâmetros descritos acima e na ativação dos fatores de transcrição NF-kB e Nrf2.

Portanto, o presente estudo justifica-se pela proposta cientificamente inédita e inovadora e pela abordagem clínica, que visa otimizar os atuais modelos de DC adotados, mantendo ou ampliando a eficácia no controle de crise e redução dos efeitos adversos causados pela DC e sua interação com os fármacos antiepilépticos.

HIPÓTESES

3. Hipóteses

Considerando a justificativa acima, o presente estudo propõe as seguintes hipóteses:

- ✓ A DC modificada em relação ao perfil de ácidos graxos dietéticos ofertados na DC clássica promoverá redução de fármacos antiepilépticos;
- ✓ A DC modificada em relação ao perfil de ácidos graxos dietéticos ofertados na DC clássica resultará em alterações bioquímicas e físicas em nível lipídico menos adversas que a DC clássica;
- ✓ A DC modificada em relação ao perfil de ácidos graxos ofertados na DC clássica induzirá menor ativação de fatores de transcrição com consequente modulação de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo.

OBJETIVOS

4. Objetivos

Avaliar o impacto da modificação do perfil de ácidos graxos dietéticos ofertados na DC clássica sobre o metabolismo lipídico, oxidativo, inflamatório e ativação de fatores de transcrição NF-kB e Nrf2 em crianças e adolescentes com epilepsia refratária submetidos ao tratamento com dieta cetogênica.

MÉTODOS

5. Métodos

5.1- Dieta Cetogênica e Delineamento do Estudo

O estudo foi do tipo ensaio clínico com intervenção em dois grupos comparáveis e seguimento de 6 meses, a saber:

O **Grupo DC SAFA** recebeu uma DC clássica, ou seja, uma dieta rica em gorduras saturadas, no qual foi utilizado o protocolo de tratamento previamente padronizado pelo Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP). Esse protocolo apresentava na sua orientação dietética a utilização dos seguintes alimentos como fontes de gorduras: creme de leite fresco, toucinho fresco, maionese industrializada e óleo vegetal em geral. Nesse protocolo as fontes proteicas não foram restringidas quanto a qualidade das gorduras ofertadas, sendo que as carnes processadas e embutidos tiveram o seu consumo permitido durante o tratamento (**Anexo 1**).

O **Grupo DC NSAFA** recebeu uma dieta que consistiu na modificação do perfil de ácidos graxos dietéticos ofertados na DC SAFA. Essas alterações consistiram na melhora do perfil de gorduras ofertadas durante o tratamento, na qual houve redução de pelo menos 20% de gorduras saturadas, aumento em > 50% de ácidos graxos monoinsaturados e aumento de > 50% dos ácidos graxos poli-insaturados, além de redução da relação w6/w3 em pelo menos 50%, quando comparada à DC SAFA. A DC NSAFA forneceu alimentos ricos em ácidos graxos mono e poli-insaturados e foram utilizados apenas óleos vegetais de canola e azeite de oliva. Visando a melhoria no perfil de gorduras, durante a orientação da DC NSAFA, o consumo de carnes processadas e embutidos foi limitado, priorizando-se a oferta de carnes bovinas não processadas, aves e peixe.

A estimativa do percentual de melhoria no perfil de ácidos graxos ofertados na DC NSAFA em relação à DC SAFA é apresentada no **Anexo 2**.

Os participantes de ambos os grupos, **DC SAFA e DC NSAFA**, foram recrutados do Ambulatório de Dieta Cetogênica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP) no momento da indicação terapêutica para introdução de DC. O encaminhamento dos pacientes ao ambulatório foi realizado por meio da divulgação do projeto na Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil e captação de pacientes do Ambulatório de Neurologia do Instituto Central - HC-FMUSP pela equipe de pesquisadores.

Todos os pacientes encaminhados ao ambulatório foram convidados a participarem do presente estudo. Os pacientes foram contatados via telefone e convidados a participar de uma reunião em grupo para esclarecimentos sobre o tratamento e o projeto de pesquisa. Nas reuniões o pesquisador apresentava uma palestra informativa com a proposta de tratamento, o estudo em condução, e esclarecia potenciais dúvidas sobre o mesmo para os pais e responsáveis pelos pacientes. Os responsáveis pelos pacientes interessados em participar do estudo foram convidados a responderem uma breve entrevista clínica para avaliação dos requisitos de inclusão e não inclusão (**Item 5.2**).

A alocação dos indivíduos nos grupos DC SAFA e DC NSAFA ocorreu em duas etapas. Na primeira, foram recrutados participantes para compor o grupo DC SAFA e na segunda etapa do estudo foram recrutados novos participantes para compor o grupo DC NSAFA.

As crianças e adolescentes incluídos nos dois grupos do estudo foram avaliados em três momentos: T0 – após indicação do tratamento e antes da introdução da DC; T1 – após 3 meses de tratamento com a DC; e T2 – após 6 meses de tratamento com a DC. Em todos os momentos foram aplicados formulários clínicos que incluíam dados sócio demográficos, antropométricos e de composição corporal. Também foram coletados dados de consumo alimentar e realizada coleta de sangue.

Para a obtenção dos dados bioquímicos todos os participantes foram submetidos à coleta de sangue no próprio laboratório do hospital. O sangue foi posteriormente processado e analisado no laboratório de Nutrição Humana da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP).

O fluxograma abaixo descreve as etapas da coleta de dados do presente estudo (**Figura 5**).

Figura 5- Fluxograma das etapas de coleta de dados.

Durante o seguimento todos os pacientes receberam orientações dietéticas no ambulatório de dieta cetogênica do ICr-HC-FMUSP e foram avaliados clinicamente pelo pesquisador responsável e pela neuropediatra do ambulatório.

No momento inicial do estudo (T0) todos os responsáveis pelas crianças participantes passaram pelo processo de esclarecimento e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme **Anexo 3**.

Todos os procedimentos de obtenção de amostras, análise e divulgação dos resultados seguiram as normas do Conselho Nacional de Saúde, no que se refere à ética em pesquisa com seres humanos (BRASIL, 1996). A coleta de dados foi iniciada após aprovação pelo Comitê de Ética da FSP-USP, sendo o ICr-HC-FMUSP a instituição coparticipante. O ensaio clínico foi registrado na plataforma *Clinical Trials* da *U. S. National Library of Medicine* (NCT02644239).

5.2- Critérios de inclusão e não inclusão

5.2.1- Inclusão

Participaram do estudo crianças e adolescentes de ambos os sexos com idade de 1 a 19 anos, com diagnóstico de epilepsia refratária em politerapia medicamentosa (FAEs)

e indicação de tratamento com DC no Ambulatório de Dieta Cetogênica do ICr-HC-FMUSP.

5.2.1- Não inclusão

Não participaram do estudo crianças e adolescentes que utilizavam qualquer tipo de reposição hormonal, que apresentavam diagnóstico de diabetes mellitus, dislipidemias e hipotireoidismo ou hipertireoidismo, que apresentavam cardiopatias e doenças renais, e doenças que impediam a indicação da DC. Essas informações foram obtidas por meio de anamnese e exame clínico completo realizado pela médica neuropediatra responsável pelo ambulatório.

5.3- Tamanho da amostra

A amostra do estudo foi de conveniência. Dessa forma, respeitando-se os critérios de inclusão e não inclusão, foram convidadas para compor a amostra todas as crianças e adolescentes com epilepsia refratária não controlada por politerapia medicamentosa e com indicação para início do tratamento com a DC no Ambulatório de Dieta Cetogênica do ICr-HC-FMUSP.

5.4- Perfil socioeconômico e clínico

Os responsáveis pelos pacientes responderam por meio de entrevista direta um Questionário de Identificação, Avaliação Socioeconômica e Clínica do Paciente (**Anexo 4**), de modo que a caracterização dos grupos estudados fosse realizada. As faixas de classificação socioeconômica foram baseadas em parâmetros previamente estabelecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2011).

Pacientes com idade inferior ou igual a 9 anos foram classificados como crianças e aqueles com idade superior a 9 anos como adolescente, segundo critérios da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2007).

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

As crises epiléticas foram classificadas após avaliação clínica e eletroencefalográfica realizada pela neuropediatra com base na classificação

internacional proposta pelo *International League Against Epilepsy* - ILAE (2010). A etiologia da epilepsia foi determinada com base na anamnese e história clínica da doença, exames de imagem (ressonância magnética nuclear), além da presença ou não de exames genéticos.

5.5- Avaliação Antropométrica e Composição Corporal

Para avaliação antropométrica e de composição corporal foram aferidos peso (Kg), estatura (cm) e composição corporal por meio de bioimpedância elétrica.

O peso foi aferido com os pacientes utilizando o mínimo de roupas e descalços, através da balança digital W-200A® (Welmy, São Paulo, Brasil) com limite de capacidade de 200 Kg e precisão de 100 g. Para as crianças que não deambulavam (< 100 cm), o método de peso canguru foi utilizado.

A medida de estatura para as crianças que deambulavam e maiores que 100 cm de estatura foi determinada por meio de estadiômetro (Tonelli®), para a aferição da mesma os pacientes ficaram descalços, foi feito o posicionamento dos 5 pontos anatômicos no estadiômetro e sob o plano horizontal de *Frankfurt*. Para as crianças com estatura inferior a 100 cm deambulantes ou não o comprimento foi determinado através do antropômetro pediátrico. Este foi apoiado em uma superfície plana e firme sendo a cabeça da criança mantida firmemente contra a parte fixa do equipamento, mantendo o pescoço reto, o queixo afastado do peito, os braços estendidos ao longo do corpo, os joelhos posicionados para baixo e pés formando um ângulo reto com as pernas encostadas na parte móvel do equipamento. Crianças maiores que 100 cm que não deambulavam tiveram a estatura estimada pelo comprimento de tíbia, onde a criança foi mantida em posição supina e o comprimento entre a borda súpero-medial da tíbia até a borda do maléolo medial inferior foi medida com fita inelástica (STEVESON, 1995).

Os dados de peso e estatura foram utilizados para cálculo do índice de massa corporal (IMC). Os escores z de estatura para idade (Z E/I) e IMC para idade (Z IMC/I) foram obtidos, conforme as curvas de crescimento preconizadas pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2006, 2007), e a classificação do estado nutricional foi baseada no Z IMC/I.

Para realização da bioimpedância elétrica (BIA) foi utilizado o aparelho tetrapolar *Biodynamics*®, modelo 450 (TBW, São Paulo, Brasil). Através da aplicação de uma corrente elétrica de 800µA e frequência de 50KHz foram obtidos os valores de resistência

(R) e reactância (Xc), ângulo de fase (AF°), percentuais de massa celular corporal (%MCC), massa extracelular (%ME), massa magra (%MM), massa gorda (%MG), água corporal na massa magra (%ACTmm) e água corporal no peso total (%ACTpeso). Para a realização da BIA todos os pacientes foram orientados a permanecer em jejum por um período de 12 horas.

Devido a faixa etária dos participantes do estudo foi tomado o cuidado dos eletrodos serem conectados a uma distância de pelo menos 3 cm um do outro (NGUYEN et.al., 2007). Os eletrodos da BIA foram posicionados do lado direito do paciente. O paciente foi orientado a manter-se deitado em posição supina, com os braços em ângulo de 30° em relação ao seu corpo, as pernas sem contato entre si, e permanecendo o mais imóvel possível. Calçados e meias foram retirados.

As medidas das dobras cutâneas foram realizadas com adipômetro (*Lange Skinfold Caliper® – Cambrige Scientific Industries, USA*) de pressão constante de 10 g/mm². A dobra cutânea tricipital (DCT) foi obtida a partir do ponto médio do braço direito, entre o acrômio e o olécrano, ajustando-se a mandíbula do compasso perpendicularmente ao eixo longitudinal da dobra e cerca de 1 cm abaixo dos dedos do pesquisador. A medida da dobra cutânea subescapular (DCS) foi aferida imediatamente abaixo do ângulo inferior da escápula, posicionando-se a mandíbula do compasso em ângulo de 45 graus em relação à coluna vertebral. Ambas as medidas foram tomadas com os braços e ombros o mais relaxado possível. As medidas obtidas foram somadas e classificadas em percentis, conforme Frisancho (1990).

5.6- Cálculo da dieta e protocolo de orientação

A recomendação energética da dieta foi realizada, segundo as recomendações propostas por Freeman et al., (1994) (**Tabela 1**). Para o cálculo foram utilizados os dados de peso atual, se o paciente fosse eutrófico; ou peso ideal, caso o estado nutricional não fosse correspondente a eutrofia. O peso ideal foi estabelecido após a avaliação do Z IMC/I (WHO 2006, 2007), sendo considerado o peso referente ao Z IMC/I mais próximo do estado nutricional de eutrofia.

Tabela 1 – Determinação de calorias por quilo de peso corporal (Kcal/Kg) segundo faixa etária.

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

Fonte: Freeman et al., (1994).

A introdução da dieta e evolução da proporção de gorduras foi realizada após o cálculo da composição dietética e monitoramento da concentração de corpos cetônicos na urina (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Cálculo da composição dietética.

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

Fonte: Adaptado de Freeman et al., (1994).* A dieta 4:1 foi introduzida conforme a medida de cetonúria.

Foi preconizada a oferta proteica de 0,75 a 1g de proteínas/Kg de peso, segundo as recomendações propostas por Freeman et al., (1994). As calorias totais de ambos os grupos foram distribuídas em 4 refeições (café da manhã, almoço, merenda ou lanche noturno e jantar) de mesmo valor calórico e com a mesma distribuição de macronutrientes.

A orientação da dieta de ambos os grupos seguiu o cronograma de tratamento proposto na (**Figura 6**) respeitando a evolução na proporção de macronutrientes. A evolução da dieta 3:1 para 4:1 foi feita, conforme a necessidade de estabilização da cetose na urina. Após orientação prévia sobre a mensuração da cetose urinária a mesma foi monitorada diariamente por fita específica (*Accu-chek/Keto-diabur test do Laboratório Roche®*) e aferida pelo responsável da criança/adolescente a partir da 2ª semana de dieta. A avaliação semiquantitativa da cetonúria foi feita pelo símbolo em cruz (+)

correspondente a intensidade de cor, indicativa da concentração dos corpos cetônicos: + (10mg/dL), ++ (50mg/dL), +++ (150mg/dL). Portanto, a concentração de corpos cetônicos indicou a necessidade dos pacientes receberem a orientação da dieta 4:1 ou permanecerem na dieta 3:1, sendo a meta a concentração de +++ (150mg/dL).

Figura 6- Fluxograma do cronograma de tratamento e evolução da dieta.

5.7- Avaliação do consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada por meio de aplicação de três Registros Alimentares (**Anexo 5**). Os registros alimentares foram preenchidos em todos os momentos de análise do estudo. Os responsáveis foram orientados quanto ao preenchimento do mesmo e todos os registros entregues ao pesquisador responsável passaram por conferência dos entrevistadores, onde foi feita a complementação de qualquer informação necessária como quantidade, preparo, tipo de alimento ou qualquer outra que o entrevistador julgasse pertinente.

Os dados referentes ao consumo dos alimentos pelo período de 3 dias foram preenchidos pelos responsáveis em um formulário padrão que compreendeu na listagem e descrição detalhada dos alimentos incluindo as formas de preparo e suas respectivas quantidades consumidas.

No momento T0, a referência de quantidade de alimento consumida foi em medidas caseiras e nos momentos T1 e T2 a referência para informação do consumo foi o peso dos alimentos em gramas (g) visto que os alimentos foram pesados em balança com precisão de 1 g antes do preparo. No momento T0 para realizar a conversão da quantidade consumida de alimentos em medida caseira para gramas foi utilizada a tabela de conversão de medidas caseira de Pinheiro (2001). Em todos os momentos o consumo

de suplementos vitamínicos e minerais também foi monitorado, conforme **Anexo 5** e somado aos micronutrientes obtidos por meio da dieta.

Os alimentos foram transformados em nutrientes utilizando-se o software *Food Processor Software, Esha Research®* versão 10.11.0 (2012). Este software utiliza como fonte de dados as tabelas de composição de alimentos da USDA. Para alimentos não incluídos na base de dados desse software como alimentos e preparações típicas do Brasil foram incluídas informações da composição nutricional desses alimentos, tendo as tabelas de Phillipi (2002) e TACO (2011) como referência.

Em todos os momentos foi analisado o consumo de energia, macronutrientes e micronutrientes. Todos os nutrientes foram ajustados pela variabilidade intrapessoal pelo programa *The Multiple Source Method* (MSM), versão 1.0.1 (*DEPARTMENT OF EPIDEMIOLOGY OF THE GERMAN INSTITUTE OF HUMAN NUTRITION*, 2011).

5.8- Obtenção do Sangue

Nos momentos T0, T1 e T2, após jejum de 12 horas foram coletadas amostras de sangue (20 mL) no Laboratório do Instituto da Criança do HC-FMUSP. O sangue foi coletado em tubos vacutainer contendo ácido etileno-diaminotetraacético-EDTA (1 mg/mL) (BD, Brasil), utilizado como anticoagulante e antioxidante, mantido em gelo e protegido da luz até a obtenção do plasma. O plasma foi obtido no Laboratório de Nutrição Humana após centrifugação (3500 rpm, 15 minutos, 4°C). O plasma foi separado em alíquotas em tubos criogênicos, conforme número de análises pré-estabelecidas, e foram acrescentados inibidores de proteases: aprotinina (10 µg/mL), benzamidina (10 µM) e fluoreto de fenilmetilsulfonila-PMSF (5 µM), além do antioxidante 2,6-di-tert-butil-p-hidroxitolueno-BHT (100 µM). O plasma foi armazenado a -80°C até o momento das análises.

5.9- Adesão à dieta

O monitoramento da adesão à intervenção foi baseado nas medidas de cetose na urina e na detecção do β -hidroxibutirato no plasma.

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

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

5.10- Determinação do perfil lipídico

As concentrações de colesterol total (CT), triacilgliceróis (TG) no plasma e colesterol associado à HDL (HDL-C) e LDL (LDL-C) foram determinadas por método colorimétrico enzimático utilizando o equipamento *Cobas 6000 modelo C 501* e os kits CHOL2, TRIGL, HDLC3 e LDL-C (*Laboratório Roche Diagnostics GmbH®, D-68298 Mannheim*). Todas as análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Instituto da Criança do HC-FMUSP. A partir dos resultados acima foram calculadas as razões TG/HDL-C, CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C e não HDL-C.

5.11- Determinação de apolipoproteínas

As apolipoproteínas APO AI e APO B foram determinadas por métodos padrão, através da utilização dos kits APO AI® e APO B® (*Randox Laboratories Limited, Reino Unido*), respectivamente, pelo método imuno-turbidimétrico. As análises foram realizadas no equipamento *Cobas Mira Classic* (Roche). A partir dos resultados acima foram calculadas as razões HDL-C/APO AI, LDL-C/APO B e APO B/APO AI. Todas essas análises foram realizadas no Laboratório de Nutrição Humana da FSP-USP.

5.12- Detecção de LDLox

Para determinação da quantidade de LDL oxidada nas amostras de plasma foi utilizado o kit oxLDL (ELISA sanduíche- Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) (Mercodia AB, Uppsala, Sweden, 10.1143-01). A concentração de LDLox foi determinada pela intensidade da reação colorimétrica monitorada à 450 nm, seguido da

aplicação das absorbância à curva padrão. Os valores foram expressos em U/L e as análises de LDLox foram realizadas no Laboratório de Nutrição Humana da FSP-USP.

5.13- Determinação de ácidos graxos não esterificados (AGNES)

Os ácidos graxos não esterificados (AGNES) foram determinados pelo método colorimétrico enzimático, através do kit NEFAS® (*Randox Laboratories Limited, Reino Unido*). As análises foram realizadas no sistema automático *Cobas Mira Classic* (Roche) no Laboratório de Nutrição Humana da FSP-USP. Os valores foram expressos em mg/dL.

5.14- Detecção de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)

A peroxidação lipídica em nível plasmático foi avaliada através da quantificação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), utilizando-se o método descrito por OHKAWA et al., (1979). Ao plasma (75 µL) foi adicionado 1 ml de solução reativa formada pelos ácidos tiobarbitúrico (0,046 M), ácido tricloroacético (0,92 M) e ácido clorídrico (0,25 M), sendo posteriormente incubado em banho-maria fervente com agitação constante (100°C) por 30 minutos. Em seguida as amostras foram centrifugadas a 4°C por 15 minutos a 8000g e na sequência foi realizada a leitura de 200 µL do sobrenadante a 535nm. A quantificação foi realizada através da curva padrão de 1,1,3,3 tetraetoxiprapano (TEP) (0,2 a 2,0 µmol/mL). Os valores foram expressos em µmol de TBARS/mL de plasma. Todas as análises foram realizadas em duplicata no Laboratório de Nutrição Humana da FSP-USP.

5.15- Determinação de citocinas

A concentração de citocinas pró-inflamatórias: Interleucina 1β (IL1β), Interleucina 6 (IL6), Fator de Necrose Tumoral (TNF-α) e da citocina anti-inflamatória Interleucina 10 (IL10) foi avaliada no sistema multiplex utilizando-se kits comerciais da Merck EMD Milipore (HCYTOMAG-60K). Os valores foram expressos em pg/mL. As análises foram realizadas no Laboratório de Metabolismo de Lípidos do Instituto de Ciências Biomédicas da USP (ICB-USP).

5.16- Determinação do fator de transcrição Nrf2

Para a avaliação da concentração plasmática do fator de transcrição Nrf2 foi utilizado o kit NFE2L2 (ELISA Sanduíche - Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) (Cloud-Clone Corp., USA, SEL947Hu). A concentração de Nrf2 foi determinada por método colorimétrico a partir dos valores de absorbância monitorados à 450 nm. Os valores foram expressos em ng/mL. As análises de Nrf2 foram realizadas no Laboratório de Nutrição Humana da FSP-USP.

5.17- Determinação do fator de transcrição NF-kB

Para a avaliação da concentração de NF-kB no plasma foi utilizado o kit NF-kB (ELISA sanduíche - *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*) (Cloud-Clone Corp., USA, SEB824Hu). A concentração de NF-kB foi determinada por método colorimétrico a partir dos valores de absorbância monitorados à 450 nm. Os valores foram expressos em ng/mL. As análises foram realizadas no laboratório de Nutrição Humana da FSP-USP.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

6. Análises estatísticas

Todos os resultados foram apresentados sob a forma de média, desvio padrão e intervalo interquartil e foram expressos em gráficos e tabelas. Os testes estatísticos foram realizados baseados no programa *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS) versão 20.0. A definição dos testes utilizados se condicionou ao tipo de distribuição das variáveis. Para as variáveis com distribuição normal, foram utilizados testes paramétricos como *t-Student* e *ANOVA para medidas repetidas*, para demais variáveis, testes não paramétricos como *Mann-Whitney*, e *ANOVA*, seguido pelo *post-hoc de Friedman*. As diferenças entre as variáveis qualitativas foram avaliadas por meio do teste X^2 (*Qui-quadrado*).

O efeito do tempo sobre as variáveis foi avaliado pelo teste de *ANOVA para medidas repetidas* para as variáveis paramétricas e teste de *ANOVA de Friedman* para as variáveis não paramétricas.

O efeito das dietas foi avaliado a partir da comparação do percentual de mudança das variáveis (T2-T0 e T1-T0). Os percentuais de mudança de cada variável foram comparados utilizando-se o teste *t-Student* para as variáveis paramétricas e *Mann-Whitney* para as variáveis não paramétricas.

Para todos os testes estatísticos adotou-se o nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

7. Resultados

A coleta de dados ocorreu em dois períodos distintos. A primeira etapa da coleta de dados teve como objetivo recrutar pacientes para o tratamento com DC SAFA. Nessa etapa os pacientes foram monitorados no período de junho de 2012 a março de 2014. Posteriormente, a segunda etapa de coleta de dados teve como objetivo recrutar pacientes para o tratamento com DC NSAFA, que ocorreu no período de junho de 2015 a março de 2017.

7.1- Caracterização da amostra

No grupo DC SAFA foram identificados 52 pacientes. Desses, não foram incluídos no estudo: 4 pacientes por apresentarem controle significativo de suas crises com tratamento farmacológico, dessa forma não apresentavam indicação para tratamento dietético; 5 pacientes por apresentarem diabetes mellitus, hipotireoidismo e/ou Síndrome de Down e; 5 pacientes cujos responsáveis alegaram não apresentar condições de organização para o planejamento e preparo da dieta. Dessa forma, foram incluídos no estudo 38 pacientes no T0. Durante o seguimento houve perda de 12 pacientes pelos seguintes motivos: baixa adesão ao tratamento devido a problemas sociais de organização e entendimento familiar (n=9), internações recorrentes por insuficiência respiratória (n=1), vômitos recorrentes (n=1) e suspensão da DC por orientação médica (n=1). Os 12 pacientes com perda de seguimento do momento T0 para T1 foram excluídos da análise, sendo considerado para análise de T0 e T1 um total de 26 participantes. Posteriormente, no momento T2 houve mais 3 perdas de seguimento pelos seguintes motivos: falta de adesão ao tratamento (n=1), resposta inferior a 50% no controle de crises (n=1) e intolerância à DC (n=1). Assim, o momento final do estudo (T2) foi concluído com 23 participantes (**Figura 3**).

Para o grupo DC NSAFA foram recrutados 48 participantes, desses não foram incluídos no estudo: 5 pacientes por não apresentarem indicação para o tratamento, 3 pacientes que se recusaram receber o tratamento e 1 paciente que se recusou a participar do protocolo de pesquisa. Dessa forma, foram incluídos no estudo 39 pacientes. Houve perda de seguimento de 13 pacientes entre os momentos T0 e T1. O motivo das perdas foram: falta de adesão ao tratamento (n=10), presença de outras comorbidades (gastrostomia) (n=1), desnutrição (n=1) e alergia alimentar a um dos alimentos ofertados na dieta (n=1). Os 13 pacientes com perda de seguimento do T0 para o T1 foram excluídos

da análise, sendo considerados nos momentos T0 e T1 um total de 26 pacientes. Posteriormente, houve a 5 perdas de seguimento no T2 pelos seguintes motivos: resposta inferior a 50% no controle de crises (n=2), baixa aderência à intervenção (n=1) e dificuldade de deslocamento da cidade que residia para retorno no Instituto da Criança (n=2). Dessa forma, o momento final do estudo (T2) foi concluído com 21 pacientes **(Figura 7)**.

Figura 7- Composição da população de estudo nos diferentes tempos de intervenção.

7.2- Perfil socioeconômico e clínico

A idade média dos pacientes do grupo DC SAFA foi de 6,5 anos (mín.= 1 ano e máx.= 18 anos), e do grupo DC NSAFA foi de 5,3 anos (mín.= 1 ano e máx.= 15 anos) ($p=0,267$).

Dos 26 participantes incluídos no grupo DC SAFA, a maioria (69%, $n=18$) eram crianças. De forma semelhante, no grupo DC NSAFA também houve maior frequência de crianças (88%, $n=23$).

Em ambos os grupos, o sexo mais frequente foi o masculino (DC SAFA = 76,9% e DC NSAFA = 80,8%) (**Tabela 3**).

Não foi observada diferença em relação à frequência da distribuição dos pacientes de ambos os grupos, segundo a etnia. Em ambas as intervenções houve maior frequência de participantes auto declarados como brancos, seguido dos pardos e negros. Em ambos os grupos não houve pacientes que se auto declararam como amarelos ou indígenas (**Tabela 3**).

A maioria dos participantes apresentavam peso adequado ao nascimento. Em relação ao tempo gestacional em ambos os grupos a maioria dos participantes nasceram a termo, sendo que nenhum nasceu pós-termo (**Tabela 3**).

Em ambas as dietas a mãe foi a figura mais prevalente na responsabilidade pelo preparo da dieta (**Tabela 3**). Essa responsabilidade também foi assumida em menor frequência pelos pais, avós e tias dos pacientes.

Não foi observada diferença significativa entre as intervenções em relação à escolaridade, porém no grupo DC SAFA foi possível observar que havia maior frequência de distribuição dos pais e/ou responsáveis no estrato de ensino superior completo e pós-graduação (42,3%), enquanto que no grupo DC NSAFA esses encontravam-se no estrato do ensino médio incompleto e completo (57,7%). Em ambas as dietas nenhum dos pais e/ou responsáveis declarou-se como analfabeto. Em ambas as intervenções os grupos apresentavam-se distribuídos de forma heterogênea entre as diferentes faixas de renda (**Tabela 3**).

Tabela 3- Caracterização socioeconômica e demográfica de crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratados com DC SAFA e DC NSAFA.

Variáveis	DC SAFA		DC NSAFA		p
	n	%	n	%	
Sexo					0,734
Feminino	6	23,1	5	19,2	
Masculino	20	76,9	21	80,8	
Etnia					
Branco	17	65,3	12	46,2	0,163
Não branco (parda e negra)	9	34,6	14	53,8	
Peso ao nascer *					0,693
Peso extremamente baixo (<1000g)	1	4,1	0	0	
Baixo peso (entre 1000g e 2500g)	3	12,5	4	17,4	
Peso insuficiente (entre 2500g e 3000g)	7	29,2	8	34,8	
Peso adequado (entre 3000g e 4500g)	12	50	11	47,8	
Peso excessivamente grande (> 4500g)	1	4,1	0	0	
Idade gestacional					0,749
Pré-termo (<37 semanas)	6	23,1	7	26,9	
Termo (entre 37 e 42 semanas)	20	76,9	19	73,1	
Responsável pela dieta					
Mãe	24	92,3	20	76,9	0,124
Outros	2	7,7	6	23,1	
Escolaridade do responsável					0,149
Ensino fundamental incompleto e completo	2	7,7	1	3,8	
Ensino médio incompleto e completo	8	30,8	15	57,7	
Ensino superior incompleto	5	19,2	1	3,8	
Ensino superior completo e pós-graduação	11	42,3	9	34,6	
Renda Familiar					0,127
Até R\$600,00	4	15,4	1	3,8	
Entre R\$600,00 e R\$1200,00	2	7,7	8	30,8	
Entre R\$1200,00 e R\$1800,00	6	23,1	7	26,9	
Entre R\$1800,00 e R\$ 3000,00	6	23,1	6	23,1	
Entre R\$3000,00 e R\$6000,00	5	19,2	4	15,4	
Mais do que R\$6000,00	3	11,5	0	0	

Resultados apresentados em frequência absoluta (n) e percentual. Análise comparativa entre os grupos foi realizada pelo teste do Qui-quadrado. *2 responsáveis do grupo DC SAFA e 3 do grupo DC NSAFA não souberam relatar o peso ao nascimento.

Das doenças investigadas apenas 1 paciente do grupo DC SAFA apresentava além da epilepsia e/ou presença de síndromes epiléticas presença de outras doenças, nesse caso a doença relatada foi a hipertensão. Em ambos os grupos os pais e/ou responsáveis também relataram a presença de outras doenças não especificadas no questionário ou outros problemas de saúde sendo esses: sinusite e intolerância à lactose.

Em relação à caracterização clínica da epilepsia no momento inicial do estudo todos os pacientes foram classificados segundo a etiologia da epilepsia e/ou síndrome epilética e tipo de crises. Os pacientes de ambos os grupos apresentavam diversas etiologias de epilepsia e diferentes tipos de crises (**Tabela 4**). Foi possível observar que em ambos os grupos havia frequência elevada de pacientes com causa desconhecida da epilepsia ou síndrome epilética (DC SAFA: 35%, n=9 e DC NSAFA: 31%, n=8). Em ambos os grupos as etiologias foram diversas, sendo as mais frequentes na DC SAFA: Síndrome de Doose (11,5%, n=3), má formação do SNC (11,5%, n=3), displasia cortical (7,7%, n=2), encefalopatia isquêmica (7,7%, n=2) e sequela de meningite (7,7%, n=2), e no grupo DC NSAFA as mais frequentes foram: Síndrome de West (15,4% (n=4)), displasia cortical (7,7%, n=2) e Síndrome de Lennox Gastaut (7,7%, n=2) (**Tabela 4**).

Tabela 4- Caracterização clínica dos pacientes tratados DC SAFA e DC NSAFA segundo etiologia da epilepsia ou síndrome epiléptica e tipos de crise.

DC SAFA		DC NSAFA	
Etiologia	Tipos de Crise	Etiologia	Tipos de Crise
1 Síndrome de Doose	Mioclônica atônica	1 Síndrome de West	Tônica, espasmos
2 Desconhecida	Tônica	2 Desconhecida	Ausência atípica, mioclônica, tônica e atônica
3 Displasia Cortical	Tônica e espasmos	3 Desconhecida	Focal generalizada
4 Desconhecida	Tônica	4 Desconhecida	Mioclônica atônica
5 Má Formação do SNC	Ausência, astática	5 Desconhecida	Espasmos
6 Síndrome de Doose	Mioclônica atônica	6 Síndrome de West	Espasmos
7 Encefalopatia Hipóxica Isquêmica	Astática e focal generalizada	7 Síndrome de Aicardi	Tônica, espasmos
8 Deficiência de GLUT1	Focal com alteração de consciência	8 Displasia Cortical	Focal generalizada
9 Desconhecida	Espasmos	9 Sequela de Meningite	Espasmos
10 Má Formação do SNC	Tônica e espasmos	10 Síndrome de West	Espasmos
11 Síndrome de Doose	Mioclônica atônica	11 Desconhecida	Mioclônica atônica
12 Displasia Cortical	Focal com alteração de consciência	12 Síndrome de Dravet	Mioclônica
13 Encefalopatia Hipóxica Isquêmica	Tônica	13 Mutação Genética (PIGA)	Focal generalizada
14 Desconhecida	Espasmos	14 Desconhecida	Focal generalizada
15 Desconhecida	Ausência típica, mioclônica, tônica e focal complexa	15 Desconhecida	Focal generalizada
16 Síndrome Pallister-Killiam	Não caracterizado	16 Displasia Cortical	Focal generalizada
17 AVC Perinatal	Espasmos	17 Síndrome de West	Não caracterizado
18 Sequela de Meningite	Tônica	18 Displasia Cortical	Focal generalizada
19 Má Formação do SNC	Espasmos	19 Síndrome de Doose	Não caracterizado
20 Deleção do Cromossomo 2	Focal complexa	20 Sequela de Encefalite	Não caracterizado
21 Desconhecida	Ausência mioclônica e mioclônica atônica	21 Síndrome Alcoólica Fetal	Mioclônica tônica
22 Desconhecida	Mioclônica atônica	22 Síndrome de Doose	Não caracterizado
23 Desconhecida	Tônica	23 Desconhecida	Focal generalizada
24 Sequela de Meningite	Crise não clássica	24 Síndrome Lennox Gastaut	Mioclônica tônica e tônica
25 Heteropatia Periventricular	Mioclônica e focal generalizada	25 Síndrome de West	Espasmos e focal generalizada
26 Desconhecida	Espasmos	26 Síndrome Lennox Gastaut	Ausência típica, mioclônica e mioclônica atônica

7.1- Efeito da dieta nos fármacos antiepilépticos

Após avaliação clínica dos pacientes foi possível observar que antes e durante o tratamento com a DC os principais FAEs utilizados pelos pacientes de ambos os grupos foram: Vigabatrina, Fenobarbital, Lamotrigina, Topiramato, Levitiracetam, Oxcarbamazepina, Fenitoína, Clobazam, Clonazepam, Nitrazepam, Primidona e Etoxussimida. Em ambos os tratamentos foi possível observar redução significativa da posologia total de fármacos antiepiléticos utilizados durante as intervenções (DC SAFA- T0= 1652,7 mg; T1= 1215,4 mg; T2= 1131,4; $p=0,012$ e DC NSAFA- T0= 1184,5 mg; T1= 775,1 mg; T2= 624,7 mg; $p= <0,01$).

7.2- Efeito da dieta cetogênica nas crises epiléticas

Após o início do tratamento com a DC os pacientes de ambas as dietas apresentaram diminuição significativa no número de crises ao longo da intervenção. No grupo DC SAFA no momento T0 os pacientes apresentavam uma mediana de 5 crises diárias (mín. = 1 - máx. = 85 crises), após 3 meses de tratamento houve redução para 2 crises (mín. = 0 - máx. = 30 crises) e após 6 meses o perfil se manteve para 2 crises por dia (mín.= 0 - máx.= 10 crises) ($p<0,01$). No grupo DC NSAFA essa redução da mediana do número de crises também foi observada. No momento inicial do estudo os pacientes apresentavam 9 crises/dia (mín. = 1- máx. = 60 crises), no T1 houve redução para 2 crises (mín. = 0 - máx. = 20 crises) e no T2 para 1 crise diária (mín. = 0 - máx.= 25 crises) ($p<0,01$).

Comparando o impacto do tipo de DC no percentual de redução de crises após 3 e 6 meses de intervenção em relação ao momento inicial foi possível observar que após 3 meses de tratamento houve redução de 66,7% no grupo DC SAFA e redução de 85,9% do número de crises na DC NSAFA. O percentual de redução de crises em ambos os grupos foi semelhante ($p=0,132$). De foram semelhante, após 6 meses de tratamento observou-se redução significativa ao longo do tempo, embora essa mudanças tenham sido semelhantes entre os grupos (DC SAFA= 69,0%; DC NSAFA= 81,8%, $p=0,673$) (**Figura 8**).

Figura 8- Gráfico da comparação do percentual de redução de crises entre a DC SAFA e DC NSAFA dos momentos T0 para T1 e T0 para T2. A diferença entre as duas intervenções foi avaliada pelo teste t-Student para as variáveis paramétricas e Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. Nível de significância adotado $p < 0,05$. * Diferença estatisticamente significativa entre as intervenções.

Na **Tabela 5** foi possível observar que em ambas as dietas a eficácia clínica monitorada pelo percentual de redução de crises foi semelhante nos momentos T1 e T2 ($p=0,194$ e $p=0,979$, respectivamente). Além da eficácia semelhante, em ambas, a maioria dos participantes apresentaram redução superior a 50% no número de crises em relação ao tempo basal (DC SAFA: T1=64% e T2: 68,2%; DC NSAFA: T1= 76,9% e T2=71,4%), representando eficácia adequada das dietas. Ao final do estudo um pequeno percentual de pacientes em ambas as dietas apresentaram baixa resposta clínica à DC, ou seja, um percentual de redução de crises inferior a 50% (DC SAFA: 31,8% e DC NSAFA: 28,6%). Nesse momento a maioria dos pacientes apresentaram eficácia clínica elevada com redução de crises superior a 90% (DC SAFA: 41%, $n=9$ e DC NSAFA: 42,8%, $n=9$), destacando-se que nesse momento 7 pacientes do grupo DC SAFA e 8 pacientes do grupo DC NSAFA ficaram livres de crises.

Tabela 5- Frequência de pacientes segundo percentual de redução de crises após 3 e 6 meses de tratamento com DC SAFA e DC NSAFA em relação ao momento anterior à introdução da dieta.

Percentual de Redução	DC SAFA		DC NSAFA		p*	p**
	T1	T2	T1	T2		
	n (%)	n (%)	n (%)	(n%)		
Redução <50%	9 (36,0)	7 (31,8)	6 (23,1)	6 (28,6)	0,194	0,979
Redução de 50% a 90%	10 (40,0)	6 (27,2)	7 (26,9)	6 (28,6)		
Redução >90%	6 (24,0)	9 (41,0)	13 (50,0)	9 (42,8)		

Resultados apresentados em frequência absoluta (n) e percentual. Análise comparativa entre os grupos foi realizada pelo teste do Qui-quadrado. *Comparação entre os grupos no momento T1. **Comparação entre os grupos no momento T2.

7.3- Avaliação antropométrica e composição corporal

Os resultados da classificação do estado nutricional são apresentados na **Figura 9**. No grupo DC SAFA foi possível observar que a maioria dos pacientes encontravam-se no estado eutrófico no momento inicial (T0 = 50%) e permaneceram com esse perfil durante a intervenção (T1= 53,8% e T2= 47,8%). Perfil semelhante foi apresentado pelos pacientes do grupo DC NSAFA (T0 = 61,5%, T1 = 53,8% e T2 = 52,4%).

O monitoramento constante das necessidades nutricionais ao longo do tratamento impactou positivamente na redução do número de pacientes obesos e obesos graves na DC SAFA (T0= 26,9%; T2 = 17,4%). O grupo DC NSAFA apresentou diminuição da frequência de pacientes com magreza acentuada e magreza (T0 = 7,7% e T2 = 0%).

Figura 9- Gráfico da classificação do estado nutricional segundo z-escore de IMC/I.

Na **Tabela 6** são apresentados os dados antropométricos e de composição corporal, segundo DC SAFA e DC NSAFA e tempo de intervenção. Dos parâmetros antropométricos relacionados ao crescimento como: peso, estatura, IMC, z-escore de estatura para idade e z-escore de IMC para idade avaliados no estudo foi possível observar que apenas na DC NSAFA houve aumento significativo da mediana de estatura após 3 e 6 meses de tratamento ao longo da intervenção. Apesar desse aumento significativo, foi

observado redução significativa do z-escore de E/I. As demais variáveis não apresentaram mudanças significativas o longo do estudo em ambas as intervenções.

Em relação aos parâmetros de composição corporal avaliados pela bioimpedância elétrica foi possível observar que após 3 meses de tratamento, os pacientes tratados com DC SAFA apresentaram aumento significativo da mediana de reactância e ângulo de fase. Apesar desse aumento, ao final do estudo não foram observadas diferenças desses parâmetros em relação ao tempo inicial. Neste mesmo grupo, observou-se também diferenças no percentual de água intracelular, havendo um aumento discreto desse parâmetro do T1 em relação ao T0, seguido de redução em relação ao T0.

No grupo tratado com DC NSAFA foram observadas diferenças significativas no parâmetro de reactância, porém ao contrário da DC SAFA, onde foi observado aumento desse parâmetro do T1 em relação ao T0, nesses pacientes o aumento foi observado apenas após 6 meses de tratamento em relação ao T1.

Nos pacientes do grupo DC NSAFA outros parâmetros de composição corporal avaliados pela bioimpedância elétrica apresentaram mudanças significativas entre os diferentes tempos de intervenção. Observou-se redução significativa do percentual de massa extracelular do T1 e do T2 em relação ao T0; redução do percentual de massa magra e aumento do percentual de massa gorda do T1 e do T2 em relação ao T0; e redução do percentual de água na massa magra e percentual de água corporal total também nos momentos T1 e T2 em comparação ao T0.

Em ambos os grupos após 6 meses de tratamento foi observada redução significativa da dobra cutânea tricipital. Apenas no grupo tratado com DC NSAFA houve aumento significativo da dobra cutânea subescapular. Apesar dessas mudanças não foram observadas diferenças significativas em relação ao somatório de dobras cutâneas tricipital e subescapular entre os grupos.

Tabela 6- Caracterização antropométrica e de composição corporal de crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratadas com DC SAFA e DC PUFA segundo tempo de intervenção.

Variáveis	DC SAFA				DC NSAFA			
	T0	T1	T2	p	T0	T1	T2	p
Peso (Kg)	19,3 (14,5 - 36,3)	20,9 (15,5 - 37,3)	20,3 (16,5 - 34,8)	0,368	18,5 (14,2 - 17,2)	20,0 (14,0 - 27,5)	20,1 (15,0 - 26,3)	0,172
Estatura (cm)	116,5 (24,2)	118,3 (23,9)	115,9 (32,2)	0,501	111,0 (21,1)	112,2 (21,0)*	112,1 (20,0)*	<0,01
IMC (kg/m ²)	17,3 (15,6 - 20,5)	16,8 (15,2 - 19,5)	16,1 (14,9 - 19,6)	0,120	16,5 (14,9 - 17,9)	15,9 (14,3 - 18,3)	17,5 (14,6 - 19,0)	0,952
zE/I	-0,4 (-1,0 - 0,6)	-0,3 (-1,6 - 0,5)	-0,8 (-1,3 - 0,3)	0,142	0,3 (-1,4 - 1,1)	0,1 (-1,5 - 0,6)*	0,0 (-1,7 - 0,4)*	<0,01
zIMC/I	0,9 (1,5)	0,6 (1,8)	0,4 (1,7)	0,081	0,2 (1,7)	0,1 (1,5)	0,6 (1,6)	0,338
R	728,9 (141,6)	760,1 (143,6)	776,0 (155,9)	0,086	741,2 (118,3)	760,2 (178,3)	824,6 (168,4)	0,092
Xc	57,9 (49,4 - 66,6)	65,9 (55,5 - 71,4)*	60,0 (53,4 - 65,7)	0,026	57,2 (51,8 - 64,2)	56,5 (48,8 - 62,6)	58,7 (51,5 - 73,2)**	0,031
AF°	4,7 (1,1)	5,4 (1,5)*	4,6 (1,3)**	<0,01	4,5 (1,0)	4,2 (1,0)	4,9 (2,5)	0,241
MCC (%)	38,3 (5,5)	39,4 (7,1)	38,3 (5,8)	0,078	40,7 (4,0)	39,1 (3,2)	39,2 (7,5)	0,296
ME (%)	41,5 (5,0)	39,5 (6,7)	41,3 (4,8)	0,139	44,1 (4,6)	43,4 (3,5)	40,8 (5,4)* **	<0,01
MM (%)	79,8 (10,0)	79,7 (10,9)	79,6 (9,9)	0,502	84,8 (8,1)	82,5 (6,3)*	79,0 (8,9)*	<0,01
MG (%)	20,2 (10,0)	20,1 (11,0)	20,4 (9,9)	0,455	15,2 (8,1)	17,5 (6,3)*	21,0 (8,9)*	<0,01
AI (%)	69,3 (8,6)	70,8 (9,8)*	68,7 (8,8)**	<0,01	72,0 (8,6)	72,2 (9,3)	73,3 (10,4)	0,299
AE (%)	31,4 (9,1)	30,2 (11,8)	31,3 (8,8)	0,628	28,1 (8,6)	27,8 (9,3)	26,7 (10,4)	0,293
AMM (%)	78,2 (6,0)	77,9 (5,9)	78,2 (5,5)	0,575	80,2 (4,5)	79,7 (4,4)*	78,7 (4,5)*	0,043
ACT (%)	62,9 (12,0)	63,2 (12,9)	62,7 (11,4)	0,340	68,3 (9,6)	65,9 (7,9)*	62,5 (9,9)*	<0,01
DCT (mm)	15,5 (8,7)	16,0 (9,8)*	14,9 (8,4)**	<0,01	9,6 (3,6)	11,2 (4,3)	10,8 (4,2)**	<0,01
DCS (mm)	10,0 (6,0 - 14,5)	8,5 (6,0 - 15,3)	9,0 (6,0 - 12,0)	0,843	5,0 (4,8 - 8,3)	7,0 (5,0 - 10,0)	8,0 (5,0 - 11,5)*	<0,01
SDCTS (mm)	21,3 (15,0 - 38,3)	22,0 (15,0 38,3)	25,0 (15,0 - 31,0)	0,700	15,0 (11,8 - 20,5)	16,5 (12,0 - 26,0)	20,0 (12,5 - 25,5)	0,043

Resultados apresentados em média e desvio-padrão para as variáveis paramétricas e em mediana e intervalo interquartil para as variáveis não paramétricas. A diferença das variáveis entre os tempos de intervenção foi avaliada utilizando-se o teste de ANOVA para medidas repetidas para as variáveis paramétricas e teste de ANOVA de Friedman para as variáveis não paramétricas. * Diferença estatisticamente significativa em relação ao T0. ** Diferença estatisticamente significativa em relação ao T1. Nível de significância adotado $p < 0,05$. IMC: Índice de Massa Corporal; Z E I: z-escore de estatura para idade; Z IMC I: z-escore de IMC para idade; R: resistência; Xc: reactância; AF: ângulo de fase; % MCC: percentual de massa celular corporal; % ME: percentual de massa extracelular; % MM: percentual de massa magra; % MG: percentual de massa gorda; % AI: percentual de água intracelular. % AE: percentual de água extracelular. % AMM: percentual de água na massa magra; %ACT: percentual de água corporal total; DCT: dobra cutânea tricipital; DCS: dobra cutânea subescapular; SDCTS: somatória das dobras cutâneas tricipital e subescapular.

Considerando a mensuração das variáveis antropométricas e de composição corporal nos diferentes tempos foi calculado e comparado os percentuais de mudança das variáveis de composição corporal (**Tabela 7**).

Apesar do aumento de estatura observado ao longo do tempo na DC NSAFA, quando comparado o percentual de variação dessa variável com a DC SAFA que ao longo do tempo não apresentou mudanças significativas foi possível observar que tanto após 3 meses de tratamento, quanto após 6 meses de tratamento, o percentual de mudança dessa variável foi semelhante entre as intervenções.

Após 6 meses de tratamento foi observado diferenças significativas no percentual de mudança de z-escore de estatura para idade. Na DC NSAFA houve redução de 50% do z-escore de estatura para idade entre os pacientes, enquanto na DC SAFA houve redução de 6% dessa variável ($p=0,035$).

Houve diferenças significativas entre as dietas nos percentuais de mudança de reactância, ângulo de fase e percentual de massa celular corporal. Na DC SAFA após 3 meses de tratamento houve aumento dessas variáveis (18,1%, 14,8% e 2,8%, respectivamente), enquanto que na DC NSAFA houve redução das mesmas (-0,9%, -6,7% e -3,5%, respectivamente).

Foi possível observar que após 6 meses de tratamento houve diferenças significativas do percentual de massa extracelular ($p=0,032$), percentual de massa magra ($p= 0,020$) e percentual de água corporal total ($p= 0,024$) entre as dietas. Em ambas intervenções houve redução dessas variáveis, porém na DC NSAFA essa redução foi significativamente maior.

Após 3 meses de tratamento os pacientes tratados com DC NSAFA apresentaram percentual de aumento no percentual de gordura maior, quando comparado com aqueles tratados com DC SAFA (DC SAFA: 2,7% e DC NSAFA: 37,4%). Após 6 meses também foi possível observar essas diferenças no percentual de gordura corporal (DC SAFA: 11,3% e DC NSAFA: 52,1%).

Quando comparado o efeito das dietas nas dobras cutâneas foi possível observar que após 3 meses de tratamento os pacientes com DC NSAFA apresentaram aumento significativamente maior da dobra cutânea tricipital do que na DC SAFA. Em relação a dobra cutânea bicipital tanto após 3 quanto após 6 meses de tratamento houve redução da variável entre os pacientes tratados com DC SAFA e aumento na DC NSAFA.

Tabela 7- Comparação do percentual de mudança do tempo inicial de intervenção para o tempo final nas variáveis antropométricas de crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratadas com DC SAFA e DC NSAFA.

Variáveis	DC SAFA		DC NSAFA		p*	p**
	$\Delta\%$ T0-T1	$\Delta\%$ T0-T2	$\Delta\%$ T0-T1	$\Delta\%$ T0-T2		
Peso (Kg)	3,1 (-5,5 - 8,7)	1,3 (-4,5 - 16,9)	0,6 (-6,7 - 7,9)	6,6 (-2,4 - 15,1)	0,812	0,916
Estatura (cm)	1,2 (0,0 - 2,5)	2,2 (0,9 - 4,8)	0,9 (0,5 - 1,4)	1,2 (0,9 - 2,2)	0,557	0,126
IMC (kg/m ²)	-2,2 (8,0)	-2,4 (9,3)	-0,6 (8,1)	2,8 (11,6)	0,491	0,108
zE/I	-8,1 (-43,3 - 42,5)	16,5 (-34,5 - 66,7)	-6,0 (-34,4 - 19,5)	-50,0 (-102,7 - 20,6)	0,692	0,035
zIMC/I	-18,1 (-96,8 - 31,4)	-21,8 (-128,8 - 23,7)	-19,7 (-51,7 - 46,6)	10,3 (-84,1 - 96,0)	0,728	0,307
R	5,2 (14,2)	6,9 (13,1)	3,4 (22,9)	11,1 (16,8)	0,737	0,351
Xc	18,1 (28,7)	5,3 (-4,1 - 15,2)	-0,9 (10,6)	4,5 (-8,0 - 21,4)	<0,01	0,972
AF°	14,8 (26,2)	-5,8 (-12,2 - 12,3)	-6,7 (8,9)	-9,1 (-14,2 - -1,2)	<0,01	0,307
MCC (%)	2,8 (9,4)	-0,9 (7,4)	-3,5 (5,4)	-4,2 (18,1)	<0,01	0,431
ME (%)	-4,6 (13,5)	-1,3 (5,8)	-1,2 (5,8)	-7,2 (11,1)	0,246	0,032
MM (%)	0,0 (7,1)	-1,1 (5,7)	-2,3 (5,2)	-5,8 (7,2)	0,186	0,020
MG (%)	2,7 (38,4)	11,3 (34,6)	37,4 (68,4)	52,1 (73,1)	0,028	0,021
AI (%)	2,1 (4,1)	-0,8 (-4,2 - 3,2)	0,2 (3,3)	1,0 (-2,7 - 2,4)	0,082	0,394
AE (%)	-4,3 (19,9)	1,0 (15,9)	-1,7 (10,2)	-8,2 (24,3)	0,554	0,143
AMM (%)	-0,3 (3,3)	-0,5 (2,0)	-0,6 (1,7)	-1,9 (3,5)	0,710	0,102
ACT (%)	0,7 (9,9)	-1,5 (7,2)	-3,0 (6,4)	-7,6 (10,1)	0,119	0,024
DCT (mm)	2,9 (24,6)	4,6 (30,1)	21,7 (38,8)	19,5 (43,2)	0,042	0,189
DCS (mm)	-6,5 (27,6)	-1,9 (36,4)	27,7 (35,7)	35,7 (41,7)	<0,01	0,030
SDCTS (mm)	5,8 (30,1)	5,0 (31,2)	22,9 (35,3)	24,8 (37,9)	0,067	0,065

Resultados apresentados em média e desvio-padrão para variáveis paramétricas e mediana e intervalo interquartil para as variáveis não paramétricas. A diferença entre as duas intervenções foi avaliada pelo teste t-Student para as variáveis paramétricas e Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. Nível de significância adotado $p < 0,05$. *significância do T0-T1 e **significância do T0-T2. IMC: Índice de Massa Corporal; Z E I: z-escore de estatura para idade; Z IMC I: z-escore de IMC para idade; R: resistência; Xc: reactância; AF: ângulo de fase; %MCC: percentual de massa celular corporal; % PME: percentual de massa extracelular; % MM: percentual de massa magra; % MG: percentual de massa gorda; % AI: percentual de água intracelular; % AE: percentual de água extracelular; % AMM: percentual de água na massa magra. % ACT: percentual de água corporal total; DCT: dobra cutânea tricípital; DCS: dobra cutânea subescapular; SDCTS: somatória das dobras cutâneas tricípital e subescapular.

7.4- Adesão à dieta cetogênica

7.6.1- Cetonúria

Na DC SAFA foi observado que todos os pacientes apresentaram estabilização da cetose urinária na proporção da dieta 4:1, com exceção de 1 paciente que se manteve na proporção 3:1. De forma semelhante no grupo DC NSAFA apenas 1 paciente apresentou estabilização da cetose na dieta 3:1, enquanto todos os demais evoluíram para a proporção 4:1.

7.6.2- β -hidroxibutirato

Em ambas as dietas houve aumento da concentração de β -hidroxibutirato plasmático. No grupo DC SAFA como esperado houve aumento da concentração inicial de β -hidroxibutirato de 0,43 mg/dL para 2,53 mg/dL (T1) e 3,14 mg/dL (T2) ($p<0,01$). No grupo DC NSAFA a concentração inicial desse marcador também aumentou de 0,89 mg/dL para 1,74 mg/dL (T1) e 3,05 mg/dL (T2) ($p<0,01$) (**Figura 10**).

Figura 10- Gráfico da concentração de Beta-hidroxibutirato nos diferentes momentos da intervenção com DC SAFA e DC NSAFA. A diferença das variáveis entre os tempos de intervenção foi avaliada utilizando-se o teste de ANOVA para medidas repetidas para as variáveis paramétricas e teste de ANOVA de Friedman para as variáveis não paramétricas. *Diferença estatisticamente significativa em relação ao T0. **Diferença estatisticamente significativa em relação ao T1. Nível de significância adotado $p<0,05$.

7.5- Avaliação do consumo alimentar

Na **Tabela 8** é possível observar os dados de consumo de energia, macronutrientes e ácidos graxos dietéticos, segundo grupos de intervenção (DC SAFA, DC NSAFA) e tempo.

Em ambas as dietas não foram observadas diferenças significativa no consumo de energia ao longo do tempo. Conforme esperado, observou-se aumento significativo no consumo de gorduras totais, em detrimento da redução no consumo de proteínas e carboidratos.

Em ambos os grupos houve aumento do consumo dos diferentes ácidos graxos dietéticos analisados. A partir da comparação da média de consumo dos ácidos graxos consumidos na dieta DC SAFA e DC NSAFA é possível observar que os pressupostos da intervenção em relação a modificação da composição de ácidos graxos da dieta foram alcançados em ambos os momentos de avaliação do estudo. Ao final do estudo é possível observar que o consumo de gorduras saturadas no grupo DC SAFA foi de 57,3g e no grupo DC NSAFA foi de 38,4g, o que representou um consumo 33% menor desse ácido graxo nesse grupo. Além disso nesse mesmo momento foi possível observar que o consumo de gorduras poli-insaturadas foi 93% superior no grupo DC NSAFA em comparação ao grupo DC SAFA (DC SAFA = 11,8g e DC NSAFA = 22,8g), bem como o consumo de ômega 3 e ômega 6 que foram 346% e 56% superior na DC NSAFA (DC SAFA: ômega 3= 1,3g e ômega 6= 4g; DC NSAFA: ômega 3= 5,8g e ômega 6= 16,2g), representando um consumo 74% menor da razão de ômega 6 para ômega 3 (DC SAFA = 9,1g e DC NSAFA = 2,4g). O consumo de gorduras monoinsaturadas foi maior no grupo DC NSAFA (DC SAFA = 36,8g e DC NSAFA = 58,7g), representando um consumo desse ácido graxo 60% superior.

Tabela 8- Caracterização do consumo de energia, macronutrientes e ácidos graxos dietéticos por crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratados DC SAFA e DC NSAFA segundo tempo de intervenção.

Variáveis	DC SAFA				DC NSAFA			
	T0	T1	T2	p	T0	T1	T2	p
Energia (Kcal)	1323,4 (341,0)	1496,9 (662,0)	1445,9 (591,0)	0,423	1559,1 (519,8)	1352,4 (433,0)	1405,7 (399,1)	0,199
Proteínas (g)	53,4 (16,3)	24,3 (13,8)*	21,4 (10,3)*	<0,01	64,1 (28,3)	21,3 (8,8)*	21,5 (8,9)*	<0,01
Carboidratos (g)	176,8 (48,3)	22,3 (9,6)*	21,5 (7,9)*	<0,01	219,3 (99,8)	21,1 (8,7)*	18,1 (5,7)*	<0,01
Açúcares (g)	57,5 (44,6 - 81,5)	4,6 (3,4 - 6,5)	4,8 (4,0 - 5,8)	<0,01	67,4 (53,8 - 106,8)	5,7 (4,0 - 7,1)	4,1 (3,3 - 6,0)	<0,01
Fibras (g)	11,7 (4,6)	3,3 (1,2)*	3,2 (1,4)*	<0,01	11,6 (6,1)	3,3 (1,1)*	3,2 (0,8)*	<0,01
Gordura Total (g)	45,7 (17,6)	144,8 (65,2)*	140,7 (59,2)*	<0,01	49,5 (18,2)	131,7 (43,2)*	138,7 (39,6)*	<0,01
Ácidos Graxos trans (g)	0,4 (0,2 - 0,9)	0,2 (0,1 - 0,4)	0,2 (0,1 - 0,3)	<0,01	0,8 (0,2 - 1,3)	0,3 (0,2 - 0,4)	0,3 (0,3 - 0,5)	0,034
Colesterol (g)	140,3 (62,7)	496,2 (310,1)*	484,3 (226,8)*	<0,01	159,4 (102,9)	283,7 (191,4)	342,6 (173,1)*	<0,01
Gorduras Saturadas (g)	14,7 (7,0)	57,8 (30,4)*	57,3 (28,8)*	<0,01	15,8 (5,4)	36,4 (12,8)*	38,4 (11,7)*	<0,01
16:0 Ácido palmítico (g)	4,2 (2,8)	16,5 (11,1)*	16,3 (11,3)*	<0,01	4,3 (3,2)	9,3 (6,6)	10,5 (7,8)*	<0,01
18:0 Ácido esteárico (g)	1,6 (1,2)	8,0 (5,7)*	8,1 (5,8)*	<0,01	1,7 (1,2)	4,6 (3,6)*	5,1 (4,1)*	<0,01
Gorduras Poli-insaturadas (g)	4,8 (4,2)	12,4 (7,3)*	11,8 (6,5)* **	<0,01	5,3 (3,0)	21,8(8,6)*	22,8 (8,2)* **	<0,01
18:2 Ácido linoleico (g)	3,6 (2,7)	10,6 (6,5)*	10,2 (5,8)*	<0,01	4,1 (2,6)	14,3 (5,8)*	16,1 (6,1) *	<0,01
18:3 Ácido linolênico (g)	0,4 (0,2)	1,4 (1,0)*	1,2 (0,7)*	<0,01	0,4 (0,2)	5,7 (2,0)*	6,3 (2,0)*	<0,01
20:4 Ácido araquidônico (g)	0,0 (0,0)	0,2 (0,2)*	0,2 (0,1)*	<0,01	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)	0,414
Ômega 3 (g)	0,4 (0,2 - 0,6)	1,1 (0,8 - 1,3)	1,3 (0,7 - 1,5)	<0,01	0,5 (0,3 - 0,7)	5,3 (4,4 - 7,6)	5,8 (4,7 - 7,8)	<0,01
Ômega 6 (g)	4,0 (3,0)	10,7 (6,6)*	10,4 (6,0)*	<0,01	4,5 (2,7)	14,4 (5,9)*	16,2 (6,2)*	<0,01
Ômega 6/Ômega 3	8,5 (7,7 - 10,5)	8,7 (7,5 - 10,9)	9,1 (7,7 - 10,6)	0,593	8,8 (7,6 - 9,8)	2,4 (2,2 - 2,7)	2,4 (2,3 - 2,8)	<0,01
Gorduras Monoinsaturadas (g)	9,8 (6,6)	37,8 (23,6)*	36,8 (22,4)*	<0,01	10,8 (7,4)	55,8 (24,8)*	58,7 (23,6)*	<0,01
16:1 Ácido palmitoil (g)	0,4 (0,2 - 0,8)	1,9 (0,7 - 2,8)	1,7 (0,6 - 2,7)	<0,01	0,4 (0,2 - 0,6)	0,6 (0,2 - 1,6)	0,6 (0,4 - 1,8)	0,196

Resultado apresentado em média e desvio-padrão para as variáveis paramétricas e mediana e intervalo interquartil para as variáveis não paramétricas. A diferença entre as duas intervenções foi avaliada pelo teste t-Student para as variáveis paramétricas e Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas.

*Diferença estatisticamente significativa em relação ao T0. **Diferença estatisticamente significativa em relação ao T1. Nível de significância adotado $p < 0,05$.

Na Tabela 9 o efeito das DC foram comparados por meio dos percentuais de mudança do consumo de energia e de macronutrientes entre as intervenções.

Não houve diferenças no percentual de mudança do consumo de energia e carboidratos entre os grupos. O percentual de mudança do consumo de proteínas foi diferente entre as intervenções do momento T0 para o momento T1, no qual o percentual de redução de proteínas foi significativamente maior no grupo DC NSAFA em comparação ao grupo DC SAFA.

Após 3 meses de tratamento o percentual de aumento do colesterol dietético consumido no grupo DC SAFA foi superior ao grupo DC NSAFA. Também foi observado tanto após 3 meses quanto após 6 meses que o percentual de aumento de gorduras saturadas também foi superior nesse grupo. Nesse mesmo período foram observados aumentos significativos no percentual de consumo do ácido graxo linolênico, ômega 3 e da razão de ômega 6 para ômega 3 no grupo DC NSAFA.

Em ambos os grupos observou-se modificações na qualidade dos ácidos graxos, onde o grupo DC SAFA apresentou um aumento de 312,2% no consumo de gorduras saturadas associado principalmente ao aumento de ácido graxo palmítico e esteárico, enquanto que na DC NSAFA o aumento foi de 172,9%, o que representou aproximadamente um consumo 50% inferior desse ácido graxo nessa intervenção, assim como planejado para a intervenção. No grupo DC NSAFA observou-se que o consumo de ácidos graxos poli-insaturados aumentou 412,3% em relação ao tempo T0 e 212,1% em relação ao consumido observado no grupo DC SAFA, dessa forma assim como previsto também foi possível observar que o consumo de ácidos graxos poli-insaturados foi aproximadamente 50% maior do que o consumido no grupo DC SAFA. Essa variação qualitativa impactou positivamente no aumento do consumo de ômega-3 no grupo NSAFA (T1= 1200,7%, T2= 1384,0%), com consequente redução na razão ômega-6/ômega-3 quando comparado ao grupo DC SAFA (T1 = -71,5%, T2 = -70,4%).

Tabela 9- Comparação do percentual de mudança do tempo inicial de intervenção para o tempo final nas variáveis de consumo de energia, macronutrientes e ácidos graxos dietéticos de crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratados com DC SAFA e DC NSAFA.

Variáveis	DC SAFA		DC NSAFA		p*	p**
	Δ% T0-T1	Δ% T0-T2	Δ% T0-T1	Δ% T0-T2		
Energia (Kcal)	18,7 (54,9)	11,9 (48,1)	-6,2 (35,2)	4,2 (42,7)	0,061	0,584
Proteínas (g)	-47,6 (31,6)	-53,6 (26,1)	-64,1 (18,1)	-60,7 (19,8)	0,027	0,325
Carboidratos (g)	-85,1 (8,7)	-87,4 (6,1)	-88,7 (6,0)	-88,4 (8,0)	0,093	0,636
Gordura Total (g)	225,3 (133,1 - 460,3)	228,1 (128,8)	159,4 (108,7 - 245,4)	209,2 (120,2)	0,060	0,623
Ácidos Graxos trans (g)	-60,1 (-83,1 - 12,7)	-67,0 (-80,7 - -29,8)	-56,1 (-75,7 - 34,0)	-51,6 (-70,5 - 33,4)	0,457	0,142
Colesterol (g)	139,0 (92,1 - 384,8)	203,0 (112,2 - 309,1)	60,6 (-3,8 - 164,4)	149,2 (41,0 - 194,4)	<0,01	0,117
Gorduras Saturadas (g)	243,4 (166,9 - 510,8)	312,2 (202,5)	122,9 (75,6 - 202,7)	172,9 (126,2)	<0,01	0,010
16:0 Ácido palmítico (g)	320,1 (154,9 - 714,5)	408,7 (350,8)	213,6 (9,8 - 361,7)	358,4 (656,7)	0,113	0,750
18:0 Ácido esteárico (g)	658,9 (569,5)	664,5 (552,7)	475,3 (847,1)	473,6 (734,5)	0,366	0,338
Gorduras Poli-insaturadas (g)	310,8 (78,3 - 463,5)	212,1 (90,9 - 443,8)	379,6 (210,3 - 507,5)	412,3 (234,1 - 508,6)	0,180	0,088
18:2 Ácido linoleico (g)	271,1 (128,3 - 452,7)	207,7 (126,9 - 424,1)	272,2 (186,5 - 446,6)	345,2 (181,1 - 494,6)	0,522	0,306
18:3 Ácido linolênico (g)	215,7 (121,5 - 628,5)	261,0 (112,9 - 680,8)	1362,5 (1006,9 - 1791,1)	1482,1 (1164,7 - 1984,5)	<0,01	<0,01
20:4 Ácido araquidônico (g)	673,0 (640,1)	770,2 (748,6)	319,4 (604,8)	284,9 (482,5)	0,048	0,015
Ômega 3 (g)	161,0 (85,3 - 571,9)	208,0 (95,4 - 665,4)	1200,7 (699,4 - 1702,0)	1384,0 (1067,3 - 1943,3)	<0,01	<0,01
Ômega 6 (g)	208,7 (92,3 - 452,5)	206,4 (93,9 - 416,5)	256,6 (83,4 - 460,4)	349,6 (177,3 - 564,4)	0,956	0,189
Ômega 6/Ômega 3	13,7 (-23,4 - 32,7)	4,7 (-22,4 - 31,7)	-71,5 (-76,8 - -67,6)	-70,4 (-74,6 - -66,2)	<0,01	0,014
Gorduras Monoinsaturadas (g)	474,5 (457,8)	432,9 (418,7)	591,9 (496,4)	589,4 (403,0)	0,389	0,227
16:1 Ácido palmitoil (g)	451,7 (414,8)	407,3 (391,8)	275,6 (491,2)	218,9 (331,8)	0,172	0,099

Resultados apresentados em média e desvio-padrão para as variáveis paramétricas e mediana e intervalo interquartil para as variáveis não paramétricas. As diferenças entre as duas intervenções foi avaliada pelo teste t-Student para as variáveis paramétricas e Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. Nível de significância adotado p<0,05. *significância do T0-T1 e **significância do T0-T2.

Os principais ácidos graxos dietéticos que apresentaram diferenças significativas no percentual de consumo entre as intervenções foram o colesterol, gorduras saturadas, ácido linolênico, ácido araquidônico e ômega 3, bem como a razão de ômega 3/ ômega 6 (**Figura 11**).

Figura 11- Gráfico da comparação do percentual de mudança do principais ácidos graxos dietéticos entre a DC SAFA e DC NSAFA dos momentos T0 para T1 e T0 para T2. A diferença entre as duas intervenções foi avaliada pelo teste t-Student para as variáveis paramétricas e Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. Nível de significância adotado $p < 0,05$. *Diferença estatisticamente significativa entre as intervenções.

Na **Tabela 10** é possível observar o consumo de micronutrientes em ambas as dietas, segundo os tempos de intervenção. A análise do consumo de vitaminas e minerais permitiu observar que apesar da DC ser considerada deficiente para a maioria dos micronutrientes, no presente estudo quando se considerou o consumo de nutrientes ofertados pela dieta mais a suplementação observou-se aumento do consumo das vitaminas A, K, B1, B3 e B12 entre os pacientes tratados com DC SAFA, assim como aumento das vitaminas D, E, K, B1, B2, B3 e licopeno no grupo DC NSAFA. Apesar da suplementação ter sido capaz de aumentar o consumo da maioria das vitaminas, foi possível observar redução do consumo de folato, cálcio, sódio e cobre no grupo DC SAFA e de vitamina C, folato, sódio e cobre no grupo DC NSAFA durante o tratamento.

Tabela 10- Caracterização do consumo de vitaminas, antioxidantes e minerais por crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratados com DC SAFA e DC NSAFA segundo tempo de intervenção.

Variáveis	DC SAFA				DC NSAFA			
	T0	T1	T2	p	T0	T1	T2	p
Vitamina A (mg RE)	551,1 (418,9)	802,9 (315,2)	887,8 (314,4)*	0,023	675,3 (497,1)	709,8 (157,2)	681,7 (253,0)	0,895
Vitamina D (µg)	1,0 (0,5 - 2,6)	1,5 (0,2 - 5,0)	5,0 (0,9 - 6,0)	0,042	0,7 (0,4 - 2,7)	5,0 (5,0 - 5,6)	5,3 (5,0 - 5,9)	<0,01
Vitamina E (mg)	2,7 (1,9 - 3,6)	3,4 (2,5 - 5,0)	3,4 (2,8 - 4,5)	0,260	1,7 (1,2 - 3,1)	12,2 (9,3 - 16,0)	12,6 (10,4 - 15,3)	<0,01
Vitamina K (µg)	25,1 (14,0 - 58,9)	82,6 (44,0 - 136,3)	102,6 (30,5 - 141,6)	<0,01	34,4 (20,0 - 75,7)	142,2 (120,4 - 178,6)	133,9 (121,9 - 173,5)	<0,01
Vitamina B1 (mg)	0,8 (0,4)	1,1 (0,6)	1,3 (0,7)*	0,040	1,0 (0,7)	1,4 (0,3)	1,4 (0,4)*	0,016
Vitamina B2 (mg)	0,8 (0,6 - 1,3)	1,0 (0,6 - 1,7)	1,6 (0,6 - 1,9)	0,104	0,8 (0,6 - 1,6)	1,7 (1,5 - 1,9)	1,7 (1,6 - 1,9)	0,040
Vitamina B3 (mg)	9,0 (6,1 - 14,5)	12,4 (7,4 - 22,4)	18,3 (10,0 - 25,3)	<0,01	11,6 (9,3 - 15,2)	19,2 (17,7 - 21,8)	18,7 (17,8 - 21,3)	<0,01
Vitamina B6 (mg)	0,9 (0,6 - 1,1)	1,0 (0,7 - 1,7)	1,6 (0,6 - 1,9)	0,124	1,0 (0,8 - 1,5)	1,7 (1,5 - 1,8)	1,6 (1,6 - 1,8)	<0,01
Vitamina B12 (µg)	1,9 (1,2 - 2,5)	3,0 (1,7 - 4,5)	3,6 (1,6 - 4,5)	<0,01	2,7 (1,6 - 4,2)	3,4 (3,0 - 4,0)	3,7 (3,2 - 4,1)	0,268
Vitamina C (mg)	49,1 (31,5 - 94,0)	46,3 (32,7 - 58,9)	60,1 (34,3 - 72,9)	0,609	114,7 (33,6 - 160,9)	75,1 (66,0 - 85,5)	69,1 (59,6 - 71,9)	0,019
Folato (µg)	164,6 (84,9)	66,4 (23,2)*	68,6 (28,4)*	<0,01	189,8 (117,4)	53,8 (21,8)*	56,5 (14,5)*	<0,01
Retinol (µg)	99,0 (30,8 - 179,5)	114,4 (18,1 - 207,0)	106,5 (53,0 - 161,3)	0,183	72,5 (29,4 - 171,9)	11,4 (2,1 - 79,0)	53,9 (3,9 - 133,4)	0,504
Alfa Caroteno (µg)	88,4 (27,0 - 657,8)	207,8 (89,2 - 556,8)	302,5 (144,2 - 860,1)	0,337	255,5 (110,6 - 867,9)	931,1 (317,9 - 3143,2)	610,3 (319,7 - 1949,8)	0,331
Beta Caroteno (µg)	734,2 (219,7 - 1814,6)	1555,3 (896,4 - 1850,7)	1400,9 (1056,4 - 2486,8)	0,026	1484,7 (410,4 - 1973,6)	1872,6 (1651,6 - 2257,0)	1362,7 (847,7 - 2306,6)	0,050
Licopeno (µg)	1331,1 (207,7 - 2226,3)	601,0 (403,1 - 964,5)	827,3 (477,7 - 1211,9)	0,296	467,7 (114,6 - 1471,8)	548,8 (191,3 - 914,1)	704,0 (418,3 - 1003,0)	0,036
Cálcio (mg)	678,3 (546,0 - 1153,2)	211,9 (74,8 - 380,5)	349,0 (176,3 - 459,7)	<0,01	664,7 (487,5 - 972,9)	332,7 (303,7 - 381,7)	324,7 (302,7 - 406,7)	0,065
Ferro (mg)	8,1 (5,8 - 11,5)	5,5 (2,8 - 11,3)	10,4 (6,1 - 12,1)	0,260	12,1 (8,2 - 17,9)	10,3 (9,2 - 10,8)	10,5 (9,5 - 11,1)	0,692
Zinco (mg)	7,2 (5,3)	6,7 (5,4)	8,2 (4,9)	0,536	9,4 (7,5)	9,2 (1,4)	9,4 (2,0)	0,789
Sódio (mg)	1712,0 (669,2)	621,1 (393,1)*	499,9 (288,8)*	<0,01	1901,8 (730,2)	556,4 (295,1)*	487,2 (251,6)*	<0,01
Cobre (mg)	1,0 (0,6 - 1,2)	0,3 (0,2 - 0,3)	0,2 (0,2 - 0,3)	<0,01	0,9 (0,6 - 1,9)	0,2 (0,1 - 0,2)	0,2 (0,1 - 0,2)	<0,01
Magnésio (mg)	127,4 (51,3)	103,6 (51,2)	124,3 (50,8)	0,114	129,5 (70,6)	141,1 (24,3)	139,3 (29,0)	0,651
Selênio (µg)	42,7 (21,5)	52,7 (36,5)	44,8 (25,0)	0,548	55,9 (29,6)	44,1 (11,9)	50,3 (16,2)	0,184

Resultado apresentado em média e desvio-padrão para as variáveis paramétricas e mediana e intervalo interquartil para as variáveis não paramétricas. . A diferença entre as duas intervenções foi avaliada pelo teste t-Student para as variáveis paramétricas e Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. *Diferença estatisticamente significativa em relação ao T0. **Diferença estatisticamente significativa em relação ao T1. Nível de significância adotado p<0,05.

A **Tabela 11** mostra a comparação entre os grupos por meio da avaliação dos percentuais de mudança do consumo de micronutrientes entre as intervenções. Foi possível observar que após 3 meses de dieta o percentual de aumento do consumo de vitamina A foi maior no grupo DC SAFA (116,3%) em comparação ao grupo DC NSAFA (41,4%). Em ambos os momentos o percentual de aumento de vitamina E foi maior no grupo DC NSAFA (DC SAFA: T0-T1= 35,3% e T0-T2= 39,4%; DC NSAFA: T0-T1= 508,7% e T0-T2= 574,5%). Após 3 meses de intervenção o percentual de redução de folato foi menor no grupo DC SAFA (-58,1%) em comparação com o grupo DC NSAFA (-69,7%). Nesse momento também foi possível observar que o percentual de redução do consumo de cálcio foi maior no grupo DC SAFA (DC SAFA: -75,2% e DC NSAFA: -51,2%). Ao final do estudo também foi observado diferenças no percentual de mudança no consumo de magnésio (DC SAFA: -0,7% e DC NSAFA: 40,8%).

Tabela 11- Comparação do percentual de mudança do tempo inicial de intervenção para o tempo final em variáveis do consumo de vitaminas, antioxidantes minerais por crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratadas com DC SAFA e DC NSAFA.

Variáveis	DC SAFA		DC NSAFA		p*	p**
	$\Delta\%$ T0-T1	$\Delta\%$ T0-T2	$\Delta\%$ T0-T1	$\Delta\%$ T0-T2		
Vitamina A (mg RE)	116,3 (156,0)	97,8 (115,1)	41,4 (79,7)	37,4 (75,4)	0,040	0,050
Vitamina D (mg)	84,3 (-69,6 - 973,8)	94,2 (-55,1 - 751,4)	413,3 (82,7 - 1389,5)	473,9 (72,3 - 1803,2)	0,032	0,098
Vitamina E (mg)	35,3 (-28,5 - 125,7)	39,4 (-20,8 - 91,4)	508,7 (322,7 - 1075,8)	574,5 (394,5 - 1073,6)	<0,01	<0,01
Vitamina K (μ g)	156,8 (40,8 - 491,1)	236,8 (-6,2 - 472,9)	311,1 (130,7 - 723,5)	472,5 (113,9 - 810,0)	0,197	0,247
Vitamina B1 (mg)	58,0 (106,3)	95,4 (135,2)	132,8 (192,0)	197,0 (297,9)	0,090	0,148
Vitamina B2 (mg)	48,5 (103,4)	65,5 (103,3)	116,1 (137,0)	178,9 (267,1)	0,052	0,067
Vitamina B3 (mg)	66,5 (98,9)	110,8 (155,5)	78,2 (112,9)	90,3 (126,6)	0,694	0,642
Vitamina B6 (mg)	33,8 (73,8)	69,1 (107,2)	61,3 (87,5)	72,0 (104,9)	0,231	0,929
Vitamina B12 (μ g)	148,5 (222,9)	188,6 (282,1)	89,5 (141,6)	88,4 (128,0)	0,268	0,152
Vitamina C (mg)	-7,4 (-59,3 - 47,5)	15,2 (-43,9 - 60,6)	-26,2 (-55,1 - 83,9)	-33,8 (-60,7 - 125,4)	0,720	0,381
Folato (μ g)	-58,1 (-69,1 - -28,8)	-60,1 (-75,1 - -40,4)	-69,7 (-82,8 - -50,3)	-56,2 (-77,9 -43,6)	0,035	0,889
Retinol (μ g)	-37,4 (-76,3 - 393,8)	-31,2 (-62,2 - 75,3)	-71,9 (-96,2 - 137,3)	-66,5 (-88,8 - 211,3)	0,050	0,808
Alfa Caroteno (μ g)	258,4 (-72,2- 1537,5)	245,3 (-65,6 - 2525,9)	222,0 (-48,3 - 2630,5)	168,7 (-59,1 - 1684,4)	0,692	0,808
Beta Caroteno (μ g)	112,1 (-14,9 - 421,7)	130,4 (-34,9 - 328,2)	38,0 (-7,5 - 448,8)	40,5 (-42,4 - 336,0)	0,498	0,450
Licopeno (μ g)	-39,1 (-70,3 - 360,6)	-7,3 (-74,3 - 221,9)	12,4 (-54,4 - 284,2)	81,5 (-40,6 - 403,6)	0,391	0,131
Cálcio (mg)	-75,2 (-90,2 - -45,7)	-53,3 (-82,1 - 39,4)	-51,2 (-70,3 - -5,1)	-49,5 (-72,5 - 31,4)	0,038	0,295
Ferro (mg)	-14,5 (61,7)	0,6 (66,9)	6,1 (103,4)	33,1 (130,9)	0,389	0,303
Zinco (mg)	27,4 (115,0)	69,4 (126,0)	44,4 (82,4)	52,1 (89,9)	0,549	0,612
Sódio (mg)	-60,3 (27,8)	-68,8 (19,2)	-67,5 (17,8)	(-72,2 - 11,8)	0,277	0,503
Cobre (mg)	-76,6 (-83,3 - -62,3)	-71,4 (-82,2 - -50,6)	-79,6 (-90,5 - -66,6)	-70,3 (-87,9 - 61,0)	0,290	0,830
Magnésio (mg)	-3,9 (-38,9 - 148,0)	-0,7 (-64,5 - 57,4)	40,6 (1,9 - 72,2)	40,8 (12,2 - 113,1)	0,346	0,028
Selênio (μ g)	-9,0 (-40,2 - 135,5)	32,6 (110,7)	-14,1 (-40,9 - 24,1)	13,0 (51,7)	0,572	0,474

Resultados apresentados em média e desvio-padrão para as variáveis paramétricas e mediana e intervalo interquartil para as variáveis não paramétricas. As diferenças entre as duas intervenções foi avaliada pelo teste t-Student para as variáveis paramétricas e Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. Nível de significância adotado $p < 0,05$. *significância do T0-T1 e **significância do T0-T2.

7.6- Parâmetros bioquímicos

Na **Tabela 12** são apresentados os parâmetros bioquímicos dos pacientes submetidos ao tratamento com DC SAFA e DC NSAFA, segundo o tempo.

Em relação ao perfil lipídico foi observado aumento significativo de colesterol total, HDL-C, LDL-C, APO AI e APO B nos momentos T1 e T2 em relação ao T0 entre os pacientes do grupo DC SAFA. Entretanto, no grupo DC NSAFA observou-se apenas aumento do TG, que refletiu na VLDL-C, e aumento favorável da APO AI no momento T2.

Na DC SAFA foi observado aumento significativo na razão APO B/APO AI no momento T1 e redução significativa do não HDL-C dos momentos T1 e T2. Na DC NSAFA houve redução da razão HDL-C/APO AI após 3 meses de intervenção.

Na DC SAFA foi observado aumento significativo da concentração de ácidos graxos não esterificados ao longo do seguimento. Em ambas as dietas não foram observadas diferenças significativas na concentração de TBARS. Houve aumento significativo da concentração de LDL oxidada em ambos os grupos.

Das citocinas analisadas foi possível observar redução da concentração de IL-1 β após 6 meses de tratamento com DC SAFA. Em ambas as dietas também foi observada redução significativa de TNF- α ao término do tratamento. Não foram observadas diferenças significativas nas IL-6 e IL-10 nas duas intervenções, embora o grupo DC NSAFA tenha apresentado maiores valores de IL-10 ao término da intervenção. Essa variação impactou positivamente na redução da razão IL-6/IL-10 no grupo DC NSAFA ao término do tratamento ($p=0,044$).

Em relação aos fatores de transcrição, após 6 meses de tratamento houve aumento significativo da concentração de NF-kB ($T_0= 0,2$ ng/mL, $T_2= 0,3$ ng/mL, $p= 0,040$) e redução significativa de Nrf2 ($T_0= 2,6$ ng/mL, $T_2= 2,0$ ng/mL, $p= <0,01$) na DC SAFA, sem alterações significativas dessas variáveis na DC NSAFA.

Tabela 12- Perfil bioquímico de crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratados com DC SAFA e DC NSAFA segundo tempo de intervenção.

Variáveis	DC SAFA				DC NSAFA			
	T0	T1	T2	p	T0	T1	T2	P
CT (mg/dL)	155,5 (28,2)	242,0 (82,7)*	229,9 (80,6)*	<0,01	160,7 (32,8)	182,2 (53,7)	182,9 (59,2)	0,145
HDL-C (mg/dL)	48,4 (13,1)	61,3 (19,4)*	58,3 (17,5)*	<0,01	52,3 (15,8)	55,7 (13,2)	55,5 (21,2)	0,293
LDL-C (mg/dL)	91,2 (21,1)	160,2 (74,9)*	151,8 (70,1)*	<0,01	102,4 (31,5)	119,6 (48,0)	113,2 (49,1)	0,399
VLDL-C (mg/dL)	17,0 (17,5)	21,3 (10,4)	23,9 (17,6)	0,103	14,3 (5,5)	16,9 (6,9)	20,7 (10,2)*	<0,01
TG (mg/dL)	81,0 (37,1)	103,2 (48,5)	119,1 (88,1)	0,083	71,2 (27,7)	84,4 (34,7)	103,3 (50,9)*	<0,01
APO AI (mg/dL)	118,8 (16,6)	143,0 (34,2)*	139,5 (30,0)*	<0,01	149,4 (40,0)	186,8 (46,2)*	177,7 (61,7)*	<0,01
APO B (mg/dL)	88,8 (15,4)	139,3 (54,9)*	138,8 (59,4)*	<0,01	94,6 (26,6)	113,3 (48,0)	116,9 (38,2)	0,057
CT/HDL-C	3,1 (2,7 - 3,7)	3,7 (2,7 - 5,6)	3,6 (2,7 - 5,6)	0,309	3,0 (2,5 - 3,8)	3,3 (2,7 - 4,2)	3,3 (2,4 - 4,7)	0,854
LDL-C/HDL-C	2,1 (1,1)	2,9 (1,7)	2,9 (2,0)	0,059	2,3 (1,5)	2,2 (0,9)	2,3 (1,20)	0,678
TG/HDL-C	1,6 (1,2 - 2,0)	1,5 (1,0 - 2,3)	1,9 (1,0 - 2,9)	0,968	1,5 (0,8 - 1,9)	1,4 (1,1 - 1,8)	1,7 (0,9 - 4,0)	0,196
HDL-C/APO AI	0,4 (0,1)	0,4 (0,1)	0,4 (1,0)	0,301	0,4 (0,1)	0,3 (0,1)*	0,3 (0,1)	0,023
LDL-C/APO B	1,0 (0,2)	1,1 (0,2)	1,1 (0,1)	0,075	1,1 (0,2)	1,1 (0,4)	1,0 (0,3)	0,409
APO B/APO AI	0,7 (0,2)	1,0 (0,4)*	1,0 (0,6)	0,011	0,7 (0,3)	0,6 (0,2)	0,7 (0,3)	0,437
Não-HDL-C (mg/dL)	180,7 (85,9)	171,6 (82,9)*	171,6 (82,9)*	<0,01	108,4 (32,8)	126,5 (49,8)	127,4 (57,5)	0,257
AGNES (mg/dL)	0,8 (0,9)	1,1 (0,5)	1,6 (0,5)* **	<0,01	0,7 (0,4)	1,1 (0,5)	1,1 (0,5)	0,095
TBARS (umol/mL)	22,9 (6,2)	23,2 (7,1)	22,8 (5,6)	0,865	21,3 (3,9)	21,3 (3,9)	20,4 (6,1)	0,560
IL-1β (pg/mL)	1,8 (1,4 - 2,2)	2,0 (1,3 - 3,7)	1,7 (1,3 - 2,5)**	0,024	2,0 (1,4 - 2,3)	1,7 (1,4 - 2,6)	1,6 (1,2 - 2,0)	0,145
IL-6 (pg/mL)	2,7 (2,2 - 3,7)	2,3 (1,6 - 3,8)	2,2 (1,7 - 4,0)	0,212	1,9 (1,3 - 4,0)	2,2 (1,2 - 3,3)	1,6 (1,3 - 2,0)	0,167
TNF-α (pg/mL)	14,9 (12,5 - 23,1)	11,9 (10,2 - 15,9)	11,6 (7,6 - 15,0)* **	<0,01	9,9 (6,5 - 14,2)	8,2 (5,8 - 11,6)	6,6 (5,1 - 8,1)*	<0,01
IL-10 (pg/mL)	9,3 (6,8 - 14,2)	9,3 (5,0 - 15,7)	7,6 (5,0 - 13,0)	0,329	5,5 (3,6 - 11,0)	5,3 (3,6 - 13,3)	7,2 (4,0 - 15,4)	0,759
IL6/IL10	0,3 (0,2 - 0,4)	0,3 (0,2 - 0,4)	0,3 (0,2 - 0,6)	0,765	0,3 (0,2 - 0,4)	0,3 (0,2 - 0,6)	0,2 (0,1 - 0,4)	0,044
LDLox (U/L)	16,1 (2,6)	22,1 (6,2)*	21,2 (5,1)*	<0,01	17,9 (3,1)	21,0 (4,4)*	21,9 (4,5)*	<0,01
NF-kB (ng/mL)	0,2 (0,2)	0,3 (0,2)	0,3 (0,2)*	0,040	0,3 (0,2)	0,5 (0,4)	0,5 (0,2)	0,169
Nrf2 (ng/mL)	2,6 (0,7)	2,1 (0,7)*	2,0 (0,6)*	<0,01	1,6 (0,4)	1,5 (0,3)	2,1 (1,1)	0,098

Resultado apresentado em média e desvio-padrão para as variáveis paramétricas e mediana e intervalo interquartil para as variáveis não paramétricas. A diferença entre as duas intervenções foi avaliada pelo teste t-Student para as variáveis paramétricas e Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. * Diferença estatisticamente significativa em relação ao T0. **Diferença estatisticamente significativa em relação ao T1. Nível de significância adotado $p < 0,05$. CT: colesterol total; HDL-C colesterol associado à lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol associado à lipoproteína de alta densidade; VLDL-C: colesterol associado à lipoproteína de muito baixa densidade; TG: triglicerídeos; APO A: apolipoproteína A; APO B: apolipoproteína B; Não-HDL-C: colesterol não HDL; AGNES: ácidos graxos não esterificados; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; IL1B: interleucina 1B; IL6: interleucina 6; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; IL10: interleucina 10; LDLox: LDLoxidada; NF-kB: fator de transcrição NFkB; Nrf2: fator de transcrição Nrf2.

Quando comparado o efeito das intervenções sobre os parâmetros bioquímicos foi possível observar diferenças na resposta dessas variáveis frente a oferta dos diferentes ácidos graxos ofertados na dieta cetogênica (**Tabela 13 e Figura 12**).

Após o tratamento foi possível observar que os percentuais de mudança nos parâmetros bioquímicos foram diferentes entre as intervenções. Após 3 meses de tratamento o percentual de aumento de colesterol total foi maior na DC SAFA (DC SAFA = 55,0% e DC NSAFA = 14,0%). De forma semelhante, o percentual de aumento de LDL-C foi superior na DC SAFA em ambos os momentos (DC SAFA; T0-T1= 74,4% e T0-T2 = 70,4%; DC NSAFA: T0-T1 = 17,4% e T0-T2 = 8,7%). Em relação as apolipoproteínas foi possível observar que após 3 meses de tratamento o percentual de aumento da apo B foi maior no grupo DC SAFA (DC SAFA = 56,3% e DC NSAFA = 22,3%).

Apesar de ao longo do tempo terem sido observadas redução de IL-1 β e aumento de LDL oxidada entre as intervenções não houve diferenças significativa nos percentuais de mudança dessas variáveis entre as intervenções.

Após 3 e 6 meses de tratamento não foi possível observar diferenças no percentual de mudança de NF-kB entre as intervenções. Após 3 meses de tratamento foi possível observar que o percentual de mudança de Nrf2 foi significativamente menor na DC SAFA do que na DC NSAFA (Nrf2 = -17,3% e Nrf2 = 7,3%, respectivamente).

Tabela 13- Comparação do percentual de mudança do tempo inicial de intervenção para o tempo final nas variáveis do perfil bioquímico de crianças e adolescentes com epilepsia refratária tratados com DC SAFA e DC NSAFA.

Variáveis	DC SAFA		DC NSAFA		p*	p**
	$\Delta\%$ T0-T1	$\Delta\%$ T0-T2	$\Delta\%$ T0-T1	$\Delta\%$ T0-T2		
CT (mg/dL)	55,0 (44,6)	50,6 (53,8)	14,0 (27,7)	13,0 (28,6)	<0,01	0,060
HDL-C (mg/dL)	31,1 (37,0)	29,7 (48,9)	15,3 (31,0)	2,2 (35,2)	0,109	0,178
LDL-C (mg/dL)	74,4 (66,2)	70,4 (80,3)	17,4 (40,0)	8,7 (35,2)	<0,01	<0,01
VLDL-C (mg/dL)	35,2 (58,8)	54,9 (113,0)	29,9 (60,3)	42,8 (71,4)	0,757	0,666
TG (mg/dL)	37,6 (57,3)	62,3 (117,7)	29,2 (59,5)	49,2 (65,3)	0,613	0,644
APO AI (mg/dL)	20,8 (25,3)	19,6 (0,3 - 42,6)	30,5 (34,0)	23,8 (-1,3 - 47,5)	0,247	0,964
APO B (mg/dL)	56,3 (53,5)	57,5 (70,1)	22,3 (44,0)	26,6 (36,0)	0,016	0,071
CT/HDL-C	26,5 (45,7)	30,7 (78,8)	4,4 (30,3)	8,7 (37,0)	0,052	0,241
LDL-C/HDL-C	45,6 (71,0)	50,1 (103,8)	8,9 (42,7)	5,2 (41,8)	0,033	0,065
TG/HDL-C	15,3 (60,4)	57,3 (171,0)	27,4 (74,3)	53,7 (92,6)	0,528	0,931
HDL-C/APO AI	11,0 (34,8)	9,7 (30,5)	-7,9 (30,3)	-8,6 (23,5)	0,05	0,035
LDL-C/APO B	12,4 (23,0)	7,0 (16,7)	2,8 (54,8)	-12,0 (27,4)	0,438	<0,01
APO B/APO AI	0,1 (0,0 - 0,3)	38,7 (72,1)	0,0 (-0,1 - 0,1)	9,6 (53,7)	<0,01	0,140
Não-HDL-C (mg/dL)	67,3 (64,8)	64,0 (80,2)	17,9 (41,8)	15,2 (39,6)	0,003	0,014
AGNES (mg/dL)	47,2 (-3,2 - 212,4)	131,9 (32,9 - 450,5)	32,2 (-3,7 - 116,3)	44,0 (-1,2 - 89,1)	0,927	0,048
TBARS (umol/mL)	7,9 (47,2)	2,1 (28,9)	3,4 (42,6)	-0,5 (37,4)	0,73	0,796
IL-1B (pg/mL)	8,2 (-23,8 - 83,3)	9,4 (98,4)	0,0 (-21,7 - 34,7)	-2,8 (59,0)	0,435	0,635
IL-6 (pg/mL)	-16,5 (-37,3 - 39,4)	-22,4 (-60,7 - 41,2)	1,3 (-30,0 - 46,0)	-22,8 (-39,0 - 36,1)	0,529	0,907
TNF-a (pg/mL)	-1,0 (59,4)	-27,7 (40,9)	-15,0 (29,1)	-21,3 (39,4)	0,293	0,611
IL-10 (pg/mL)	-6,2 (-33,2 - 43,9)	20,7 (129,8)	-4,5 (-23,3 - 64,4)	61,2 (159,7)	0,733	0,414
IL6/IL10	0,5 (53,5)	52,6 (122,3)	20,0 (98,3)	-3,5 (99,8)	0,41	0,152
LDLox (U/L)	36,6 (39,9)	36,4 (35,6)	19,1 (26,0)	23,9 (25,5)	0,065	0,183
NF-kB (ng/mL)	91,4 (-41,1 - 371,4)	106,1 (401,2)	75,1 (-27,9 - 209,2)	77,9 (239,0)	0,965	0,822
Nrf2 (ng/mL)	-17,3 (31,4)	2,0 (0,6)	7,3 (45,3)	2,0 (1,1)	0,034	0,944

Resultados apresentados em média e desvio-padrão para as variáveis paramétricas e mediana e intervalo interquartil para as variáveis não paramétricas. As diferenças entre as duas intervenções foi avaliada pelo teste t-Student para as variáveis paramétricas e Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. Nível de significância adotado $p < 0,05$. *significância do T0-T1 e **significância do T0-T2. CT: colesterol total; HDL-C: colesterol associado à lipoproteína de alta densidade; LDL-C: colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade; VLDL-C: colesterol associado à lipoproteína de muito baixa densidade; TG: triglicerídeos; APO A: apolipoproteína A; APO B: apolipoproteína B; Não-HDL-C: colesterol não HDL; AGNES: ácidos graxos não esterificados; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; IL 1B: interleucina 1B; IL 6: interleucina 6; TNF-a: fator de necrose tumoral; IL 10: interleucina 10; LDLox: LDL oxidada; NFkB: fator de transcrição NF-kB; Nrf2: fator de transcrição Nrf2.

Figura 12- Gráfico do percentual de mudança da concentração dos principais biomarcadores entre a DC SAFA e DC NSAFA dos momentos T0 para T1 e T0 para T2. A diferença entre as duas intervenções foi avaliada pelo teste t-Student para as variáveis paramétricas e Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. Nível de significância adotado $p < 0,05$. *Diferença estatisticamente significativa entre as intervenções.

DISCUSSÃO

8. Discussão

Os resultados do presente estudo mostram que tanto a DC SAFA quanto a DC NSAFA foram capazes de promover efeito positivo no controle de crises epiléticas. Em ambas as dietas a maioria dos participantes apresentaram redução superior a 50% no número de crises. Dessa forma, nosso estudo corrobora aos estudos prévios, os quais mostraram a eficácia clínica da DC com diferentes conteúdos de ácidos graxos. Previamente, Kossoff & Wang (2013) estimaram que 1/3 dos pacientes com epilepsia refratária tratados com DC apresentaram 90% de redução do número de crises e que 1 em cada 10 pacientes tornou-se livre de crises durante o tratamento. No presente estudo observou-se que 7 pacientes submetidos à DC SAFA ficaram livres de crises ao término do tratamento, enquanto 8 pacientes que receberam DC NSAFA apresentaram perfil semelhante.

Apesar da eficácia clínica da DC, alguns efeitos adversos como alteração no crescimento e no perfil lipídico já foram descritos na literatura (KOSSOFF et al., 2009).

A avaliação antropométrica e de composição corporal do presente estudo demonstraram que a DC SAFA não foi capaz de promover alterações significativas em relação ao peso, estatura e Z IMC/I nos diferentes tempos de seguimento dos pacientes tratados com DC SAFA e DC NSAFA, porém entre os participantes tratados com DC NSAFA foi observado que após 6 meses de tratamento houve redução significativa de 50% do Z E/I. Resultados contrários foram demonstrados previamente por LIU et al., (2003) que avaliaram 14 crianças em tratamento com DC SAFA e 11 em tratamento com DC suplementada com TCM. Após 4 meses de tratamento com a DC foi observado aumento significativo do percentil de E/I (pE/I) e redução significativa de 10 unidades no percentil de P/I (pP/I) nas crianças avaliadas tratadas com DC clássica.

Vining et al., em 2002 observaram que após 3 meses de tratamento com DC houve redução do Z P/I, e após 6 meses redução do Z E/I em crianças e adolescentes tratados com DC SAFA. Apesar desse estudo ter sido realizado com DC SAFA, os participantes do presente estudo tratados com DC NSAFA apresentaram perfil semelhante de redução do Z E/I.

Neal et al., (2008) encontraram redução significativa do Z IMC/I sem alterações significativas do Z E/I após 6 meses de tratamento com DC em 75 crianças submetidas a tratamento com DC.

No presente estudo o acompanhamento ambulatorial regular com constante

reavaliação do estado nutricional bem como o ajuste calórico e de macronutrientes, em especial o de proteínas, pode ter contribuído de maneira significativa para as diferenças encontradas nos parâmetros antropométricos.

Os estudos que avaliam a composição corporal de crianças e adolescentes com epilepsia tratados com DC são escassos. No presente estudo após 6 meses de tratamento foram observadas algumas modificações na composição corporal dos participantes. Nos participantes tratados com DC SAFA houve aumento da reactância, redução do ângulo de fase e redução do percentual de água intracelular, enquanto nos pacientes submetidos ao tratamento com DC NSAFA foi observado aumento da reactância, redução do percentual de massa extracelular, do percentual de massa magra, do percentual de água na massa magra e do percentual de água corporal total, bem como aumento do percentual de massa gorda.

Quando comparado o efeito das duas intervenções sobre as variáveis antropométricas e de composição corporal os resultados encontrados demonstraram que os pacientes tratados com DC NSAFA apresentaram um perfil de mudança mais negativo nessas variáveis em comparação com a DC SAFA. No grupo DC NSAFA após 3 meses de tratamento observou-se redução da reactância, do ângulo de fase e do percentual de massa celular corporal, marcadores indicativos de hidratação corporal e integridade celular utilizados também em outros contextos de saúde como indicador de prognóstico clínico. Além da redução dessas variáveis, após 6 meses nesses pacientes também foi observado maior percentual de redução de massa magra e aumento de massa gorda bem como maior aumento percentual das dobras cutâneas tricipital e subescapular em comparação ao grupo DC SAFA.

Após 6 meses de tratamento também foram observadas diferenças no percentual de mudança de z-escore de estatura para idade, massa extracelular, gordura corporal, água corporal total e dobra cutânea subescapular, sendo encontrado um perfil mais negativo na DC NSAFA em comparação com a DC SAFA.

Apesar das diferenças encontradas na composição corporal entre os grupos, as mesmas não eram esperadas apenas pela modificação do protocolo de orientação nutricional, pois ambos os grupos foram submetidos ao mesmo protocolo de cálculo de necessidade energética e distribuição de macronutrientes com modificações apenas do perfil de ácidos graxos dietéticos ofertados. Dessa forma, apesar de ambos os grupos terem sido submetidos ao mesmo método para aferição da composição corporal pela bioimpedância elétrica, outras variáveis como idade, sexo, grau de hidratação e

medicamentos devem ser consideradas posteriormente como variáveis de ajustes afim de se avaliar corretamente o efeito dessas dietas na composição corporal.

Na avaliação do consumo alimentar foi possível observar diversas mudanças em relação ao consumo de macronutrientes e ácidos graxos dietéticos. Essas mudanças já eram esperadas, pois a produção de corpos cetônicos, principal biomarcador envolvido no controle de crises, está diretamente relacionada ao aumento da oferta de gorduras bem como a restrição da oferta de carboidratos e proteínas, principais nutrientes presentes na dieta habitual de indivíduos saudáveis. Dessa forma, em ambas as intervenções foi possível observar que os participantes não apresentaram diferenças significativas em relação ao consumo energético, porém houve aumento do consumo de gorduras bem como de todos os ácidos graxos analisados, redução do consumo de carboidratos, açúcares e fibras, e redução no consumo de proteínas, conforme esperado.

As alterações na composição nutricional da DC, foram capazes de influenciar positivamente os parâmetros cardiometabólicos dos participantes tratados com DC NSAFA em relação aqueles sob intervenção com DC SAFA, resultados que corroboram com as hipóteses iniciais do estudo.

No grupo tratado com DC SAFA as principais alterações encontradas após 6 meses de tratamento em relação ao perfil lipídico foram associadas ao aumento significativo do colesterol total, HDL-C, LDL-C, APO AI e da APO B. No grupo tratado com DC NSAFA não foram observadas diferenças significativas nesses marcadores, porém houve aumento significativo de triglicerídeos e de APO AI.

Resultados similares aos encontrados no grupo tratado com DC SAFA já foram descritos na literatura. Em 2003, Kwiterovich et al., ao analisarem crianças e adolescentes com epilepsia tratadas com DC SAFA observaram que após 6 meses de tratamento houve aumento de colesterol total, de LDL-C e de triglicerídeos. Liu et al., (2003) também observaram aumento significativo de colesterol total e de LDL-C sem alterações significativas na concentração de triglicerídeos em crianças e adolescentes de 1 ano a 16 anos de idade após 4 meses de tratamento com DC clássica.

Estudos nacionais como o de Tumas et al., (2010) ao analisar o perfil lipídico de crianças e adolescentes tratados com DC também observaram aumento significativo do colesterol total, de LDL-C e ausência de alterações significativas na concentração de triglicerídeos após 24 meses de tratamento.

Os estudos que avaliaram o impacto da substituição do perfil de gorduras ofertadas na dieta são escassos. Liu et al., (2013) observaram que crianças que se apresentavam

previamente dislipidêmicas também poderiam fazer uso da DC reduzindo a oferta de gorduras saturadas e otimizando o perfil de gorduras poli-insaturadas. Essas modificações foram capazes de diminuir significativamente o colesterol total e LDL-C dessas crianças, sugerindo um efeito mais cardioprotetor dessa DC rica em poli-insaturados.

No presente estudo ao comparar a diferença do percentual de mudança das variáveis de perfil lipídico clássico e não clássico foi possível observar o impacto positivo das mudanças do perfil de ácidos graxos dietéticos. Após 3 meses de tratamento a DC NSAFA foi capaz de apresentar percentual de aumento de colesterol total, de LDL-C, de APO B, da razão LDL-C por HDL-C e do colesterol não HDL menor do que na DC SAFA. Após 6 meses perfil semelhante foi observado para a concentração de LDL-C, da razão HDL-C por APO A, do colesterol não HDL e ácidos graxos não esterificados.

Está bem estabelecido na literatura que os diferentes tipos de ácidos graxos modulam de distintas formas o perfil cardiometabólico, no qual os ácidos graxos saturados e *trans* foram os que mais contribuíram para um perfil mais aterogênico, enquanto que os ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados conferem um perfil mais cardioprotetor (FLAUDI et al, 2017).

As principais diferenças encontradas em relação ao perfil lipídico dos participantes tratados com DC NSAFA podem ser explicadas pelas mudanças no perfil de ácidos graxos ofertados, no qual os ácidos graxos poli-insaturados seriam capazes de aumentar a fluidez das membranas de hepatócitos, alterando tanto a atividade quanto a quantidade de receptores de LDL, favoreceriam a formação de LDL com menor teor de ésteres de colesterol pela diminuição da transferência de colesterol da HDL para a VLDL mediada pela proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) e reduziriam a concentração de triglicerídeos por estimularem a hidrólise de APO B (MOZAFFARIAN e WU, 2011).

Os ácidos graxos monoinsaturados também poderiam propiciar diminuição da LDL-C por estimular a secreção de VLDL e partículas de IDL contendo apo E e apo C-III que regulariam o metabolismo de lipoproteínas facilitando sua ligação aos receptores de LDL (ZHENG et al., 2008). Dessa forma os resultados encontrados até o momento destacam esses efeitos cardiometabólicos positivos conferidos pelo aumento de ácidos graxos poli-insaturados na DC NSAFA.

Na DC SAFA após 6 meses de tratamento foi observado aumento significativo de APO AI e APO B. É importante destacar que as apolipoproteínas também estão associadas ao risco cardiometabólico, na qual a APO B é o principal componente proteico

da LDL representando um forte indicador de partículas aterogênicas circulantes (OTOKOZAWA et al., 2009), enquanto que a APO AI é o principal componente proteico da HDL, sendo considerada um marcador anti-aterogênico (ROHRER et al., 2004, NGUYEN et al., 2013).

Além do aumento de marcadores clássicos do perfil lipídico no presente estudo também foi observado que após 6 meses de tratamento houve aumento dos ácidos graxos não esterificados entre os participantes submetidos ao tratamento com DC SAFA. Na literatura o aumento dos ácidos graxos não esterificados está associado à ativação de moléculas de adesão ao nível do endotélio, aumento da produção de EROS e oxidação da LDL, bem como o desencadeamento da disfunção endotelial potencializando a ativação de mecanismos aterogênicos (GRUZDEVA et al., 2013). No grupo DC SAFA o percentual de aumento de ácidos graxos não esterificados foi significativamente maior do que na DC NSAFA, demonstrando maior susceptibilidade desses pacientes ao estresse oxidativo e a processos inflamatórios.

Em ambas as dietas foram observadas aumento da LDL oxidada, que está relacionado com a elevação de EROS que são capazes de oxidar as partículas de LDL. Apesar do aumento observado em ambas as dietas, o percentual de mudança dessa variável foi semelhante entre as intervenções.

Na DC SAFA foi possível observar aumento significativo de NF-kB ao longo da intervenção, sinalizando um potencial efeito positivo dessa dieta em relação ao seu perfil inflamatório, pois como o NF-kB seria um fator de transcrição nuclear a sua maior disponibilidade plasmática poderia representar uma menor necessidade de transcrição de citocinas provavelmente por uma possível melhora do quadro inflamatório ainda que tenha sido ofertada uma dieta rica em gorduras que tenha não só apresentado uma resposta lipídica mais negativa como também pior perfil oxidativo. Apesar desse resultado ter sido observado não houve diferenças do percentual de mudança entre as intervenções.

Em ambos os grupos houve redução do TNF- α , e no grupo tratado com DC SAFA também houve redução de IL-1 β . As demais citocinas analisadas não apresentaram mudanças ao longo da intervenção. O resultado da comparação do percentual de mudança das citocinas demonstrou que ambas as dietas promoveram efeito semelhante mesmo com as alterações de outros marcadores lipídicos associados ao aumento da resposta inflamatória e que apresentaram ação mais intensa no grupo tratado com DC SAFA.

Dessa forma, tanto o aumento do NF-kB na DC SAFA bem como a redução de citocinas inflamatórias observada em ambas as intervenções sugere um impacto positivo

do tratamento na inflamação durante os 6 meses de intervenção ainda que seja uma dieta rica em gorduras. Esse perfil sugere que seria necessário um período mais longo de observação já que a resposta inflamatória também é diretamente dependente do tempo de exposição.

Após 3 meses de tratamento foi possível observar redução significativa de Nrf2 nos pacientes tratados com DC SAFA, enquanto da DC NSAFA apesar de não significativo esse biomarcador apresentou aumento ao longo do tempo. De forma similar ao NF- κ B, a redução do Nrf2 plasmático observado na DC SAFA sugere um efeito mais oxidativo dessa dieta, já que provavelmente ele estaria sendo mais expresso no núcleo para a transcrição de enzimas antioxidantes devido ao estresse oxidativo gerado por essa dieta, dessa forma esse fator de transcrição estaria mais disponível no núcleo e menos presente na circulação. Portanto, os resultados da comparação do efeito das dietas demonstraram diferenças significativas, sugerindo um potencial mais oxidante da DC SAFA.

Os estudos que avaliaram a concentração de Nrf2 no contexto da epilepsia são escassos, mas na literatura esse biomarcador tem demonstrado modular diversas vias de sinalização relacionadas à síntese de antioxidantes e interleucinas envolvidas na resposta inflamatória e antioxidante (PALL & LEVINE, 2015).

CONCLUSÃO

9. Conclusão

Os resultados obtidos no presente estudo permitiriam estabelecer as seguintes conclusões:

- I- Ambas as dietas apresentaram eficácia clínica semelhante em relação a redução e controle de crises;
- II- A DC SAFA promoveu um perfil de resposta lipídica mais negativo em comparação ao grupo DC NSAFA, no grupo DC SAFA foi observado maior percentual de aumento de colesterol total, de LDL-C, de APO B, de LDL-C/HDL-C, de HDL-C/APO A1, de LDL-C/APO B, e de APO B/APOA1;
- III- Apenas na DC SAFA foi observado aumento do AGNES. Não foi observado diferenças nas concentrações de TBARS tanto na DC SAFA quanto na DC NSAFA. Em ambas as dietas houve aumento de LDLox. Quando comparado o percentual de mudança desses biomarcadores as dietas apresentaram perfil de mudança semelhante;
- IV- Em relação ao perfil inflamatório foi observado aumento do NF-kB na DC SAFA, bem como redução de IL-1b e de TNF-a sugestivos de um perfil anti-inflamatório da dieta, ainda que frente a uma alta oferta de gorduras e estímulos inflamatórios pelo pior perfil lipídico e oxidativo observado pela mesma;
- V- Foi observado redução da concentração de Nrf2 na DC SAFA ao longo do tempo e maior percentual de redução quando comparado a DC NSAFA, sugerindo que a DC SAFA levou um quadro de estresse oxidativo mais intenso;

Dessa forma conclui-se que a otimização de protocolos de DC com perfil de ácidos graxos dietéticos ricos em gorduras monoinsaturadas e poli-insaturadas em detrimento de alta oferta de gorduras saturadas, como observados em DC clássicas, poderiam propiciar uma melhora no perfil lipídico, oxidativo e inflamatório, bem como na ativação de fatores de transcrição como o NF-kB e Nrf2 em crianças e adolescentes com epilepsia refratária em tratamento com dieta cetogênica, atenuando um dos principais efeitos adversos desse tratamento que seriam as dislipidemias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. Referências Bibliográficas

- 1- AMERICAN ACADEMY of PEDIATRICS. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. **Pediatrics**, v.128, p.213-256, 2011, Supplement 5.
- 2- ANNEGERS, J. F.; HAUSER, W. A.; ELVEBACK, L. R. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. **Epilepsia**, v. 20, n. 6, p. 729-37, Dec 1979. ISSN 0013-9580. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/499118> >.
- 3- ARONICA, E.; CRINO, P. B. Inflammation in epilepsy: clinical observations. **Epilepsia**, v. 52 Suppl 3, p. 26-32, May 2011. ISSN 1528-1167. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542843> >.
- 4- BARKER-HALISKI, M.; WHITE, H. S. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 5, n. 8, p. a022863, Aug 2015. ISSN 2157-1422. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101204> >.
- 5- BELCHIOR, T. et al. Omega-3 fatty acids protect from diet-induced obesity, glucose intolerance, and adipose tissue inflammation through PPAR γ -dependent and PPAR γ -independent actions. **Mol Nutr Food Res**, v. 59, n. 5, p. 957-67, May 2015. ISSN 1613-4133. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25641959> >.
- 6- BERG, A. T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676-85, Apr 2010. ISSN 1528-1167. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20196795> >.
- 7- BRASIL. **Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996**. Dispõe sobre as normas nacionais de ética em pesquisa com humanos. Brasília: Conselho Nacional de Saúde. Brasil, 1996.
- 8- CARDENAS-RODRIGUEZ, N. et al. Role of oxidative stress in refractory epilepsy: evidence in patients and experimental models. **Int J Mol Sci**, v. 14, n. 1, p. 1455-76, 2013. ISSN 1422-0067. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23344052> >.
- 9- CARMONA-APARICIO, L. et al. Overview of Nrf2 as Therapeutic Target in Epilepsy. **Int J Mol Sci**, v. 16, n. 8, p. 18348-67, 2015. ISSN 1422-0067. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262608> >.
- 10- CHEN, X. L.; KUNSCH, C. Induction of cytoprotective genes through Nrf2/antioxidant response element pathway: a new therapeutic approach for the treatment of inflammatory diseases. **Curr Pharm Des**, v. 10, n. 8, p. 879-91, 2004. ISSN 1381-6128. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15032691> >.
- 11- COSTA, J. C. [Surgical treatment of epilepsies in children]. **J Pediatr (Rio J)**, v.

- 78 Suppl 1, p. S28-39, Jul 2002. ISSN 1678-4782. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14676866> >.
- 12- CÁRDENAS-RODRÍGUEZ, N. et al. Modulation of antioxidant enzymatic activities by certain antiepileptic drugs (valproic acid, oxcarbazepine, and topiramate): evidence in humans and experimental models. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2013, p. 598493, 2013. ISSN 1942-0994. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24454986> >.
 - 13- DA SILVA, A. V.; CABRAL, F. R. Ictogenesis, epileptogenesis and mechanism of action of the drugs used for prevent and treat epilepsy. **Journal of epilepsy and clinical neurophysiology**, v. 14, n. 2, p. 39-45, 2008. ISSN 1980-5365.
 - 14- DALKILIC, E. B. Neurostimulation Devices Used in Treatment of Epilepsy. **Curr Treat Options Neurol**, v. 19, n. 2, p. 7, Feb 2017. ISSN 1092-8480. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28251589> >.
 - 15- DAMASCENO, N. R. et al. Detection of electronegative low density lipoprotein (LDL-) in plasma and atherosclerotic lesions by monoclonal antibody-based immunoassays. **Clin Biochem**, v. 39, n. 1, p. 28-38, Jan 2006. ISSN 0009-9120. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310760> >.
 - 16- WHO. In: DE ONIS, M. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bull World Health Organ**, v. 85, n. 9, p. 660-7, Sep 2007. ISSN 0042-9686. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18026621> >.
 - 17- DEROGIS, P. B. et al. The development of a specific and sensitive LC-MS-based method for the detection and quantification of hydroperoxy- and hydroxydocosaehaenoic acids as a tool for lipidomic analysis. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e77561, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24204871> >.
 - 18- DEY, A. et al. Anti-Inflammatory Small Molecules To Treat Seizures and Epilepsy: From Bench to Bedside. **Trends Pharmacol Sci**, v. 37, n. 6, p. 463-84, Jun 2016. ISSN 1873-3735. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27062228> >.
 - 19- FAULIN, T. O. E. et al. Development of immunoassays for anti-electronegative LDL autoantibodies and immune complexes. **Clin Chim Acta**, v. 413, n. 1-2, p. 291-7, Jan 2012. ISSN 1873-3492. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22037508> >.
 - 20- FLAUDI, A. A.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K. CHACRA, A. P. M.; BIANCO, H. T.; AFIUNE NETO A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose- 2017. **Arq Bras Cardiol**, 2017; 109 (2Supl.1): 1-76.
 - 21- FERREIRA, I. E. L.; TABOSA E SILVA, T. P. [Mortality from epilepsy in Brazil, 1980-2003]. **Cien Saude Colet**, v. 14, n. 1, p. 89-94, 2009 Jan-Feb 2009. ISSN 1678-4561. Disponível em: <

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19142312> >.
- 22- FISHER, R. S. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-82, Apr 2014. ISSN 1528-1167. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24730690> >.
 - 23- FIEST, K. M.; SAURO, K. M.; WIEBE, S.; PATTEN, S. B.; KWON, C.S.; DYKEMAN, J. et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. **Neurology**, v. 89, n. 6, p. 642, Aug 2017. ISSN 1526-632X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28784640> >.
 - 24- FREEMAN, J.M.; KELLY, M.T.; FREEMAN, J.B. **The epilepsy diet treatment**. New York: Demos, 1994.
 - 25- FRISANCHO, A.R. **Anthropometric standards for the assessments of growth and nutritional status**. University of Michigan, 1990.
 - 26- GALLUCCI NETO, J.; MARCHETTI, R. L. [Epidemiologic aspects and relevance of mental disorders associated with epilepsy]. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 27, n. 4, p. 323-8, Dec 2005. ISSN 1516-4446. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16358116> >.
 - 27- GRUZDEVA, O.; UCHASOVA, E.; DYLEVA, Y.; BELIK, E.; KASHTALAP, V.; BARBARASH, O. Relationship between free fatty acids, insulin resistance markers, and oxidized lipoproteins in myocardial infarction and acute left ventricular failure. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 6, p. 103-111, fev. 2013.
 - 28- HANSSON, G. K.; HERMANSSON, A. The immune system in atherosclerosis. **Nat Immunol**, v. 12, n. 3, p. 204-12, Mar 2011. ISSN 1529-2916. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321594> >.
 - 29- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo demográfico 2010: Características da população e dos domicílios**. Ministério do planejamento, orçamento e gestão, 2011.
 - 30- JOHNSON, J. A. et al. The Nrf2-ARE pathway: an indicator and modulator of oxidative stress in neurodegeneration. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1147, p. 61-9, Dec 2008. ISSN 1749-6632. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076431> >.
 - 31- JOSHI, S. M.; SINGH, R. K.; SHELLHAAS, R. A. Advanced treatments for childhood epilepsy: beyond antiseizure medications. **JAMA Pediatr**, v. 167, n. 1, p. 76-83, Jan 2013a. ISSN 2168-6211. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23147598> >.
 - 32- KAILA, K. et al. GABA actions and ionic plasticity in epilepsy. **Curr Opin Neurobiol**, v. 26, p. 34-41, Jun 2014. ISSN 1873-6882. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24650502> >.

- 33- KWAN, P.; BRODIE, M. J. Early identification of refractory epilepsy. **N Engl J Med**, v. 342, n. 5, p. 314-9, Feb 2000. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10660394> >.
- 34- KWAN, P; BRODIE, M. J. Effectiveness of first antiepileptic drug. **Epilepsia**, v. 42, n. 10, p. 1255-60, Oct 2001. ISSN 0013-9580. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11737159> >.
- 35- KOBAYASHI, E. H. et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. **Nat Commun**, v. 7, p. 11624, 2016. ISSN 2041-1723. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27211851> >.
- 36- KOSSOFF, E. H.; WANG, H. S. Dietary therapies for epilepsy. **Biomed J**, v. 36, n. 1, p. 2-8, 2013 Jan-Feb 2013. ISSN 2320-2890. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23515147> >.
- 37- KOSSOFF, E. H. et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. **Epilepsia**, v. 50, n. 2, p. 304-17, Feb 2009. ISSN 1528-1167. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823325> >.
- 38- KWITEROVICH, P. O. et al. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. **JAMA**, v. 290, n. 7, p. 912-20, Aug 2003. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12928468> >.
- 39- LEE, J. M. et al. Identification of the NF-E2-related factor-2-dependent genes conferring protection against oxidative stress in primary cortical astrocytes using oligonucleotide microarray analysis. **J Biol Chem**, v. 278, n. 14, p. 12029-38, Apr 2003. ISSN 0021-9258. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12556532> >.
- 40- LEE, P. R.; KOSSOFF, E. H. Dietary treatments for epilepsy: management guidelines for the general practitioner. **Epilepsy Behav**, v. 21, n. 2, p. 115-21, Jun 2011. ISSN 1525-5069. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514240> >.
- 41- LEONARDI, M.; USTUN, T. B. The global burden of epilepsy. **Epilepsia**, v. 43 Suppl 6, p. 21-5, 2002. ISSN 0013-9580. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12190974> >.
- 42- LEVIRA, F. et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. **Epilepsia**, v. 58, n. 1, p. 6-16, Jan 2017. ISSN 1528-1167. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27988968> >.
- 43- LIMA, P. A.; DE BRITO SAMPAIO, L. P.; DAMASCENO, N. R. Ketogenic diet in epileptic children: impact on lipoproteins and oxidative stress. **Nutr Neurosci**, v. 18, n. 8, p. 337-44, 2015. ISSN 1476-8305. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177187> >.

- 44- LIU, G.; SLATER, N.; PERKINS, A.; Epilepsy: Treatment Options. **Am Fam Physician**, v.15, n. 2, p. 87-96, Jul 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28762701>>.
- 45- LIU, Y. M. et al. Can children with hyperlipidemia receive ketogenic diet for medication-resistant epilepsy? **J Child Neurol**, v. 28, n. 4, p. 479-83, Apr 2013. ISSN 1708-8283. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23427065>>.
- 46- LIU Y. M. et al. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. **J Am Diet Assoc**, v. 103, n. 6, p. 707-12, Jun 2003. ISSN 0002-8223. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12778041>>.
- 47- MAALOUF, M. et al. Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation. **Neuroscience**, v. 145, n. 1, p. 256-64, Mar 2007. ISSN 0306-4522. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17240074>>.
- 48- MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. et al. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 58, n. 1, p. 50-60, 2015 Jul-Aug 2015. ISSN 1873-1740. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940230>>.
- 49- MCNALLY, M. A.; HARTMAN, A. L. Ketone bodies in epilepsy. **J Neurochem**, v. 121, n. 1, p. 28-35, Apr 2012. ISSN 1471-4159. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22268909>>.
- 50- MINAMI, M.; KURAISHI, Y.; SATOH, M. Effects of kainic acid on messenger RNA levels of IL-1 beta, IL-6, TNF alpha and LIF in the rat brain. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 176, n. 2, p. 593-8, Apr 1991. ISSN 0006-291X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1709015>>.
- 51- MÉNDEZ-ARMENTA, M. et al. Oxidative stress associated with neuronal apoptosis in experimental models of epilepsy. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2014, p. 293689, 2014. ISSN 1942-0994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25614776>>.
- 52- MOZAFFARIAN, D.; WU, J.H. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. **J Am Coll Cardiol**, v. 58, 2047-2067.
- 53- NEPA/UNICAMP. **Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO**. 4º ed. Campinas, SP, 2011.
- 54- NEAL, E.G.; CHAFFE, H.M.; EDWARDS, N.; LAWSON, M.S.; SCHWARTZ, R.H.; CROSS, J.H. Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets. **Pediatrics**, v.122, n.2, p.333-340, aug. 2008.
- 55- NGUYEN, D.; NICKEL, M.; MIZUGUCHI, C.; SAITO, H.; LUND-KATZ, S.;

- PHILLIPS, M.C. Interactions of apolipoprotein A-I with high-density lipoprotein particles. **Biochemistry**, v.52, n.11, p.1963-1972, mar. 2013.
- 56- NGUYEN, Q. D. et al. Impedance index or standard anthropometric measurements, which is the better variable for predicting fat-free mass in sick children? **Acta Paediatr**, v. 96, n. 6, p. 869-73, Jun 2007. ISSN 0803-5253. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17537015> >.
- 57- NUNES, M.L.; GEIB, L.T.C.; APEGO, G. Incidência de epilepsia e distúrbios convulsivos na infância e sua associação com determinantes sociais: um estudo de coorte de nascimento. **Jornal de Pediatria**, v.87, n.1, p.50-56, jan./fev. 2011.
- 58- OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Anal Biochem**, v. 95, n. 2, p. 351-8, Jun 1979. ISSN 0003-2697. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36810> >.
- 59- PALL, M. L.; LEVINE, S. Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors. **Sheng Li Xue Bao**, v. 67, n. 1, p. 1-18, Feb 2015. ISSN 0371-0874. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25672622> >.
- 60- PATSOUKIS, N. et al. Thiol redox state (TRS) and oxidative stress in the mouse hippocampus after pentylenetetrazol-induced epileptic seizure. **Neurosci Lett**, v. 357, n. 2, p. 83-6, Mar 2004. ISSN 0304-3940. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036580> >.
- 61- PESTANA, R. R. et al. Reactive oxygen species generated by NADPH oxidase are involved in neurodegeneration in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. **Neurosci Lett**, v. 484, n. 3, p. 187-91, Nov 2010. ISSN 1872-7972. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20732386> >.
- 62- PHILIPPI, S. T. Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional; Table of food composition: nutritional decision support. 2002.
- 63- PINHEIRO, A.V.B., et al. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 4º ed. Rio de Janeiro, São Paulo, Belo Horizonte: Atheneu, 2001.
- 64- PUTTACHARY, S. et al. Seizure-induced oxidative stress in temporal lobe epilepsy. **Biomed Res Int**, v. 2015, p. 745613, 2015. ISSN 2314-6141. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25650148> >.
- 65- RAUCA, C. et al. The role of superoxide dismutase and alpha-tocopherol in the development of seizures and kindling induced by pentylenetetrazol - influence of the radical scavenger alpha-phenyl-N-tert-butyl nitrone. **Brain Res**, v. 1009, n. 1-2, p. 203-12, May 2004. ISSN 0006-8993. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15120598> >.
- 66- ROHRER, L.; HERSBERGER, M.; VON ECKARDSTEIN, A. High density lipoproteins in the intersection of diabetes mellitus, inflammation and cardiovascular disease. **Curr Opin Lipidol**, v.15, n.3, p.269-278, jun. 2004.

- 67- SAAD, K. et al. Trace element, oxidant, and antioxidant enzyme values in blood of children with refractory epilepsy. **Int J Neurosci**, v. 124, n. 3, p. 181-6, Mar 2014. ISSN 1563-5279. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23919524> >.
- 68- SAMALA, R.; KLEIN, J.; BORGES, K. The ketogenic diet changes metabolite levels in hippocampal extracellular fluid. **Neurochem Int**, v. 58, n. 1, p. 5-8, Jan 2011. ISSN 1872-9754. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070829> >.
- 69- SAMPAIO, L.P.B. **Estudo da prevalência de epilepsia em crianças e adolescentes da comunidade de Paraisópolis**. 2009. 144p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- 70- SANDBERG, M. et al. NRF2-regulation in brain health and disease: implication of cerebral inflammation. **Neuropharmacology**, v. 79, p. 298-306, Apr 2014. ISSN 1873-7064. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262633> >.
- 71- SCHEFFER et al. The Organization of the Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. Disponível em; < <http://www.ilae.org/visitors/centre/Documents/OrganizationEpilepsy.pdf> >
- 72- SEVANIAN, A. et al. Analysis of plasma cholesterol oxidation products using gas- and high-performance liquid chromatography/mass spectrometry. **Free Radic Biol Med**, v. 17, n. 5, p. 397-409, Nov 1994. ISSN 0891-5849. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7835746> >.
- 73- SHARMAN, M. J. et al. A ketogenic diet favorably affects serum biomarkers for cardiovascular disease in normal-weight men. **J Nutr**, v. 132, n. 7, p. 1879-85, Jul 2002. ISSN 0022-3166. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12097663> >.
- 74- SHIH, A. Y. et al. Coordinate regulation of glutathione biosynthesis and release by Nrf2-expressing glia potently protects neurons from oxidative stress. **J Neurosci**, v. 23, n. 8, p. 3394-406, Apr 2003. ISSN 1529-2401. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716947> >.
- 75- SHIMADA, T. et al. Role of inflammatory mediators in the pathogenesis of epilepsy. **Mediators Inflamm**, v. 2014, p. 901902, 2014. ISSN 1466-1861. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25197169> >.
- 76- SHIN, E. J. et al. Role of glutathione peroxidase in the ontogeny of hippocampal oxidative stress and kainate seizure sensitivity in the genetically epilepsy-prone rats. **Neurochem Int**, v. 52, n. 6, p. 1134-47, May 2008. ISSN 0197-0186. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226427> >.
- 77- SHORVON, S. D. The etiologic classification of epilepsy. **Epilepsia**, v. 52, n. 6, p. 1052-7, Jun 2011. ISSN 1528-1167. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449936> >.

- 78- SIES, H.; CADENAS, E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 311, n. 1152, p. 617-31, Dec 1985. ISSN 0962-8436. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2869521> >.
- 79- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Tratado de Pediatria**. Barueri, SP, 2007.
- 80-
- 81- THE FOOD PROCESSOR SOFTWARE. Version 10.11.0. Salem (OR): ESHA Research, 2012. Programa de computador. 1 CD-ROM.
- 82- THE MULTIPLE SOURCE METHOD (MSM). Version 1.0.1. Potsdam: Department of Epidemiology of the German Institute of Human Nutrition, 2008-2011. Disponível em <<https://msm.dife.de/>>.
- 83- THURMAN, D. J. et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. **Epilepsia**, v. 58, n. 1, p. 17-26, Jan 2017. ISSN 1528-1167. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27888514> >.
- 84- TRINKA, E. et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. **Epilepsia**, v. 56, n. 10, p. 1515-23, Oct 2015. ISSN 1528-1167. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26336950> >.
- 85- TUMAS, R. et al. Ketogenic diet in epileptic children: clinical and laboratory assessment. **Nutr Hosp**, v. 25, n. 2, p. 317-8, 2010 Mar-Apr 2010. ISSN 0212-1611. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20449544> >.
- 86- VEZZANI, A. Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. **Epilepsy Curr**, v. 14, n. 1 Suppl, p. 3-7, Jan 2014. ISSN 1535-7597. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24955068> >.
- 87- VEZZANI, A. et al. The role of inflammation in epilepsy. **Nat Rev Neurol**, v. 7, n. 1, p. 31-40, Jan 2011. ISSN 1759-4766. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135885> >.
- 88- VINING, E.P.G.; PYZIK, P.; MCGROGAN, J.; HLADKY, H.; ANAND, A.; KRIEGLER, S. Growth of children on the ketogenic diet. **Dev Med Child Neurol**, v.44, n.12, p.796-802, dez. 2002.
- 89- WALDBAUM, S.; PATEL, M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: a contributing link to acquired epilepsy? **J Bioenerg Biomembr**, v. 42, n. 6, p. 449-55, Dec 2010. ISSN 1573-6881. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21132357> >.
- 90- WEST, S.; NOLAN, S. J.; COTTON, J.; GANDHI, S.; WESTON, J. et al. Surgery for epilepsy. **Cochrane Database Syst Rev**, Julho, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26130264>>.
- 91- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. **Acta Paediatr Suppl**, v.450, p.76-85, 2006.

- 92- WHO. In: de ONIS, M.; ONYANGO, A.W.; BORGHI, E.; SIYAM, A.; NISHIDA, C.; SIEKMANN, J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bull World Health Organ**, 2007, v.85, n.9, p.660-667.
- 93- WILDER, R. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. **Mayo Clinic Bull**, v. 2, p. 307, 1921.
- 94- WINESETT, S. P.; BESSONE, S. K.; KOSSOFF, E. H. The ketogenic diet in pharmacoresistant childhood epilepsy. **Expert Rev Neurother**, v. 15, n. 6, p. 621-8, Jun 2015. ISSN 1744-8360. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25994046> >.
- 95- YUDKOFF, M. et al. Response of brain amino acid metabolism to ketosis. **Neurochem Int**, v. 47, n. 1-2, p. 119-28, Jul 2005. ISSN 0197-0186. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888376> >.
- 96- ZHANG, H.,J.; ZHOU, F.; JI, B.P. et al. Effects of Fructose and/or Fat in the Diet on Developing the Type 2 Diabetic-like Syndrome on CD-1 Mice. **Horm Metab Res** 2009;41:40-5.
- 97- ZHANG, X. et al. Activation of the Nrf2/antioxidant response pathway increases IL-8 expression. **Eur J Immunol**, v. 35, n. 11, p. 3258-67, Nov 2005. ISSN 0014-2980. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16220540> >.
- 98- ZIEGLER, D. R. et al. Ketogenic diet increases glutathione peroxidase activity in rat hippocampus. **Neurochem Res**, v. 28, n. 12, p. 1793-7, Dec 2003. ISSN 0364-3190. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14649719> >.

ANEXOS

Anexo 1: Dieta Cetogênica Clássica Grupo Controle

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

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

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

LISTA DE ALIMENTOS PERMITIDOS - QUANTIDADES E SUBSTITUTOS

FRUTAS

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

CARNES

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

HORTALIÇAS GRUPO I

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

HORTALIÇAS GRUPO II

TIPO	QUANT. (g)	TIPO	QUANT. (g)
Acelga	20	Azeitona verde	34
Agrião	24	Rúcula	24
Alface	35	Pepino	36
Almeirão	25	Pimentão	18
Chicória	23	Rabanete	25
Escarola	25	Tomate	27

OPÇÃO DE DESJEJUM E/OU MERENDA COM POLENGUINHO OU PRESUNTO

		ALIMENTOS	QUANTIDADE	SUBSTITUTOS
Café da manhã ou Merenda		Creme de leite	90 g	não tem
		Polenguinho	46 g	não tem
		Fruta	ver lista	ver lista
		Óleo	2 ml	ou azeite

LISTA DE ALIMENTOS PERMITIDOS - QUANTIDADES E SUBSTITUTOS

FRUTAS

TIPO	QUANT. (g)	TIPO	QUANT. (g)
Abacaxi	18	Mamão	13
Abacate	14	Manga	7
Ameixa fresca	10	Melancia	19
Caqui	5	Melão	17
Carambola	12	Mexerica	9
Figo maduro	7	Morango	12
Goiaba	6	Pêra	8
Kiwi	8	Pêssego	11
Maçã	45	Uva	6

POLENQUINHO

TIPO	QUANT. (g)
Presunto	39

ORIENTAÇÕES PARA A DIETA CETOGÊNICA

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

Anexo 2: Cálculo comparativo da dieta cetogênica clássica e modificada com estimativa na mudança do perfil de ácidos graxos

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

LEGENDA – DIFERENTES COMBINAÇÕES

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

Anexo 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Reformulado

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

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

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

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

São Paulo, ____ de ____ de 20 ____

Dados da Criança

Nome: _____

Data de Nascimento: _____

Sexo: _____

Dados do Responsável

Responsável: _____

Sexo: _____

RG: _____ CPF: _____

Data de Nascimento: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Dados dos Pesquisadores

Pesquisador Responsável: Patricia Azevedo de Lima (Doutoranda)
Faculdade de Saúde Pública/Departamento de Nutrição – (11) 3061-7865

Pesquisador Responsável: Mariana Baldini Prudencio (Mestranda)
Faculdade de Saúde Pública/Departamento de Nutrição – (11) 3061-7865

Profª. Dra. Nágila Raquel Teixeira Damasceno
Coordenadora-Chefe – Faculdade de Saúde Pública – (11) 3061-7865

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

Universidade de São Paulo,

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

Anexo 4 : Questionário de Identificação e Avaliação Sócio-Econômica e Clínica do Paciente

IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA E CLÍNICA			
A0 DATA: / /		A1 RG HC:	
A2 Nome do Paciente:			
Endereço:			
Bairro:		CEP:	
Cidade:		Telefone:	
A3 Sexo: 1() M 2() F		A4 Data Nascimento: / /	
A5 Idade:			
A6 Raça: 1() Branco 2() Negro 3() Pardo 4() Amarelo 5() Indígena			
A7 Peso ao nascer:		A8 IG: 1() < 37 semanas 2() 37 a 42 semanas 3() > 42 semanas	
DADOS DO RESPONSÁVEL			
A9 Nome do Responsável:			
E-mail:			
A10 Grau de Parentesco:			
A11 Escolaridade: 1() Analfabeto 2() Ensino Fundamental Incompleto 3() Ensino Fundamental Completo 4() Ensino Médio Incompleto		5() Ensino Médio Completo 6() Ensino Superior Incompleto 7() Ensino Superior Completo 8() Outros: _____	
A12 Renda Média Mensal: 1() Até R\$ 600,00 2() Entre R\$ 600,00 e 1200,00 3() Entre R\$ 1200,00 e 1800 4() Entre R\$ 1800 e 3000 5() Entre R\$ 3000,00 e 6000,00 6() > 6000,00			
A13 Quantas pessoas moram na sua casa?		A14 Quantas crianças?	
AVALIAÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE			
A15 Possui alguma doença: 1() Sim 2() Não ETIOLOGIA DA EPILEPSIA:			
A16 Qual doença/Restrição alimentar			
A160 Epilepsia 1S () 2 N ()		165 Doença Hepática 1S () 2 N ()	
A161 Doença Auto – Imune 1S () 2 N ()		166 Alergia a PLV 1S () 2 N ()	
A162 Hipertensão Arterial 1S () 2 N ()		167 Intolerância a Lactose 1S () 2 N ()	
A163 Diabetes Mellitus 1S () 2 N ()		168 Insuficiência Renal Crônica 1S () 2 N ()	
A164 Hipotireoidismo 1S () 2 N ()		169 Outras 1S () 2 N () A169a	
Qual? _____			
A17 Já fez alguma cirurgia? () Sim () Não			
A171 Qual? _____		A172 Quando? _____	
A18: Data da Menarca: / /			
MOMENTO T0			
B1 Média N° Crises na última semana: (dia)			

TIPOS DE CRISES:			
<u>B2A</u> TCG	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>B2B</u> Ausência Típica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>B2C</u> Ausência Atípica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>B2D</u> Ausência Mioclônica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>B2E</u> Ausência com Mioclonia palpebral	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>B2F</u> Mioclônica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>B2G</u> Mioclônica Atônica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>B2H</u> Mioclônica Tônica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>B2I</u> Clônica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>B2J</u> Tônica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>B2L</u> Atônica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>B2M</u> Crise Focal	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>B2N</u> Espasmos Epilépticos	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
DIETA			
B3 Data de início da dieta cetogênica: / /			
B4 Proporção (G:C+P):			
B5 Total Kcal:			
B6 Kcal/Kg peso:			
B8 N° de refeições:			
B9 Uso medicamentos :		n.med.já utilizados:	
B90 Vigabatrina <u>1S</u> () <u>2</u> N ()	B901 Posologia: _____	B97 Oxcarbazepina 1S () 2 N ()	B971
Posologia: _____			
B91 Carbamazepina <u>1S</u> () <u>2</u> N ()	B911 Posologia: _____	B98 Fenitoína 1S () 2 N ()	B981
Posologia: _____			
B92 Fenobarbital <u>1S</u> () <u>2</u> N ()	B921 Posologia: _____	B99 Clobazam 1S () 2 N ()	B991
Posologia: _____			
B93 Valproato <u>1S</u> () <u>2</u> N ()	B931 Posologia: _____	B10 Clonazepam 1S () 2 N ()	B101
Posologia: _____			
B94 Lamotrigina <u>1S</u> () <u>2</u> N ()	B941 Posologia: _____	B11 Nitrazepam 1S () 2 N ()	B112
Posologia: _____			
B95 Topiramato <u>1S</u> () <u>2</u> N ()	B951 Posologia: _____	B12 Primidona 1S () 2 N ()	B121
Posologia: _____			
B96 Levetiracetam <u>1S</u> () <u>2</u> N ()	B961 Posologia: _____	B13 Etoxussimida 1S () 2 N ()	B131
Posologia: _____			
B14 Suplemento (Vit/Mineral) <u>1S</u> () <u>2</u> N () B15 Posologia: _____			
B16 Outro <u>1S</u> () <u>2</u> N () B17 Qual: _____		B18 Posologia: _____	
MOMENTO T1 Severidade crises: 1 () melhorou 2 () não mudou 3 () piorou			
C1 Média N° Crises na última semana:		C2 Cetonúria: 1 () + 2 () ++ 3 () ++ 4 () +++ 5 () +++	
TIPOS DE CRISES:			
<u>C2A</u> TCG	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>C2B</u> Ausência Típica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>C2C</u> Ausência Atípica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>C2D</u> Ausência Mioclônica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>C2E</u> Ausência com Mioclonia palpebral	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>C2F</u> Mioclônica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>C2G</u> Mioclônica Atônica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>C2H</u> Mioclônica Tônica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>C2I</u> Clônica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>C2J</u> Tônica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>C2L</u> Atônica	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>C2M</u> Crise Focal	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
<u>C2N</u> Espasmos Epilépticos	<u>1</u> () S	<u>2</u> () N	
DIETA			

<u>C4</u> Proporção (G:C+P): <u>C5</u> Total Kcal: <u>C6</u> Kcal/Kg peso: <u>C8</u> N° de refeições:			
<u>C9</u> Uso medicamentos:			
<u>C90</u> Vigabatrina <u>1S</u> () <u>2N</u> () Posologia: _____	<u>C901</u> Posologia: _____	<u>C97</u> Oxcarbazepina <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C971</u>	
<u>C91</u> Carbamazepina <u>1S</u> () <u>2N</u> () Posologia: _____	<u>C911</u> Posologia: _____	<u>C98</u> Fenitoína <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C981</u>	
<u>C92</u> Fenobarbital <u>1S</u> () <u>2N</u> () Posologia: _____	<u>C921</u> Posologia: _____	<u>C99</u> Clobazam <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C991</u>	
<u>C93</u> Valproato <u>1S</u> () <u>2N</u> () Posologia: _____	<u>C931</u> Posologia: _____	<u>C10</u> Clonazepam <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C101</u>	
<u>C94</u> Lamotrigina <u>1S</u> () <u>2N</u> () Posologia: _____	<u>C941</u> Posologia: _____	<u>C11</u> Nitrazepam <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C112</u>	
<u>C95</u> Topiramato <u>1S</u> () <u>2N</u> () Posologia: _____	<u>C951</u> Posologia: _____	<u>C12</u> Primidona <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C121</u>	
<u>C96</u> Levetiracetam <u>1S</u> () <u>2N</u> () Posologia: _____	<u>C961</u> Posologia: _____	<u>C13</u> Etoxussimida <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C131</u>	
<u>C14</u> Suplemento (Vit/Mineral) <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C15</u> Posologia: _____ <u>C16</u> Outro <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C17</u> Qual: _____ <u>C18</u> Posologia: _____			
<u>C10</u> Intercorrências durante o tratamento com DC do T0 ao T1: <u>1</u> () Sim <u>2</u> () Não			
<u>C100</u> Náusea <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C101</u> Vômito <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C102</u> Diarréia <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C103</u> Constipação <u>1S</u> () <u>2N</u> ()	<u>C105</u> Esofagite <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C106</u> Gastrite <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C107</u> Outros <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>C108</u> Qual: _____ <u>C109</u> () Internação () Sim <u>2</u> () Não <u>C110</u> Motivo: _____		
<u>C104</u> Refluxo <u>1S</u> () <u>2N</u> ()			
<u>C12</u> Suspensão da DC do T0 ao T1: <u>1</u> () Sim <u>2</u> () Não <u>C121</u> Motivo: _____ Período: ____/____/____ a ____/____/____ <u>C122</u> Dias sem dieta: _____			
MOMENTO T2 Severidade crises: 1 () melhorou 2 () não mudou 3 () piorou			
<u>D1</u> Média N° Crises na última semana: _____ <u>D2</u> Cetonúria: 1 ()+ 2 ()++ 3 ()++ 4 ()++/+++ 5 ()+++			
TIPOS DE DRISES:			
<u>D3A</u> TCG <u>1</u> () S <u>2</u> () N			
<u>D3B</u> Ausência Típica <u>1</u> () S <u>2</u> () N			
<u>D3D</u> Ausência Atípica <u>1</u> () S <u>2</u> () N			
<u>D3D</u> Ausência Mioclônica <u>1</u> () S <u>2</u> () N			
<u>D3E</u> Ausência com Mioclonia palpebral <u>1</u> () S <u>2</u> () N			
<u>D3F</u> Mioclônica <u>1</u> () S <u>2</u> () N			
<u>D3G</u> Mioclônica Atônica <u>1</u> () S <u>2</u> () N			
<u>D3H</u> Mioclônica Tônica <u>1</u> () S <u>2</u> () N			
<u>D3I</u> Clônica <u>1</u> () S <u>2</u> () N			
<u>D3J</u> Tônica <u>1</u> () S <u>2</u> () N			
<u>D3L</u> Atônica <u>1</u> () S <u>2</u> () N			
<u>D3M</u> Crise Focal <u>1</u> () S <u>2</u> () N			
<u>D3N</u> Espasmos Epilépticos <u>1</u> () S <u>2</u> () N			
DIETA			
<u>D4</u> Proporção (G:D+P): <u>D5</u> Total KDal: <u>D6</u> KDal/Kg peso: <u>D8</u> N° de refeições:			
<u>D9</u> Uso medicamentos:			
<u>D90</u> Vigabatrina <u>1S</u> () <u>2N</u> () Posologia: _____	<u>D901</u> Posologia: _____	<u>D97</u> Oxcarbazepina <u>1S</u> () <u>2N</u> () <u>D971</u>	

<u>D91</u> Darbamazepina <u>1S</u> () <u>2 N</u> () Posologia: _____ <u>D92</u> Fenobarbital <u>1S</u> () <u>2 N</u> () Posologia: _____ <u>D93</u> Valproato <u>1S</u> () <u>2 N</u> () Posologia: _____ <u>D94</u> Lamotrigina <u>1S</u> () <u>2 N</u> () Posologia: _____ <u>D95</u> Topiramato <u>1S</u> () <u>2 N</u> () Posologia: _____ <u>D96</u> Levetiracetam <u>1S</u> () <u>2 N</u> () Posologia: _____	D911 Posologia: _____ D921 Posologia: _____ D931 Posologia: _____ D941 Posologia: _____ D951 Posologia: _____ D961 Posologia: _____	D98 Fenitoína <u>1S</u> () <u>2 N</u> () D981 D99 Dlobazam <u>1S</u> () <u>2 N</u> () D991 D10 Dlonazepam <u>1S</u> () <u>2 N</u> () D101 D11 Nitrazepam <u>1S</u> () <u>2 N</u> () D112 D12 Primidona <u>1S</u> () <u>2 N</u> () D121 D13 Etoxussimida <u>1S</u> () <u>2 N</u> () D131	
<u>D14</u> Suplemento (Vit/Mineral) <u>1S</u> () <u>2 N</u> () <u>D15</u> Posologia: _____ <u>D16</u> Outro <u>1S</u> () <u>2 N</u> () <u>D17</u> Qual: _____ <u>D18</u> Posologia: _____			
<u>D10</u> Intercorrências durante o tratamento com DC do T1 ao T2: <u>1</u> () Sim <u>2</u> () Não <u>D100</u> Náusea <u>1S</u> () <u>2 N</u> () <u>D105</u> Esofagite <u>1S</u> () <u>2 N</u> () <u>D101</u> Vômito <u>1S</u> () <u>2 N</u> () <u>D106</u> Gastrite <u>1S</u> () <u>2 N</u> () <u>D102</u> Diarréia <u>1S</u> () <u>2 N</u> () <u>D107</u> Outros <u>1S</u> () <u>2 N</u> () <u>D108</u> Qual: _____ <u>D103</u> Constipação <u>1S</u> () <u>2 N</u> () <u>D109</u> () Internação () Sim <u>2</u> () Não <u>D110</u> Motivo: _____ <u>D104</u> Refluxo <u>1S</u> () <u>2 N</u> ()			
<u>D12</u> Suspensão da DD do T0 ao T1: <u>1</u> () Sim <u>2</u> () Não <u>D121</u> Motivo: _____ Período: ____/____/____ a ____/____/____ <u>D122</u> Dias sem dieta: _____			
PARAMETROS ANTROPOMÉTRICOS			
	Valor T0	Valor T1	Valor T2
Estatura (cm)			
Peso (Kg)			
IMC (Kg/m ²)			
DCT (mm)			
DCS (mm)			
Σ DCT e DCS			
Percentil Σ			
Z E/I			
Z P/I			
Z IMC/I			
Classificação do EN			
Resistência (R)			
Reactância (Xc)			
Ângulo de fase (AF)			
% MCC			
% ME			
% MM			
% MG			
% AI			
% AE			
% ACTmm			
% ACTpeso			

Anexo 5: Recordatório Alimentar de 24h /Registro Alimentar

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

NOME: _____

TEL: _____

ENTREVISTA: __/__/__

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

Horário e Local	Alimentos ou Preparações	Quantidade	Marca Comercial

Entrevistador: _____