

LENYCIA DE CASSYA LOPES NERI

**Criação e validação do questionário de adesão à terapia da
dieta cetogênica: *Keto-check***

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Erasmo Barbante Casella

São Paulo

2023

LENYCIA DE CASSYA LOPES NERI

**Criação e validação do questionário de adesão à terapia da
dieta cetogênica: *Keto-check***

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Erasmo Barbante Casella

Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de
20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca
FMUSP.

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Neri, Lenyca de Cassya Lopes
Validação do questionário de adesão à dieta
cetogênica : Keto-check / Lenyca de Cassya Lopes
Neri. -- São Paulo, 2023.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientador: Erasmo Barbante Casella.

Descritores: 1.Terapia cetogênica 2.Dieta
cetogênica 3.Epilepsia 4.Epilepsia resistente a
medicamentos 5.Inquéritos e questionários
6.Cooperação e adesão ao tratamento 7.Técnica Delphi

USP/FM/DBD-209/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à minha amada família, base que sustenta a minha vida e possibilita meu crescimento profissional, pessoal e espiritual.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus detentor de toda a sabedoria e à espiritualidade que me protege e inspira constantemente.

Agradeço aos meus pais, Cida e João, não somente por terem me fornecido a base sólida para meu crescimento, mas por sempre exemplificar os conceitos de luta, honestidade e coragem que sempre admirei em suas atitudes diárias.

Agradeço ao meu marido, amor e companheiro, Marcos, que incansavelmente me oferece apoio e incentivo para meu crescimento, não somente acadêmico, mas também pessoal e espiritual, em qualquer lugar do globo terrestre.

Agradeço também aos meus irmãos, Letícia e Júnior; cunhados Fábio e Talita; sobrinhos Arthur e Anthony e minhas enteadas Lucy e Emily, por compreenderem minha ausência em tantos momentos de alegria em família, que foram dedicados ao estudo e trabalho.

Agradeço aos meus sogros, Márcia e Jairo, professores torcedores de cada passo dado nesta minha jornada de docente.

Agradeço à minha orientadora e colega de trabalho, Dra Letícia Sampaio, referência do cenário brasileiro na terapia cetogênica e neurologia infantil, com a qual tive a honra de trabalhar nessa tese, e durante minha jornada no Instituto da Criança.

Agradeço ao meu orientador oficial Dr Erasmo Casella, que possibilitou a realização desse trabalho e sempre atendeu a todas minhas solicitações com prontidão e carinho.

Agradeço a toda a equipe de Nutrição do Instituto da Criança, em especial às nutricionistas do ambulatório e à diretora Ana Paula que possibilitaram mais este título em minha carreira.

Vorrei ringraziare tutta la squadra che mi ha accolta per fare una piccola parte del mio progetto di dottorato, che ora è diventata anche la mia squadra di lavoro (Monica, Federica, Simona, Claudia Trentani, Claudia Marazzi). Grazie di cuore alla Prof. Anna Tagliabue e a Cinzia Ferraris, per avermi aiutato a realizzare il mio sogno

di lavorare nella ricerca e per essere state un esempio per me, come ricercatrici e come persone.

I would like to thank all the keto team from Children's Hospital of Philadelphia, especially RD Cagla Fenton, RD Sue Groveman, Chef Paige Vondran, RN Meghan Walker and MD Christina Bergqvist for their invaluable guidance and support during my 15-day observership. Their expertise and dedication have been inspiring and enlightening. Thank you for this wonderful opportunity and for sharing your knowledge with me.

Agradeço aos pesquisadores e aos amigos que me auxiliaram neste projeto. Dos primeiros ensinamentos sobre terapia cetogênica até a banca de qualificação: Dra Patrícia Azevedo, Daniela Murakami, Dra Patrícia Zamberlam, Dr Artur Delgado, Dra Maria Luiza de Manreza, Dr Alexandre Ferraro e tantos outros não citados, mas que me apoiaram nesse projeto.

Agradeço finalmente a todos os pacientes e cuidadores, que ao colocar sua saúde em minhas mãos, confiaram no meu trabalho, me possibilitando crescer profissionalmente.

"O aprendizado é um tesouro que segue seu dono em todo lugar."

Provérbio chinês

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	17
1.1.	História do tratamento dietético para epilepsia.....	17
1.2.	Terapia da dieta cetogênica	18
1.3.	Mecanismos de ação, eficácia e protocolos	21
1.4.	Adesão	23
1.5.	Métodos de aferição da adesão ao tratamento	25
1.6	Validação de instrumentos	27
2.	OBJETIVOS.....	31
2.1	Objetivo Geral	31
2.2	Objetivos específicos	31
3.	MÉTODOS	32
3.1.	Criação do questionário de adesão a TDC.....	32
3.2.	Validação de conteúdo através da técnica Delphi.....	33
3.3	Validação da estrutura interna do questionário	34
3.3.1.	Reprodutibilidade	34
3.3.2.	Análise de fidedignidade	35
3.3.3.	Análise de consistência interna	35
4.	RESULTADOS	39
4.1	Validação do questionário de adesão à dieta cetogênica	39
4.2.	Validação do conteúdo através ciclos da técnica Delphi.....	40
4.3.	Validação da estrutura interna do questionário	42
4.3.1.	Análise de reprodutibilidade	42
4.3.2.	Avaliação de fidedignidade.....	43
4.3.3.	Análise de consistência interna	44

5. DISCUSSÃO	51
5.1 A adesão a dieta cetogênica	53
5.2 Estratégias para melhora da adesão à dieta cetogênica.....	56
5.3 Limitações do presente estudo.....	59
5.4. Perspectivas futuras	59
6. CONCLUSÃO.....	61
ANEXO 1 – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA.....	62
ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	63
ANEXO 4 – ARTIGO DE VALIDAÇÃO QUESTIONÁRIO KETO-CHECK.....	68
ANEXO 5 – ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO SOBRE A ANÁLISE FATORIAL DO QUESTIONÁRIO KETO-CHECK.....	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Visualização gráfica dos conceitos de reprodutibilidade e validade de dados.....	28
Figura 2 - Ilustração dos ciclos Delphi.....	41
Figura 3 - Ferramenta de avaliação da adesão à dieta cetogênica, <i>Keto-check</i> – Brasil - 2023	45
Figura 4 - Análise da quantidade de fatores associados à variável latente analisada (adesão à dieta cetogênica), de acordo com os dados do banco ou dados gerados ao acaso.....	48
Figura 5 - Análise fatorial gráfica do instrumento <i>Keto-check</i> , 2023	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização dos juízes que participaram da validação do conteúdo do instrumento - São Paulo - 2023	40
Tabela 2 - Porcentagem de concordância (%C) dos juízes e o Índice de Validade de Conteúdo (CVI) na análise do instrumento - São Paulo - 2023.....	41
Tabela 3 - Comparação da classificação realizada pela aplicação do <i>Keto-check</i> e classificação realizada pelos responsáveis pelo tratamento com dieta cetogênica - São Paulo - 2023.	43
Tabela 4 - Características da amostra (n=47) que respondeu o questionário autoaplicável enviado eletronicamente para todos os centros de referência do Brasil - Brasil - 2023	44
Tabela 5 - Análise descritiva dos dados observados nos questionários – São Paulo - 2023	46
Tabela 6 - Variância explicada pelos autovalores (<i>Eigenvalues</i>) – São Paulo - 2023	47
Tabela 7 - Análise Paralela baseada no mínimo de fatores de análise – São Paulo - 2023	48
Tabela 8 - Matriz de cargas fatoriais sem rotação e comunalidade para cada questão do questionário <i>Keto-check</i> – São Paulo - 2023	49

LISTA DE SIGLAS

acetil-CoA	Acetil coenzima A
AF	Análise fatorial
BHB	Beta hidroxibutirato
CAAE	Certificado de apresentação para apreciação ética
CFI	Índice de ajuste comparativo
CVI	Índice de validade de conteúdo
DBIG	Dieta de baixo índice glicêmico
DCC	Dieta cetogênica clássica
DeCS	Descritores em ciências de saúde
DMA	Dieta modificada de Atkins
DTCM	Dieta modificada com triglicerídeos de cadeia média
ECRs	ensaios clínicos randomizados
ECV	Variância comum explicada
EKM	Gerenciador eletrônico cetogênico
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GFI	Goodness of fit index
G-H	Índice H generalizado
GLUT-1	Transportador de glicose tipo 1
ICr - HCFMUSP	Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
KMO	Kaise-Meyer-Olkin
LCD	Dieta de baixo valor calórico
LCKD	Dietas cetogênicas de baixo valor calórico
MIREAL	Mean of item residual absolute loadings
NCP	Parâmetro de não centralidade
NNFI	Non-normed fit index
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPARs	Receptores de proliferação de peroxissomos
RDWLS	Quadrados robustos mínimos diagonalmente ponderados
RMSEA	Root mean square error of appoximation
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SEM	Modelação de equações estruturais
TCL	Triglicerídeos de cadeia longa
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCM	Triglicerídeos de cadeia média
TDC	Terapia da dieta cetogênica
TLI	Tucker-Lewis index
UniCo	Congruência unidimensional
VLCKD	Dieta de muito baixo valor calórico

RESUMO

Neri LCL. Criação e validação do questionário de adesão à terapia da dieta cetogênica: Keto-check [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: A terapia da dieta cetogênica (TDC) é uma opção para o tratamento de crises epilépticas farmacorresistentes. A alteração dos ingredientes no cardápio diário e na rotina alimentar do paciente é significativa e exige dedicação do cuidador para eficácia terapêutica. Na prática clínica, a adesão é um fator limitador, pois além da dificuldade de compreensão das orientações nutricionais, com o passar do tempo a TDC torna-se monótona e de baixa aceitação pelo paciente. A aferição adequada da adesão à TDC é fundamental para uma adequada intervenção a fim de aumentar as chances de sucesso no tratamento. **Objetivo:** Validar um instrumento de mensuração da adesão à TDC. **Métodos:** através de uma breve busca bibliográfica e prática clínica sobre os principais pontos críticos na adesão à TDC foi criado um questionário auto-aplicável com respostas em graus de concordância de 5 pontos da escala Likert. A avaliação do construto foi realizada pela técnica Delphi e concordância através do coeficiente de validação de conteúdo. A análise de reprodutibilidade foi realizada pelo coeficiente Kappa após aplicação duplicada do instrumento em uma sub-amostra com intervalo de 15 dias. A consistência interna do questionário foi avaliada pelo coeficiente de Cronbach. A análise fatorial exploratória e confirmatória foi realizada para uma verificação estatística mais robusta do modelo proposto. **Resultados:** O questionário de adesão à TDC foi desenvolvido e obteve consenso considerado excelente, apresentou boa reprodutibilidade ($\kappa=0,6087$) e consistência substancial (α de Cronbach=0,6483). A análise fatorial indicou presença de dois fatores: eficácia e adesão, conforme considerados pelos autores. **Discussão:** Este trabalho possibilitou a criação de um instrumento de aferição indireta da adesão à TDC, o Keto-check, sendo este o primeiro questionário validado em território nacional. **Conclusão:** O questionário de adesão à TDC foi criado e validado para uso em território nacional. Estudos de aplicação clínica deste instrumento devem ser realizados para possibilitar estratégias de melhora da abordagem e consequente melhora na eficácia terapêutica cetogênica.

Palavras-chave: Dieta cetogênica. Epilepsia. Epilepsia resistente a medicamentos. Inquéritos e questionários. Cooperação e adesão ao tratamento. Técnica Delfos.

ABSTRACT

Neri LCL. Creation and validation of the ketogenic diet adherence questionnaire: Keto-check [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Introduction: The ketogenic diet therapy (KDT) is an alternative for treating drug-resistant epileptic seizures. Changing the ingredients in the patient's daily menu and eating routine can be challenging and requires dedication from the caregiver for therapeutic efficacy. In clinical practice, adherence is a limiting factor because, in addition to the difficulty in understanding the nutritional guidelines, KDT can become monotonous and less acceptable for the patient over time. Proper measurement of KDT adherence is crucial for adequate intervention and increasing the chances of successful treatment. **Objective:** To validate an instrument for measuring adherence to KDT. **Methods:** A self-administered questionnaire with answers on a 5-point Likert scale was created through a brief bibliographic search and clinical practice on the main critical points in adherence to KDT. The construct evaluation was performed using the Delphi technique and agreement through the content validation coefficient. The reproducibility analysis was performed using the Kappa coefficient after applying the instrument twice in a sub-sample with a 15-day interval. The internal consistency of the questionnaire was assessed using the Cronbach coefficient. Exploratory and confirmatory factor analyses were performed for a more robust statistical verification of the proposed model. **Results:** The KDT adherence questionnaire was developed and achieved excellent consensus with good reproducibility ($\kappa=0.6087$) and substantial consistency (Cronbach's $\alpha=0.6483$). The factor analysis resulted in two factors: efficacy and adherence, as considered by the authors. **Discussion:** This study enabled the creation of an instrument, the Keto-check, to indirectly measure adherence to KDT, which is the first questionnaire validated in Brazilian territory. **Conclusion:** The KDT adherence questionnaire was created and validated for use in the national territory. Clinical application studies of this instrument should be carried out to enable strategies to improve the approach and consequent improvement in ketogenic therapeutic efficacy.

Key-words: Ketogenic diet. Epilepsy. Drug-resistant epilepsy. Surveys and questionnaires. Treatment adherence and compliance. Delphi technique.

1. INTRODUÇÃO

1.1. História do tratamento dietético para epilepsia

Crises epilépticas podem ser assustadoras para os observadores e podem afetar a qualidade de vida das pessoas com epilepsia. Por muitos milênios, sua etiologia foi considerada como misteriosa. A epilepsia, denominada “A Doença Sagrada” e “The Falling Sickness”, foi atribuída a muitas causas, incluindo possessão demoníaca (1).

Os tratamentos historicamente descritos eram empíricos, incluindo magia, ingestão ou abstinência de certos alimentos, oração e jejum. Devido às crenças de possessão demoníaca era indicado a remoção de vários órgãos e até mesmo a sentença de morte (1).

No início da década de 1920, um médico osteopata chamado Hugh Conklin associou a epilepsia à “intoxicação do cérebro por substâncias provenientes do intestino”, e concebeu uma “cura” pelo jejum. O paciente deveria receber apenas água por até 20 dias com a finalidade de um repouso intestinal, chamado “o tratamento de água”. Posteriormente, verificou-se que uma dieta com restrição calórica, rica em gorduras, com proteína suficiente e carboidratos limitados poderiam imitar as mudanças bioquímicas relacionadas ao jejum, preservando seus efeitos benéficos sobre as crises epilépticas. Infelizmente, não podemos e não conseguimos viver em jejum. Em 1921, Dr. Russell Wilder, na Clínica Mayo, foi o primeiro a publicar que o efeito benéfico do jejum para as crises epilépticas poderia ser obtido por outros meios e cunhou o termo “dieta cetogênica”. Esta poderia ser mantida por um período prolongado de tempo. Em 1924, Dr. Peterman, também na Clínica Mayo, tornou efetivo o cálculo da DC, exatamente da mesma forma que calculamos a dieta cetogênica clássica (DCC) atualmente: 1g da proteína por quilo de peso nas crianças, 10 a 15 gramas de carboidratos por dia e o restante das calorias em forma de gordura. Com a descoberta da fenitoína em 1938, e os avanços da indústria farmacêutica, a dieta cetogênica entrou em desuso. Afinal, medicação seria muito mais fácil de prescrever e aderir ao tratamento se comparada à terapia cetogênica (1).

Em 1993, Charlie Abrahams, de 11 meses de idade, desenvolveu uma epilepsia de difícil controle. Como último recurso, enquanto Charlie ainda apresentava múltiplas convulsões diárias apesar de uma terapia farmacológica intensa, seus pais recorreram à terapia cetogênica. A terapia teve ótimos resultados, Charlie ficou livre de crises epiléticas e medicamentos em apenas um mês. Ele realizou o tratamento com dieta cetogênica por cinco anos, sendo descontinuada posteriormente com resolução de crises. O interesse científico e médico pela terapia cetogênica ressurgiu então, com a criação da Fundação Charlie, criada para divulgação desta terapia (2).

Atualmente, vários centros de referência ao tratamento existem em todo o mundo e comprovam que a terapia cetogênica é ainda mais eficaz no manejo de crianças com crises de difícil controle do que os medicamentos antiepiléticos atualmente disponíveis, inclusive em países com culturas e hábitos alimentares distintos (1).

1.2. Terapia da dieta cetogênica

De acordo com última revisão sistemática publicada pela Cochrane, atualmente a terapia da dieta cetogênica (TDC) é considerada uma opção terapêutica com baixa evidência científica devido ao número limitado de estudos, o pequeno tamanho das amostras e a limitação de estudos em adultos. No entanto, para pessoas que têm epilepsia clinicamente intratável ou pessoas que não possuem indicação para intervenção cirúrgica, a TDC continua sendo uma opção válida (3,4).

Dentro do espectro de dietas com baixo teor de carboidratos, o termo dieta cetogênica é usado amplamente na literatura científica, no entanto, sem uniformidade. A revisão narrativa de Sukkar e Muscaritoli (5), propõe uma classificação para os diferentes tipos de terapias hipoglicemiantes e/ou cetogênicas:

1) Dietas normoproteicas de baixo valor calórico (*low calorie diet* - LCD) e dietas cetogênicas de baixo valor calórico (*low calorie ketogenic diet*- LCKD) (5);

2) Dietas de muito baixo valor calórico, normoproteicas e hiperlipídicas (*very low calorie ketogenic diet* - VLCKD): menos de 800 calorias por dia; menos de 30 gramas de carboidratos, proteínas 1,2 – 1,5g/kg/dia, podendo produzir cetose, semelhante ao jejum (5);

3) Dietas normoproteicas, de baixíssimo valor calórico, hipolipídico (jejum modificado poupador de proteína) (5);

4) Dietas normo ou hiperproteicas, normocalóricas e com baixo teor de carboidratos (dietas cetogênicas normocalóricas): tradicionalmente utilizadas para tratamento de epilepsia farmacorresistente, recentemente tiveram outras indicações para doenças neurodegenerativas, distúrbios neurocognitivos, traumatismos encefálicos e para tumores cerebrais. Existem diferentes abordagens, como a dieta cetogênica clássica (DCC), a dieta modificada com triglicerídeos de cadeia média (DTCM), a dieta de baixo índice glicêmico (DBIG), a dieta modificada de Atkins (DMA) (5);

5) Dietas hiperproteicas, com baixo teor calórico, baixo teor de carboidratos e hiperlipídicas (por exemplo, Atkins, Scarsdale, Planck, Paleo): dieta popular devido à perda de peso a curto prazo, mas não são atualmente sugeridas pelos profissionais de saúde. Elas podem apresentar efeitos negativos no metabolismo e na microbiota intestinal e certamente não podem ser propostas como um modelo alimentar de estilo de vida saudável (5).

Além destes modelos dietéticos também existem publicações com administração exógena de cetonas com finalidade de atingir um estado de cetose sem a manipulação dietética (6). As substâncias como a triheptanoína, 2-desoxiglicose, decanoato, sais de cetona e ésteres podem, eventualmente, trazer benefícios se suplementadas à TDC (7,8).

A TDC é um tratamento preconizado para epilepsia há mais de cem anos, desde 1921. Embora atualmente melhor divulgada e implementada, ainda é pouco conhecida pela população em geral, inclusive pelos médicos que ainda a consideram uma dieta de difícil adesão e pouco palatável, apesar do aumento dramático em artigos científicos sobre TDC, conforme reportado anteriormente, ocorrido no início dos anos 90 (3,9).

Dentro da perspectiva prescritiva com finalidade terapêutica para epilepsia refratária à fármacos temos embasamento científico para 4 tipos principais de TDC: a dieta cetogênica clássica (DCC), a dieta modificada de Atkins (DMA), a dieta com triglicérides de cadeia média (DTCM) e a dieta de baixo índice glicêmico (DBIG).

A DCC poderá ser utilizada em qualquer faixa etária, desde o período neonatal até a idade adulta, porém é utilizada principalmente em crianças lactentes e pré-escolares. Dentre as patologias que poderá ser utilizada as encefalopatias epiléticas configuram a principal etiologia. É a dieta com maior teor de gordura, que corresponde a cerca de 90% do valor calórico total da dieta. É composta principalmente por triglicerídeos de cadeia longa (TCL), baixo teor de carboidrato e teor adequado de proteínas, sendo o mínimo de 1g/kg/dia. É estritamente individualizada, minimamente calculada, baseada nas necessidades energéticas de cada indivíduo. Todos os alimentos são pesados pois esta dieta é minuciosamente calculada pelo nutricionista para atingir determinadas proporções de macronutrientes. A quantidade de gordura deve seguir uma proporção com a quantidade de carboidrato + proteína. As proporções mais utilizadas são 3:1, ou seja, 3 gramas de gordura para 1 grama de carboidrato somado a proteína e 4:1, isto é, 4 gramas de gordura para 1 grama de carboidrato e proteína. A proporção é modificada de acordo com a resposta clínica e a cetose do indivíduo. A DCC é a que promove os mais altos níveis de cetose e possui maior quantidade de estudos com efetividade na epilepsia refratária. Há sempre a necessidade de suplementação de vitaminas e minerais quando não utilizada a fórmula industrializada (3).

Outros tipos de TDC podem permitir maior flexibilidade de consumo alimentar. Na DMA, muito utilizada para pacientes adolescentes, existe a orientação nutricional de computar todos os carboidratos consumidos, limitando a uma quantidade de 10 a 15 gramas distribuídos ao longo do dia, e consumir gordura em todas as refeições. Nesta abordagem terapêutica é possível ter uma eficácia semelhante, porém com maior facilidade de adesão (3,10).

Na DTCM é permitido um maior teor de carboidratos, visto que os triglicerídeos de cadeia média (TCM) estimula maior formação de corpos cetônicos. A razão dos TCM serem mais cetogênicos pode ser explicada pelo fato de ser transportado diretamente ao fígado pelo sistema porta e sem necessidade de carnitina para entrada na mitocôndria (9).

A DBIG baseia-se na convicção que a manutenção de níveis estáveis de glicose teria uma ação no controle das crises epiléticas. Nesta abordagem terapêutica é possível consumir aproximadamente 40–60 g/dia de carboidratos, favorecendo carboidratos com baixo índice glicêmico (índice glicêmico <50). Alguns

estudos sugerem que a DBIG pode ser eficaz em crianças com epilepsia refratária, porém as publicações nesta abordagem ainda são limitadas (9).

1.3. Mecanismos de ação, eficácia e protocolos

A TDC é baseada no consumo de gorduras em grande proporção, controle de proteínas e restrição de carboidratos. Com isso o organismo passa a utilizar a gordura como substrato energético em detrimento à glicose (7,11).

O mecanismo de ação da TDC para controle das crises epiléticas ainda não foi totalmente elucidado. Os lipídios são metabolizados no fígado, formando ácidos graxos e são oxidados nas mitocôndrias dos hepatócitos gerando um excesso de acetil-Coenzima A (acetil-CoA). Se houvesse presença de carboidratos na dieta, o acetil-CoA entraria no ciclo de Krebs junto com o oxalacetato. Como o oxalacetato está reduzido devido baixa concentração de glicose na dieta, o acetil-CoA passa a gerar os corpos cetônicos: acetoacetato, acetona e beta-hidroxibutirato (BHB), processo denominado cetogênese. Os corpos cetônicos atravessam a barreira hematoencefálica e tornam-se substrato energético ao cérebro. Os efeitos dos corpos cetônicos envolvem diversos mecanismos considerados no controle das crises epiléticas: (4,7,9,11,12).

- Mudança na composição da membrana celular: pode estar associada à ativação de receptores de proliferação de peroxissomos (PPARs), sugerindo um efeito anti-inflamatório e consequente controle de crises;
- Modulação de neurotransmissores: principal via estudada nos efeitos da TDC. Corpos cetônicos, através das suas alterações metabólicas, alteram as concentrações de neurotransmissores inibitórios, mais especificadamente ácido gama-aminobutírico (GABA) ou neurotransmissores excitatórios: glutamato. Os mecanismos moleculares envolvidos nestes processos ainda precisam ser melhor elucidados (7,9,11,12);
- Mudança do potencial de membrana e alteração nos canais de íons: a alta concentração de GABA parece estimular os receptores de cloro, com aumento do influxo de íons e indução da hiperpolarização neuronal, que por sua vez altera canais de cálcio, sódio e estabiliza o potencial de ação, gerando controle de crises epiléticas (7,9,11,12);

- Modulação de aminas biogênicas: mecanismo investigado em modelos animais, o aumento induzido de norepinefrina e adenosina induzido pela TDC, associado à redução de glicemia, podem estar relacionados ao controle de excitação neuronal (7,9,11,12);
- Efeito neuroprotetor associado a biogênese mitocondrial, controle de apoptose, controle das espécies reativas de oxigênio (ROS), fatores de transcrição e outras proteínas (7,9,11,12);
- Outros mecanismos ainda estão sendo estudados, como a alteração da microbiota intestinal e sua influência no eixo intestino-cérebro (7,9,11,12).

A TDC tem 40-50% de chance de reduzir em pelo menos 50% das crises epiléticas (3). Está indicada para pacientes desde a infância até a fase adulta com epilepsia de difícil controle, frequentemente com crises diárias ou semanais, que tenham falhado ao tratamento com dois ou três fármacos antiepiléticos, corretamente indicados, tolerados, utilizados em doses adequadas em monoterapia ou politerapia (3,13). A TDC é considerada como primeira linha de tratamento, independentemente da quantidade de crises epiléticas na síndrome da deficiência do transportador de glicose tipo 1 (GLUT-1) e na deficiência complexo piruvato-desidrogenase (3).

O protocolo de atendimento na terapia cetogênica deve ser muito bem estruturado através da atuação de uma equipe multidisciplinar. Médico neurologista e nutricionista realizam uma reunião com todos candidatos à terapia cetogênica, onde são esclarecidos todo o processo de introdução da TDC, itens necessários, possíveis efeitos colaterais e eficácia. Caso a família do paciente esteja de acordo, inicia-se a TDC, preferencialmente de maneira ambulatorial, com o tipo de dieta que mais se enquadra ao perfil do paciente segundo o diagnóstico, via de alimentação, idade e possibilidades financeiras (9).

Neste protocolo, a abordagem do nutricionista especializado orienta o uso correto de balança para pesar ingredientes da dieta, o modo de preparo das refeições e opções para substituições. Mesmo assim, na prática clínica, os pacientes cometem erros e trazem diversos questionamentos nos retornos, mostrando uma incapacidade de compreender a TDC somente com explicações teóricas (9).

A TDC é composta por alimentos ricos em gordura, como creme de leite, toucinho, maionese e óleos em geral; proteicos, como carnes, ovos, queijos e, uma pequena quantidade de alimentos que contém carboidratos, como frutas, legumes e verduras. Normalmente são divididos em quatro refeições diárias, podendo variar de três a cinco refeições ao dia, para adaptações aos hábitos familiares. Crianças menores de um ano de idade com uso de fórmula industrializada devem receber seis refeições ao dia. Os alimentos são pesados em balança digital. A dieta é calculada individualmente de acordo com o peso corporal, idade e estado nutricional de cada criança. A consistência deverá ser modificada de acordo com a capacidade oromotora de cada criança ou uso de estomias (9).

1.4. Adesão

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como adesão o grau de correspondência e concordância do paciente com as recomendações dos profissionais da saúde em relação à medicação, seguimento da dieta ou modificação dos hábitos de vida (14,15). O conceito de 'adesão' reconhece o direito do paciente de escolher se quer ou não seguir aconselhamento e implica a participação ativa do paciente no regime de tratamento (16).

Na literatura científica, o termo adesão (no inglês: *adherence*) ainda é utilizado de forma intercambiável com termos como *compliance*, concordância e manutenção, enquanto o oposto de adesão é descrito como descumprimento (*noncompliance*) ou não adesão (*nonadherence*). Na área da saúde, a adesão é vista como a capacidade de manter o autocuidado, comportamentos como tomar os medicamentos prescritos, não faltar às consultas médicas e seguir às recomendações de comportamentos saudáveis (17).

Fawcett (18) afirma que a adesão tem um significado menos paternalista do que *compliance*, pois adesão poderia ser considerada como "obediência do paciente às recomendações com tratamentos prescritos" (Faller, 1993, como citado por Fawcett, 2020, p. 358). Concordância é outro termo utilizado no mesmo contexto, considerado por Snowden et al. (conforme citado em Fawcett, 2020, p. 359) "o processo de uma comunicação esclarecida entre a pessoa e o profissional de saúde

que leva a um tratamento acordado e avaliação contínua realizado de maneira ideal” (conforme citado em Fawcett, 2020, p. 359).

Quando o termo dieta é combinado com adesão, apresenta uma relação de compromisso com recomendações dietéticas saudáveis que são mutuamente planejadas pelo profissional de saúde e o paciente para promover a saúde e prevenir complicações relacionadas à doença (17).

A falha na adesão ao tratamento pode ser não intencional, como por exemplo, por esquecimento ou recursos limitados, ou pode ser intencional, onde os indivíduos decidem não seguir o plano de tratamento estabelecido. A adesão dos cuidadores pode ser o resultado da contraposição de fatores favoráveis como as crenças que a TDC pode trazer resultados positivos à fatores desfavoráveis à adesão como preocupação em relação aos efeitos adversos da TDC. E isto pode ocorrer em efeito cíclico: crenças positivas levam a maior adesão e conseqüentemente melhores resultados ao tratamento. Além disso, podem estar relacionados a fatores ligados ao sistema de cuidado multiprofissional, como os esclarecimentos de todas as fases e dedicação necessários para o tratamento com a TDC (19).

No que diz respeito à terapêutica de doenças crônicas, incluindo medicação e mudanças no estilo de vida, as taxas de não adesão são estimadas entre 50% e 80%. Assim, a falha da adesão pode ser uma séria ameaça à saúde e bem-estar dos pacientes. A adesão é particularmente importante no contexto de doenças crônicas que requerem terapia a longo prazo e uma série de tratamentos permanentes, como alteração da dieta (16).

Conforme citado no artigo de revisão de Sousa e col. (2019) com doença renal crônica, o sucesso no tratamento depende da capacidade de adequação da rotina familiar às terapias propostas pela equipe multidisciplinar. Fatores como restrição alimentar, protocolos de múltiplas medicações, elevada demanda de consultas com profissionais da área da saúde, conduz a importantes adaptações da rotina familiar no que diz respeito à vida social e atividades profissionais para adequar à terapêutica proposta. Devido a estas dificuldades, as taxas de falhas de adesão podem chegar até 98,6% nestes pacientes renais conforme indicado neste estudo (20). A adesão para tratamento na TDC é difícil. Uma meta-análise com 11 estudos de TDC indicou uma adesão combinada dos pacientes em 45%. A falha da adesão é

atribuída aos efeitos adversos da dieta, fatores psicossociais ou a própria restrição alimentar causada pela dieta (13).

As reclamações de dieta monótona e de baixa aceitação pelo paciente são recorrentes. É necessário desenvolver estratégias para aumentar a palatabilidade das refeições, diversificar os alimentos oferecidos aos pacientes e melhorar a compreensão dos responsáveis sobre o modo de manipulação dos alimentos.

Preparar refeições diárias palatáveis com esta grande quantidade de gordura é um desafio. A adesão à dieta pode ser difícil, mas está diretamente relacionada ao seu sucesso. Além disso, o ensino e suporte do nutricionista ao paciente, orientando alimentos cetogênicos que se assemelhem em gosto, cheiro e sabor aos alimentos habituais e ensinando técnicas de preparo com alimentos ricos em gordura pode ajudar na adesão.

Várias estratégias podem ser realizadas para melhora da adesão à TDC. A criação de uma cozinha cetogênica, onde são elaboradas receitas palatáveis com os itens alimentares permitidos e onde poderão ser realizadas oficinas culinárias para auxiliar neste processo de compreensão e adesão ao tratamento com TDC já foi estabelecido com muito sucesso em outros países (21).

1.5. Métodos de aferição da adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento pode ser aferida de maneira direta, por exemplo com biomarcadores ou, indireta através da contagem de medicações, avaliação do prontuário médico e adesão autorreportada (20).

Embora pouco utilizadas, avaliações diretas da adesão às dietas, ou seja, biomarcadores, também podem ser realizadas. Como exemplo, a excreção urinária de sódio de 24 horas para avaliar adesão a uma dieta com baixo teor de sódio. No entanto, não existe um biomarcador padrão-ouro para a determinação precisa da ingestão alimentar (16).

No que diz respeito à avaliação direta da adesão à TDC, a aferição ocorre através do monitoramento do nível de cetose no sangue ou urina (15). Este seguimento de aferição de cetonemia ou cetonúria é especialmente importante no início da terapia cetogênica para verificar se o organismo está produzindo cetose

esperada. Nem sempre existe correlação entre os corpos cetônicos medidos na urina e no sangue, pois estes métodos aferem substâncias diferentes por métodos diferentes (9,22).

A aferição da cetonemia, ou seja, presença de corpos cetônicos no sangue, ou mais especificamente, a concentração sérica de beta-hidroxibutirato (BHB), como monitoramento clínico da adesão à TDC é relatada desde a descoberta da relação da TDC como estratégia para redução de crises epiléticas, pelo pesquisador Wilder em 1921, conforme descrito por Williams e Tuross (2020) (23). No entanto, tornou-se acessível à população para monitoramento somente nas últimas décadas (23,24). No sangue a cetose capilar deve estar entre 3 a 6 mmol/l e é aconselhada a aferição duas vezes ao dia, segundo protocolos nacionais. Como aspectos negativos tem o desconforto para crianças e cuidadores de ser um teste invasivo e alto custo das fitas e aparelho (9).

A cetose também pode ser avaliada na urina, a cetonúria, considerado um método mais barato e menos invasivo. A aferição de cetonúria ocorre através da imersão de fitas reagentes de nitroprussiato na urina (22) que alteram a coloração através da presença da substância acetoacetato, um dos principais corpos cetônicos. Este método é utilizado há mais de 50 anos, principalmente para verificação de cetoacidose em pessoas com diabetes. Na aferição de cetose na urina o objetivo é atingir valores superiores a 150 mg/dl, com a indicação de coloração roxa na fita, e é aconselhável realizar a medida quatro vezes ao dia, sempre antes das refeições. No entanto esta medida não é perfeita e possui várias limitações, desde o método de coleta de urina, em especial em indivíduos inconscientes ou crianças, devido à dificuldade de obter urina do paciente, muitas vezes absorvida nas fraldas, até a questão de baixa especificidade – onde apresenta vários falsos negativos devido balanço hídrico e diluição dos corpos cetônicos na urina, sendo, portanto, considerada de menor acurácia quando comparada ao teste capilar (9,24).

No que diz respeito aos métodos de aferição da adesão às intervenções dietéticas de maneira indireta, a literatura é ainda limitada. Landry e col (2021) relata que a adesão, definida pelos autores como até que ponto os pacientes atendem às metas e seguem os padrões recomendados da dieta, é um fator importante a ser considerado ao interpretar ensaios clínicos randomizados (ECRs), embora esta seja

frequentemente relatada de forma inadequada. As avaliações de adesão são diferentes nos estudos e tendem a focar em métricas, como participação em sessões de aconselhamento dietético, ao invés de demonstrar a fidelidade real à composição alimentar e nutricional proposta pela dieta do estudo (25).

Desroches e col. (2016) indicam que a aferição indireta da adesão ao aconselhamento dietético prescrito deve ocorrer em duas fases: 1) avaliação do consumo alimentar do paciente por meio de métodos auto relatados (por exemplo, recordatório de 24 horas, registros alimentares, questionários de frequência, histórico alimentar); e 2) comparação da dieta realizada ao plano dietético recomendado (por exemplo, diferença entre as metas de macronutrientes e sua ingestão autorrelatada) (16).

No tratamento com a TDC, cada estudo propõe uma maneira diferente de aferição indireta de adesão ao tratamento. Alguns autores através do relato dos pacientes (26), outros através de registros dos alimentos que compõem as refeições pesadas (27), ou através de relatos de pacientes sobre as motivações para começar a dieta (28), ou ainda com relato de expectativas e fatores que influenciam a duração da dieta (29). Também existe a possibilidade de criação de instrumentos como um instrumento criado no Reino Unido baseado nas necessidades e preocupações dos pacientes (19), ou um instrumento americano criado para verificar adesão à TDC comparada à dieta mediterrânea, sendo ambas fornecidas pelos pesquisadores durante o estudo (25).

Existem escassos relatos na literatura de questionários validados para verificação de adesão da TDC. Um longo questionário elaborado por McNamara e col. (2013) relata fatores psicossociais que afetam a adesão à TDC (30).

1.6 Validação de instrumentos

Os inquéritos por entrevistas de saúde fornecem informações úteis e podem guiar políticas públicas de saúde. São baseados em fatos referidos (por exemplo, respondendo a uma pergunta "você já foi informado por um médico que você tem diabetes?") ou autopercepção (respondendo a uma pergunta como "como está sua saúde em geral?"). Se o instrumento proposto for novo, recomenda-se uma descrição detalhada de como foi concebido (31).

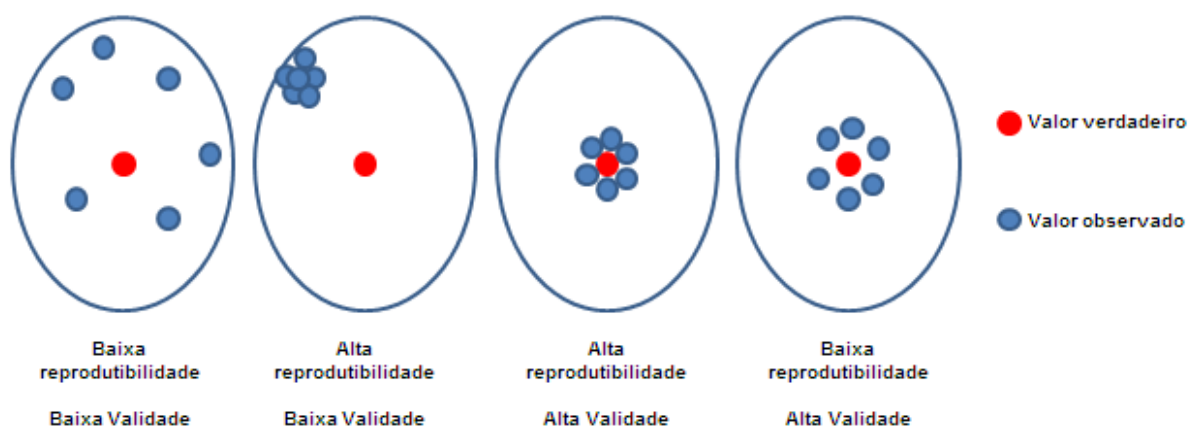
Após a criação do questionário é recomendado ter uma revisão crítica, que pode ser realizada de diversas maneiras, uma delas seria o painel de especialistas. Posteriormente avalia-se a confiabilidade que o questionário refere-se à consistência do instrumento, ou seja, quão bem a questão produz a mesma resposta do mesmo respondente quando repetida pelo mesmo ou diferente entrevistador (31).

No entanto, o questionário é considerado válido quando mede o resultado correto, ou seja, a resposta à pergunta fornece informações precisas sobre o comportamento, fenômenos ou conceitos de saúde estudados (31).

É importante ressaltar a diferença entre validade interna e externa. A validade interna refere-se a até que ponto uma questão, escala ou instrumento mede o conceito, atributo ou propriedade relevante. Por outro lado, a validade externa refere-se à extensão que os resultados da pesquisa podem ser generalizados para toda a população. A validade externa geralmente está relacionada aos métodos de pesquisa enquanto a validade interna depende da questão/instrumento (31).

A confiabilidade e a validade do instrumento devem ser avaliadas. Se a validade não puder ser realizada contra um “padrão ouro”, deve ser feito pelo menos contra uma outra fonte de dados (31). Validade ou acurácia refere-se ao grau em que o teste ou uma estimativa baseada em um teste é capaz de determinar o verdadeiro valor do que está sendo medido. enquanto que a reprodutibilidade e repetibilidade é a consistência de resultados quando o exame se repete, conforme pode ser observado na Figura 1 (32). Na Figura 1 observamos no primeiro círculo baixa reprodutibilidade com pontos dos valores observados (azuis) dispersos e baixa validade por estarem longe do valor verdadeiro (vermelho). No segundo círculo verificamos alta reprodutibilidade, devido à precisão de repetições de medidas, mas baixa validade, pois se encontram distantes do valor verdadeiro. No terceiro círculo verificamos o modelo ideal: alta reprodutibilidade, pois todos os pontos possuem valores próximos e alta validade, pois estão próximos ao valor verdadeiro. No último círculo presente na Figura 1 observamos um modelo com baixa reprodutibilidade, pois os valores estão distantes entre si e alta validade, pois estão sempre próximos ao valor verdadeiro.

Figura 1 - Visualização gráfica dos conceitos de reprodutibilidade e validade de dados



Fonte: elaborado pelos autores, baseado em de Andrade, 1997 (32).

Apesar deste conceito estar bem estruturado e aceito na literatura, uma nova proposta para conceito de validade de um instrumento é citada em 2014 pela *American Educational Research Association* (Associação Americana Educacional de Pesquisa). Neste novo conceito a validade não é dicotômica, como válido e não válido, mas refere-se ao grau em que evidências e teorias apoiam as pontuações do teste no uso proposto pelo instrumento. A validação torna-se um processo de acúmulo de evidências para uma base científica de suporte ao score do teste (33).

Anteriormente o modelo de análise de validade de um instrumento era baseada em modelo tripartite, composto de validade de conteúdo (o teste engloba o conteúdo de interesse), validade de constructo (a estrutura do construto está sendo respeitada empiricamente) e validade de critério (os scores do teste se associam de maneira adequada com as variáveis externas) (34).

Atualmente, segundo o manual mais recentemente e amplamente aceito para testes psicométricos, a verificação da validade de um instrumento engloba várias fases, sempre avaliando o construto (33):

1. Validade de conteúdo: quando existe a criação de um novo instrumento ele deve ser avaliado por juízes especialistas externos;
2. Validade baseada na estrutura interna: fidedignidade e análise fatorial (antigamente chamada de validade de construto)
3. Validade baseada na relação com medidas externas;
4. Validade baseada no padrão de resposta dos itens;

5. Validade consequencial: a validade ética é avaliada em alguns instrumentos de psicologia, se o instrumento traz benefícios na sua utilização.

Sendo assim, a hipótese do presente estudo é que a criação do questionário denominado Keto-check possibilitará a verificação da adesão à terapia dietética cetogênica de maneira válida e reproduzível em âmbito nacional.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Criar e validar um questionário de avaliação da adesão à terapia de dieta cetogênica.

2.2 Objetivos específicos

- Verificar a validade de conteúdo do instrumento proposto;
- Verificar a validade da estrutura interna do questionário.

3. MÉTODOS

Trata-se de um protocolo dentro de um ensaio clínico registrado na plataforma Clinical Trials sob o número NCT05112107.

O protocolo de estudo foi apresentado no comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 19812919.2.0000.0068 e aprovado sob o número do Parecer: 3.735.637 (anexo 1).

O processo de validação do questionário seguiu as seguintes etapas:

1. Criação do questionário
2. Validação de conteúdo através da técnica Delphi
3. Validação da estrutura interna do questionário:
 - a. Análise de reprodutibilidade
 - b. Avaliação de fidedignidade (confrontado com padrão ouro)
 - c. Análise de consistência interna (análise fatorial)

3.1. Criação do questionário de adesão a TDC

Para criação de um inquérito de adesão à TDC um breve levantamento bibliográfico foi realizado, com a busca na base de dados *Pubmed* utilizando os termos “questionário” ou “adesão” ou “adesão ao tratamento” ou “questionário qualidade de vida” e “epilepsia” ou “dieta cetogênica”. Assim, foram encontrados alguns artigos para ter base teórica de construto dos parâmetros que impactam a adesão à TDC.

Além disso, os criadores do questionário possuem grande experiência clínica na vivência do centro de referência de TDC, o Instituto da Criança e Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr - HCFMUSP). O questionário foi criado por um nutricionista e um médico neurologista infantil.

3.2. Validação de conteúdo através da técnica Delphi

Para verificação do conteúdo idealizado para este instrumento, o questionário foi submetido à técnica Delphi, também denominada nos descritores em ciências da saúde (DeCS) como “Técnica Delfos”.

A técnica Delphi baseia-se na coleta de dados sistematizada e julgamento do instrumento criado por um painel de especialistas em determinado tema, que são os considerados juízes ou peritos. Através deste método a avaliação é feita de forma articulada em fases ou ciclos de maneira coletiva na análise de dados quantitativos ou qualitativos (35).

Os especialistas devem ser escolhidos de acordo com a experiência e competência na temática. Também é importante considerar o idioma e cultura dos juízes, para evitar interpretações equivocadas devido às diferenças na percepção social. Toda a avaliação transcorre de maneira digital, o que traz dois benefícios principais: a dinâmica de avaliação torna-se mais veloz, visto que cada um realiza individualmente de acordo com a disponibilidade pessoal e a identidade dos juízes é preservada (35).

Não existe um consenso no que diz respeito ao número de juízes necessários para avaliação de um determinado instrumento. Quanto maior o número de juízes maior a dificuldade de análise e obtenção de consenso, mas não necessariamente melhor a qualidade de resultado obtido (35).

Foram estabelecidos pelos pesquisadores os seguintes critérios para inclusão como juízes do instrumento: (1) ser nutricionista ou médico neurologista, (2) ter o título de pós-graduação, mestre ou doutor na área clínica, e (3) ter experiência na área de atendimento clínico ou pesquisa em TDC.

Foi criado e enviado por e-mail um formulário, a ser respondido de maneira eletrônica (*Google Forms*), com a avaliação do conteúdo de cada questão do instrumento criado quanto à pertinência e facilidade de entendimento (clareza). As respostas foram apresentadas em uma escala *Likert* com pontuação de 1 a 3, onde 1 = não (não há clareza ou não há pertinência), 2 = talvez e 3 = sim. Ao final de cada pergunta havia um campo de sugestões, para que os juízes pudessem dar feedback das questões, bem como enriquecer o conteúdo com aspectos oportunos.

Para a validação de conteúdo, foram calculadas: a taxa de concordância (percentual de respostas semelhantes) e o Índice de Validade de Conteúdo (CVI = $\{[(\text{soma da pontuação} \div \text{número de juizes}) \div \text{valor máximo de cada pergunta}] - (1 \div \text{número de juizes})\}$). Foram realizadas quantas rodadas da técnica Delphi necessárias, até atingir uma concordância de 90% (CVI \geq 0.9), semelhante a outros estudos de validação que utilizam a mesma técnica (36).

3.3 Validação da estrutura interna do questionário

3.3.1. Reprodutibilidade

Após a validação do conteúdo, o questionário passou por uma avaliação de reprodutibilidade obtida através da aplicação do instrumento com uma amostra de pacientes que realizam TDC no ICr - HCFMUSP. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes com idade entre 0 a 19 anos;
- Alimentação predominantemente por via oral;
- Dieta cetogênica clássica sendo realizada por no mínimo 3 meses.

Foram excluídos do estudo os pacientes em uso de gastrostomia exclusiva e em terapia com outros tipos TDC, como DAM, por exemplo, devido às alterações nas taxas de adesão reportadas na literatura, sendo assim não seria possível a uniformidade de dados. A literatura científica atual relata que a adesão pode ser influenciada pela via de administração da dieta ou tipo de TDC escolhida, sendo que o uso de gastrostomia ou dietas como DAM favorecem uma maior adesão comparada à DCC (37).

Todos os pacientes convidados a participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – anexo 2). Para caracterização da amostra, algumas variáveis socioeconômicas e aspectos clínicos foram coletados através de entrevista com cuidadores ou levantamento de dados de prontuário ou dados autopreenchidos via formulários eletrônicos (anexo 3): nível de escolaridade do cuidador, idade de cuidador, estado civil do cuidador, gênero do paciente, idade, critério de classificação econômica Brasil 2019, diagnóstico clínico.

Para aplicação do instrumento na fase de reprodutibilidade, duas nutricionistas não envolvidas com a elaboração do questionário realizaram chamadas telefônicas aos responsáveis dos pacientes.

As nutricionistas entrevistaram os cuidadores e reproduziram a aplicação do questionário com um intervalo de quinze dias. A aplicação do segundo questionário foi realizada com nutricionista diferente da primeira aplicação e sem conhecimento do resultado da prévia entrevista, para minimizar o viés do entrevistador na coleta de dados. O intervalo escolhido de quinze dias foi considerado suficiente para redução do viés memória no entrevistado, sem ter tempo suficiente para alteração do desfecho estudado.

Para análise estatística, o teste de reprodutibilidade foi realizado através da análise do coeficiente de kappa, sendo considerados valores maiores que 0.75 como excelente concordância, valores abaixo de 0.4 baixa concordância e valores intermediários (kappa entre 0.4 a 0.75) como concordância satisfatória.

3.3.2. Análise de fidedignidade

Como não existe a presença de um padrão-ouro para aferição de adesão à TDC, dois profissionais que são responsáveis pela orientação e acompanhamento da TDC nestes pacientes (nutricionista e médico neurologista) completaram o mesmo questionário de adesão de acordo com suas próprias percepções sobre a adesão dos pacientes. Estes profissionais são os mesmos que criaram o instrumento, portanto possuem grande compreensão da ferramenta.

Comparação dos valores obtidos pelo questionário respondido pelo paciente ou cuidador (utilizada a amostra do teste de reprodutibilidade) e pelos profissionais foi realizada através dos testes estatísticos de Exato de Fisher (classificação final do questionário) e Correlação de Pearson (score final do questionário).

3.3.3. Análise de consistência interna

Para testar a confiabilidade do questionário foi realizada uma coleta de dados das respostas do Keto-check por pacientes de todo o Brasil. O recrutamento foi realizado através de redes sociais de cuidadores e os dados foram

autopreenchidos de forma eletrônica (*Google Forms*). Estes dados, somados aos coletados anteriormente (análise de reprodutibilidade), foram utilizados para análise de consistência interna.

Na literatura é muito comum a análise de consistência interna pelo coeficiente de Cronbach, com a seguinte classificação: valores acima de 0.8 quase perfeito, de 0.61 a 0.8 como confiabilidade substancial, de 0.41 a 0.6 moderada, de 0.21 a 0.4 como razoável e abaixo de 0.21 pequena consistência dos dados. No entanto, atualmente alguns artigos já apontam que o Coeficiente de Cronbach não é o método mais adequado para verificação de consistência interna. (39,40)

A análise fatorial (AF) é uma das principais ferramentas no desenvolvimento, na avaliação, no refinamento e no uso de testes psicométricos. Pode ser definida como um conjunto de técnicas estatísticas usadas para definir a estrutura subjacente em uma matriz de dados. Avalia como um determinado número de itens (observados pelo instrumento) pode ser agrupado em um menor número de variáveis latentes, chamadas fatores, e assim explicar as suas inter-relações. (41)

Todos os dados foram tabulados numa folha de cálculo *Excel* e depois transferidos para o software *Factor* (42) para AF exploratória paralela (42).

Os resultados descritivos univariados foram gerados por correlação polícorica (*polychoric correlation*), que é aconselhada quando as distribuições univariadas de artigos ordinais são assimétricas ou com excesso de curtose (*Kurtosis*). O método utilizado para lidar com os valores faltantes (*missing*) foi a imputação múltipla de hot-deck na AF exploratória (43). A adequação da matriz de correlação polícorica foi testada com o Teste de Esfericidade de Bartlett, quando resulta em um valor significativo indica que a matriz de correlação não é uma matriz idêntica e é adequada para a AF (44). *Kaiser-Meyer-Olkin* (KMO) também foi realizado, cujos valores acima de 0.6 são considerados adequados para AF (45).

A AF exploratória paralela baseia-se na comparação de uma matriz de dados recolhidos com uma matriz de dados gerados por acaso através de ferramentas de inteligência artificial. Foi estabelecido que seria gerada uma amostra de 500 matrizes de dados (amostras *bootstrap* com intervalos de confiança de 95%), o que estimou a matriz de variância. O procedimento para determinar o número de dimensões utilizadas é de acordo com a implementação óptima da análise paralela

(46). O método para a extração de fatores foi o quadrados robustos mínimos diagonalmente ponderados (RDWLS).

A avaliação da proximidade de unidimensionalidade foi verificada com 3 testes: A congruência unidimensional (*Unidimensional congruence: UniCo*), cujos valores esperados são superiores a 0.95, a variância comum explicada (*Explained Common Variance: ECV*) com valores esperados superiores a 0.85 e a média da carga absoluta residual do item (*Mean of Item Residual Absolute Loadings: MIREAL*) cujo valor inferior a 0.30 sugere que os dados podem ser tratados como essencialmente unidimensionais (47).

O software *Factor* fez a AF confirmatória com a mesma amostra imediatamente após a AF exploratória, verificando a robustez das estatísticas de ajuste.

O software realizou todos os índices com um intervalo de confiança de 95%:

- *Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA)*, cujos valores abaixo de 0,08 indicam um bom ajuste do modelo (48),

- O NCP (*non-centrality parameter: parâmetro de não centralidade*) é uma medida utilizada na análise estatística como poder do teste de hipóteses. É tipicamente utilizada no contexto de testes de significância da diferença entre dois grupos, tal como num teste t. Foi ajustado com 26 graus de liberdade, e o teste de ajuste aproximado considerou como a hipótese nula $RMSEA < 0.05$ (49).

- NNFI (*non-normed fit index*), também conhecido como Tucker-Lewis Index (TLI), é um índice de boa adaptação utilizado na modelação de equações estruturais (SEM). O NNFI é um índice de encaixe relativo que compara o encaixe de um modelo hipotético com um modelo de base. É calculado como a diferença entre os valores qui-quadrados do modelo de hipóteses e o modelo de base, divididos pelos graus de liberdade do modelo de hipóteses. Um valor NNFI de 1 indica um ajuste perfeito, enquanto valores mais próximos de 0 indicam um ajuste mais fraco (50).

- Índice de ajuste comparativo (*Comparative Fit Index: CFI*): valores acima de 0.95 indicam um bom ajuste do modelo (51).

- GFI (*goodness of fit index*), inicialmente proposto por Jöreskog e Sörbom (1981), geralmente, um valor igual a 0.90 ou superior é considerado indicativo de

bom ajuste, embora este limite possa variar dependendo do contexto específico de investigação (52).

Além disso foram elaborados os seguintes parâmetros no software Factor (42):

- Índice H generalizado (G-H): o índice H avalia o quão bem o conjunto de itens representa o fator comum. Este valor está entre 0 e 1 e valores superiores a 0.80 sugerem que a variável latente foi bem definida, ou seja, tende a ser estável entre estudos, enquanto uma variável com valores mais baixos tende a mudar entre estudos (47).

- A fidedignidade composta do alpha de Cronbach: A *Composite reliability* (fidedignidade composta) é uma medida de fidedignidade de consistência interna semelhante ao alfa do Cronbach, mas baseia-se no conceito de um modelo de variável latente. É calculada tomando a soma das variâncias dos indicadores observados e dividindo-a pela soma das variâncias dos indicadores observados mais as variâncias dos erros (53).

- Método McDonald's ômega ordinal: é utilizado quando os itens da escala são medidos numa escala ordinal ou categórica. Baseia-se no conceito de modelos de fatores hierárquicos e fornece uma estimativa da proporção da variância nas pontuações observadas que se deve a um fator geral subjacente. O ômega ordinal pode variar de 0 a 1, com valores mais elevados indicando uma maior consistência interna. Recomenda-se a sua utilização com escalas de tipo *Likert* e outros dados ordinais ou categóricos (54).

Além disso, ao final da AF realizada, os fatores encontrados foram sintetizados em uma ilustração gráfica criada pelos autores.

4. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados didaticamente na ordem de validação do questionário, ou seja, nas seguintes etapas:

1. Criação do questionário
2. Validação de conteúdo através da técnica Delphi
3. Validação da estrutura interna do questionário:
 - a. Análise de reprodutibilidade
 - b. Avaliação de fidedignidade
 - c. Análise de consistência interna (análise fatorial)

4.1 Validação do questionário de adesão à dieta cetogênica

O questionário foi criado por dois profissionais (nutricionista e neurologista infantil especialistas em TDC) com onze afirmativas relativas a fatores associados a excelente adesão ao tratamento: melhora na qualidade de vida, diminuição de crises, aferição de cetose, pesagem de alimentos consumidos, não realizar escapes da dieta, utilizar medicamentos sem carboidratos, comparecer sempre às consultas, ler rótulos de alimentos industrializados e consultar nutricionista se pode consumir, cozinhar em casa.

Apesar de não encontrar literatura que suporte diretamente a escolha destes itens relativos à adesão, a construção do instrumento baseou-se na experiência clínica e em artigos científicos relacionados à criação de questionários sobre a qualidade de vida em TDC, que possuem íntima relação com a adesão ao tratamento (55,56); (56,57).

O questionário tem finalidade de autopreenchimento, a ser realizado pelo próprio paciente (quando possui capacidade cognitiva para tal) ou pelo cuidador, onde o entrevistado deve apontar o seu grau de concordância com a afirmativa em uma escala *Likert* de 5 pontos: (1) Discordo totalmente, (2) Discordo parcialmente, (3) Não sei responder, (4) Concordo parcialmente, (5) Concordo totalmente.

Cada resposta posteriormente possui uma pontuação atribuída (indicada entre parênteses) e a soma de todas as respostas leva a um escore com valor mínimo 11 e máximo 55. Quanto maior o escore obtido, melhor será a adesão ao tratamento, sendo categorizada como: “adesão insuficiente” de 11 a 35 pontos; “boa adesão” de 36 a 45 pontos; e, “adesão excelente” de 45 a 55 pontos, para o questionário inicial com 11 sentenças. Este escore sofreu alteração após os ciclos da técnica Delphi passando a um valor mínimo 10 e máximo 50, categorizados como: “adesão insuficiente” de 10 a 35 pontos; “boa adesão” de 36 a 45 pontos; e, “adesão excelente” de 45 a 50 pontos.

4.2. Validação do conteúdo através ciclos da técnica Delphi.

A ferramenta foi analisada por um grupo de cinco especialistas que atuaram como juízes avaliando o instrumento. Na Tabela 1 podemos observar a caracterização dos juízes que participaram dos ciclos de Delphi, de acordo com sexo, local de atuação profissional, título de qualificação profissional, área do conhecimento e área de atuação.

Tabela 1 - Caracterização dos juízes que participaram da validação do conteúdo do instrumento - São Paulo - 2023

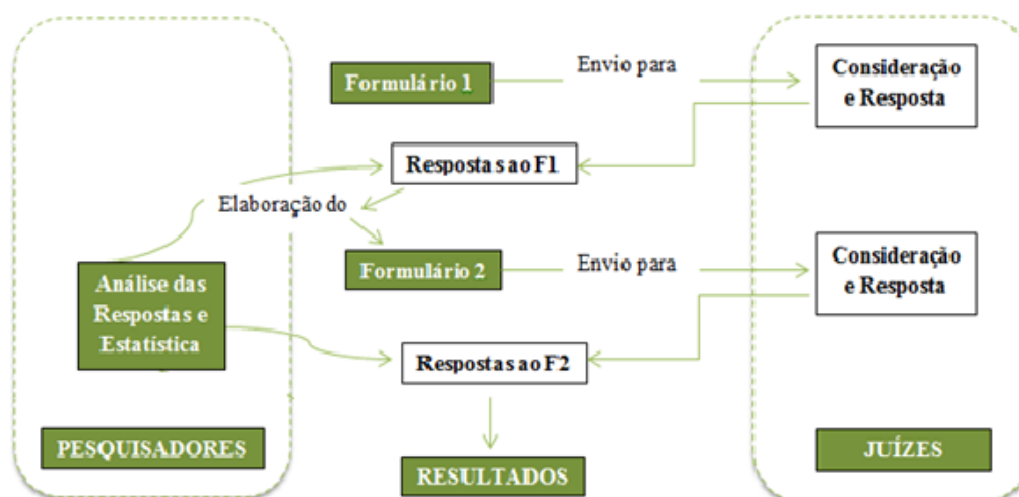
Características	nº	%
Sexo		
Feminino	5	100
Local de atuação profissional		
São Paulo	2	40
Recife	3	60
Título de qualificação profissional		
Doutorado	2	40
Mestrado	1	20
Especialização	2	40
Área do conhecimento		
Médico	1	20
Nutricionista	4	80
Área de atuação profissional		
Assistência	4	80
Ensino e pesquisa	1	20

Fonte: elaborado pelos autores

A validação do conteúdo da ferramenta passou por dois ciclos com os especialistas para que pudesse atingir o valor mínimo do CVI para todos os itens. As respostas obtidas foram organizadas em Planilha Eletrônica *Excel*, com as

informações numéricas e subjetivas preenchidas pelos juízes. No fluxograma ilustrado na Figura 2 se observam todas as fases de Delphi utilizadas neste estudo.

Figura 2 - Ilustração dos ciclos Delphi



Fonte: elaborado pelos autores. São Paulo, 2022.

No primeiro ciclo os cinco juízes responderam e fizeram sugestões. Todos os itens foram considerados pertinentes pelos juízes desde o primeiro ciclo Delphi, apesar de apresentar valores limítrofes na questão dez. Em relação à clareza, a questão sete não obteve consenso inicialmente, sendo reformulada a escrita. Além disso, foi solicitada a junção das questões 5 e 6, por se tratar da mesma temática (resultando em redução de uma questão). Reformulou-se a ferramenta de acordo com as opiniões, após discussão entre os pesquisadores. Foi enviada, novamente, a ferramenta para análise de todos os juízes. Foram realizados os cálculos e obteve-se o consenso inicialmente proposto, considerados excelentes. Na Tabela 2 estão os resultados propriamente ditos dos dois ciclos referentes à validação de conteúdo da ferramenta.

Tabela 2 - Porcentagem de concordância (%C) dos juízes e o Índice de Validade de Conteúdo (CVI) na análise do instrumento - São Paulo - 2023

Questão		Pertinência		Clareza	
		Primeira rodada	Segunda rodada	Primeira rodada	Segunda rodada
1	CVI	0.9997	0.9997	0.8663	0.9997
	% C	100	100	60	100 continua

continuação

Questão		Pertinência		Clareza	
		Primeira rodada	Segunda rodada	Primeira rodada	Segunda rodada
2	CVI	0.9997	0.9997	0.9330	0.9997
	% C	100	100	80	100
3	CVI	0.9997	0.9997	0.8663	0.9997
	% C	100	100	60	100
4	CVI	0.9997	0.9997	0.9330	0.9997
	% C	100	100	80	100
5	CVI	0.9997	-	0.9330	-
	% C	100		80	100
6	CVI	0.9997	0.9997	0.9330	0.8663
	% C	100	80	80	100
7	CVI	0.9997	0.9997	0.6663	0.9997
	% C	100	100	40	100
8	CVI	0.9997	0.9997	0.9330	0.9997
	% C	100	100	80	100
9	CVI	0.9997	0.9997	0.9330	0.9997
	% C	100	100	80	100
10	CVI	0.7997	0.9997	0.8663	0.9997
	% C	60	100	80	100
11	CVI	0.9997	0.9997	0.9330	0.9997
	% C	100	100	80	100
Categorização	CVI	0.9997		0.9997	
		100		100	

%C= Percentual de concordância entre juízes; CVI= Índice de Validade de Conteúdo

Fonte: elaborado pelos autores, 2023

4.3. Validação da estrutura interna do questionário

4.3.1. Análise de reprodutibilidade

Diante da ferramenta com construto validado, inicia-se a avaliação de reprodutibilidade. Para tal, foram convidados dois avaliadores (nutricionistas especialistas em nutrição clínica, porém não relacionados com a elaboração ou julgamento do instrumento), para aplicar a ferramenta em um grupo de dez (amostra arbitrária) pacientes que realizam a TDC por pelo menos três meses.

Primeiramente um nutricionista entrou em contato com os pacientes através de contato telefônico e, após o intervalo máximo de 15 dias, um outro nutricionista entrou novamente em contato telefônico para aplicação da segunda rodada do mesmo questionário, com os mesmos pacientes, no entanto, sem ter acesso às respostas anteriores.

Houve somente uma recusa de participação, sendo obtido o número amostral de conveniência igual a nove. A classificação dos escores obtidos por cada profissional pode ser observado na Tabela 3. Para verificar a concordância entre os profissionais realizou-se o coeficiente Kappa através do *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) (58), obtendo-se um valor de $k=0.6087$, que significa uma concordância satisfatória entre os avaliadores.

4.3.2. Avaliação de fidedignidade

A comparação da classificação de adesão à TDC realizada pelo questionário através da entrevista por profissionais e a classificação realizada pelos profissionais que cuidam destes pacientes, considerado como gabarito (“padrão-ouro” ou “*gold-standard*”) pode ser observada na Tabela 3.

Tabela 3 - Comparação da classificação realizada pela aplicação do *Keto-check* e classificação realizada pelos responsáveis pelo tratamento com dieta cetogênica - São Paulo - 2023.

Paciente	Avaliador 1	Avaliador 2	Gabarito
1	excelente	excelente	boa
2	excelente	excelente	boa
3	excelente	boa	boa
4	excelente	excelente	boa
5	excelente	excelente	boa
6	excelente	excelente	boa
7	boa	boa	excelente
8	excelente	excelente	boa
9	excelente	excelente	boa

Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

A comparação das classificações finais entre avaliador e gabarito não mostrou diferença significativa através do teste exato de Fisher ($p=0.111$) e quando realizado o coeficiente de correlação de Pearson nos escores finais obtidos do questionário aplicados pelos avaliadores e obtidos pelo gabarito, este mostrou um resultado de 0.5917, que indica uma correlação moderada.

4.3.3. Análise de consistência interna

Para análise de consistência interna foi realizada a coleta de dados autopreenchidos através do envio do questionário eletronicamente (*Google Forms*) para centros de referência no tratamento com TDC em todo o Brasil. Retornaram 47 questionários respondidos, as características desta amostra podem ser observadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Características da amostra (n=47) que respondeu o questionário autoaplicável enviado eletronicamente para todos os centros de referência do Brasil - Brasil - 2023

Característica		n	%
Idade	0-2 anos	8	17
	2-10 anos	28	60
	10-18 anos	8	17
	Adultos	3	6
Tempo em terapia de dieta cetogênica	<3 meses	0	0
	3-6 meses	6	13
	6-12 meses	8	17
	>12 meses	33	70

Fonte: elaborada pelos autores, 2023.

Nessa etapa do estudo verificou-se a consistência interna do instrumento por meio do coeficiente de Alpha de Cronbach, obtendo-se o valor de 0.6483, que se traduz como consistência substancial. Após a validação do conteúdo e aplicabilidade do instrumento proposto, obteve-se o questionário final, denominado *Keto-check*, conforme ilustrado na Figura 3.

Figura 3 - Ferramenta de avaliação da adesão à dieta cetogênica, *Keto-check* – Brasil – 2023

KETO-CHECK - FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DA ADESÃO A DIETA CETOGENICA		
A seguir você vai ler 10 frases. Circule a alternativa de quanto você concorda ou não com a frase na sua realidade e rotina com sua criança ou adolescente.		
I. Após o início da dieta cetogênica eu percebo que minha criança/adolescente melhorou a qualidade de vida de maneira geral (considerando saúde física, comunicação, emocional, vida social, efeitos positivos na dinâmica familiar, aprendizado e rendimento nas terapias).	1- 2- 3- 4- 5-	Discordo totalmente Discordo parcialmente Não sei responder Concordo parcialmente Concordo totalmente
II. Após o início da dieta cetogênica eu percebo que diminuíram número e/ou duração e/ou intensidade de crises epiléticas na minha criança/adolescente.	1- 2- 3- 4- 5-	Discordo totalmente Discordo parcialmente Não sei responder Concordo parcialmente Concordo totalmente
III. Após o início da dieta cetogênica eu realizo aferição da cetose (no sangue ou na urina) da minha criança/adolescente e esta mantém-se em cetose franca (na fita de urina roxinha: ++ ou 80mg/dL a +++ ou 160 mg/dL OU no sangue: 2-5 mmol).	1- 2- 3- 4- 5-	Discordo totalmente Discordo parcialmente Não sei responder Concordo parcialmente Concordo totalmente
IV. Após o início da dieta cetogênica eu realizo pesagem de todos os alimentos (crus) oferecidos para minha criança/adolescente.	1- 2- 3- 4- 5-	Discordo totalmente Discordo parcialmente Não sei responder Concordo parcialmente Concordo totalmente
V. Após o início da dieta cetogênica minha criança/adolescente nunca comeu alimento fora da prescrição do nutricionista (nunca aconteceu escape: comer escondido ou outra pessoa oferecer alimentos não permitidos ou usar em maior ou menor quantidade de ingredientes).	1- 2- 3- 4- 5-	Discordo totalmente Discordo parcialmente Não sei responder Concordo parcialmente Concordo totalmente
VI. Após o início da dieta cetogênica todos os medicamentos que minha criança/adolescente utiliza foram trocados por remédios sem açúcar.	1- 2- 3- 4- 5-	Discordo totalmente Discordo parcialmente Não sei responder Concordo parcialmente Concordo totalmente
VII. Eu compareço em todas as consultas agendadas com nutricionista e neurologista.	1- 2- 3- 4- 5-	Discordo totalmente Discordo parcialmente Não sei responder Concordo parcialmente Concordo totalmente
VIII. Após o início da dieta cetogênica eu realizo anotações em caderno diariamente com alimentos consumidos, número de crises, cetose aferida e intercorrências (febre, vômito, recusa alimentar).	1- 2- 3- 4- 5-	Discordo totalmente Discordo parcialmente Não sei responder Concordo parcialmente Concordo totalmente
IX. Após o início da dieta cetogênica eu sempre leio os rótulos (carboidratos, proteínas, açúcares) de todos os produtos industrializados e sempre questiono ao nutricionista se é permitido, antes de oferecer este produto para minha criança/adolescente.	1- 2- 3- 4- 5-	Discordo totalmente Discordo parcialmente Não sei responder Concordo parcialmente Concordo totalmente
X. Eu cozinho em casa todas as refeições da minha criança, sempre procuro variar preparações e buscar novas receitas.	1- 2- 3- 4- 5-	Discordo totalmente Discordo parcialmente Não sei responder Concordo parcialmente Concordo totalmente
TOTAL PONTOS – SOMAR NUMEROS CIRCULADOS		
<ul style="list-style-type: none"> ● Adesão insuficiente: 10 a 35 pontos ● Boa adesão: 36 a 45 pontos ● Excelente adesão: 45 a 50 pontos 		

Fonte: elaborada pelos autores, 2022.

Esta etapa da pesquisa foi submetida no formato de artigo original à Revista Arquivos Brasileiros de Neuro-Psiquiatria e foi aceita para publicação, conforme demonstrado no anexo 4.

Para análise fatorial, o número amostral foi complementado com nova coleta de dados, em pacientes do ambulatório do ICr - HCFMUSP que iniciaram a TDC. A coleta também foi realizada de maneira autopreenchida eletronicamente para padronizar o método de coleta de dados. O número amostral obtido para complementação da amostra foi de 69 questionários preenchidos, sendo assim o número amostral utilizado na análise fatorial foi de 116.

De um modo geral, os pacientes que compuseram a amostra apresentaram 5.83 ± 3.33 anos como média de idade, sendo 61% do sexo masculino. Os diagnósticos mais frequentes que acompanham a epilepsia de difícil controle são: Deficiência de Glut1, Síndrome de West, Síndrome de Lennox-Gastaut e Síndrome de Doose, quando somados correspondem a 75 % da amostra. Os entrevistados relataram uso de, em média, 3 medicações ao dia e 70% da amostra já realizava a TDC por mais de 12 meses. A Classificação econômica de acordo com o critério Brasil (2019) dos pacientes que participaram do estudo variou de D-E a B1, o que corresponde a uma renda média domiciliar de R\$ 719.81 a R\$ 11,279.14, respectivamente. Os entrevistados referiram escolaridade entre ensino médio a superior, apresentavam em média 3.7 ± 0.96 moradores na casa.

A descrição do padrão de respostas pode ser observada na Tabela 5.

Tabela 5 - Análise descritiva dos dados observados nos questionários – São Paulo - 2023

Questão	Média (Varia de 1 a 5)	Intervalo de Confiança (95%)		Variância	Distorção	Curtose
1	3.862	(3.53	4.19)	1.929	-1.055	-0.287
2	4.086	(3.77	4.40)	1.734	-1.303	0.329
3	4.276	(4.02	4.53)	1.114	-1.594	1.993
4	4.828	(4.66	5.00)	0.505	-4.683	21.242
5	4.362	(4.06	4.66)	1.576	-1.820	1.720 continua

continuação

Questão	Média (Varia de 1 a 5)	Intervalo de Confiança (95%)		Variância	Distorção	Curtose
6	4.319	(4.04	4.60)	1.372	-1.812	2.079
7	4.914	(4.83	5.00)	0.130	-5.536	36.301
8	4.431	(4.16	4.70)	1.245	-2.228	3.880
9	4.836	(4.68	4.99)	0.416	-4.752	23.136
10	4.707	(4.52	4.89)	0.587	-3.277	10.945

Fonte: elaborada pelos autores, 2023.

A análise de adequação de matriz de correlação policórica (Polychoric correlation Matrix) resultou em uma estatística de Bartlett de 1276 (com 45 graus de liberdade e $p=0.0001$) e um teste de *Kaiser-Meyer-Olkin* (KMO) de 0.56022 (0.000 - 0.714 de intervalo de confiança de 95%).

Se a análise fosse baseada em autovalores (*Eigenvalues*) o questionário seria estruturado em 3 fatores, conforme fica demonstrado na Tabela 6. Baseado nesta análise quando o autovalor é menor que 1, significa que não se justifica inclusão de um novo fator, já que o princípio deste método é a redução do número mínimo de fatores que explicam o modelo.

Tabela 6 - Variância explicada pelos autovalores (*Eigenvalues*) – São Paulo - 2023

Questão	Autovalor (<i>Eigenvalue</i>)	Proporção de variância	Proporção cumulativa de variância
1	3.61200	0.36120	0.36120
2	2.10215	0.21022	0.57141
3	1.26059	0.12606	
4	0.89100	0.08910	
5	0.66426	0.06643	
6	0.55790	0.05579	
7	0.39421	0.03942	
8	0.33412	0.03341	continua

continuação

Questão	Autovalor (<i>Eigenvalue</i>)	Proporção de variância	Proporção cumulativa de variância
9	0.18375	0.01838	
10	0.00002	0.00000	

Fonte: elaborada pelos autores, 2023.

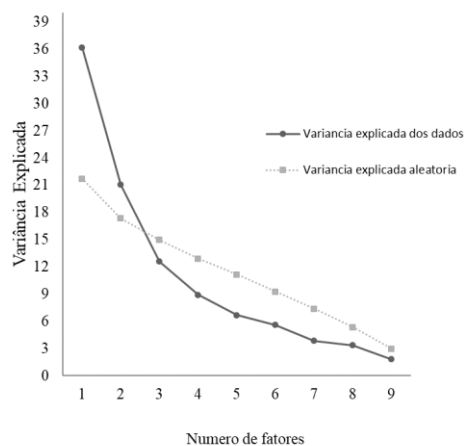
A Tabela 7 demonstra a variância baseada na comparação com 500 matrizes geradas ao acaso por inteligência artificial através de um método de permutação dos dados crus (46). A partir do princípio deste método, a variância gerada ao acaso não poderá ser maior que a variância gerada pelos dados observados. Assim como observamos no Figura 4, onde devem ser considerados o número de fatores antes do cruzamento dos dados apresentados. Sendo assim, ao contrário do indicado pela análise por autovalores (*Eigenvalues*), a análise paralela indica presença de somente dois fatores.

Tabela 7 - Análise Paralela baseada no mínimo de fatores de análise – São Paulo - 2023

Questão	% Variância dados reais	% Variância ao acaso
1	36.2051	21.9183
2	21.0499	17.5260
3	12.5966	14.9696
4	8.9175	13.0191
5	6.6575	11.0909
6	5.5924	9.1722
7	3.8519	7.2660
8	3.3287	5.2410
9	1.8008	2.9558

Fonte: elaborada pelos autores, 2023

Figura 4 - Análise da quantidade de fatores associados à variável latente analisada (adesão à dieta cetogênica), de acordo com os dados do banco ou dados gerados ao acaso



Fonte: elaborada pelos autores, 2023

A análise de proximidade à unidimensionalidade indicou os seguintes resultados: valor de UniCo de 0.821 (Intervalo de confiança de 95% 0.749 - 0.912); ECV 0.643 (Intervalo de confiança de 95% 0.524-0.749) e MIREAL de 0.341 (Intervalo de confiança de 95% 0.270-0.446) o que indica que os dados não podem ser tratados como unidimensionais (47).

A AF confirmatória realizada com o mesmo banco de dados indicou um RMSEA de 0.063, com NCP de 7.475 ($p= 0.79$). O NNFI resultou em 0.872, CFI em 0.926 e GFI de 0.897.

Os resultados das cargas fatoriais para cada item observado (questões) e a respectiva comunalidade pode ser observada na Tabela 8.

Tabela 8 - Matriz de cargas fatoriais sem rotação e comunalidade para cada questão do questionário *Keto-check* – São Paulo - 2023

Questão	Fator 1	Fator 2	Comunalidade
1	0.787	0.379	0.762
2	0.814	0.298	0.752
3	0.217	0.802	0.690
4	-0.237	0.428	0.240
5	-0.112	0.551	0.316
6	0.218	0.574	0.377
7	0.068	0.785	0.621

continua

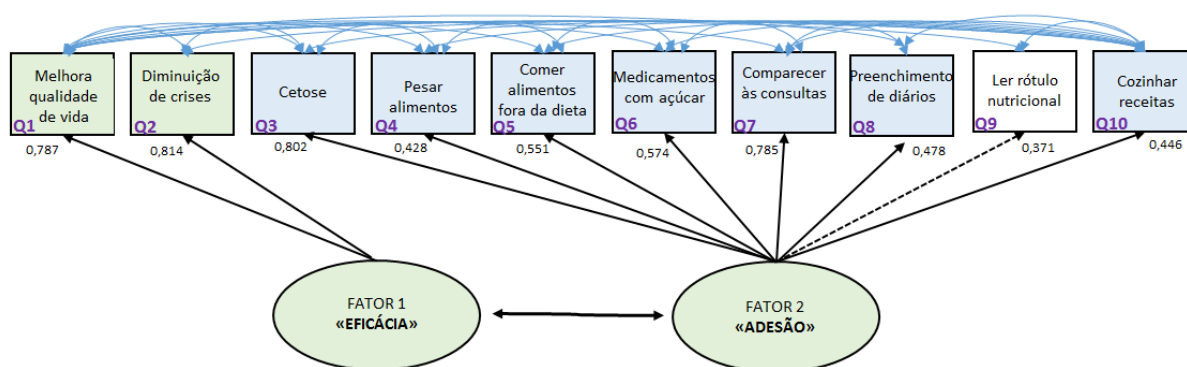
continuação

Questão	Fator 1	Fator 2	Comunalidade
8	-0.309	0.478	0.324
9	-0.138	0.371	0.157
10	-0.232	0.446	0.253

Fonte: elaborada pelos autores, 2023

A Figura 5 mostra o resultado esquemático da análise fatorial, com indicação das cargas fatoriais para cada questão do questionário (itens observados).

Figura 5 - Análise fatorial gráfica do instrumento *Keto-check*, 2023



Fonte: elaborada pelos autores, 2023.

Para avaliação de replicabilidade de constructo foi realizada a análise do índice H generalizado (G-H), obtido neste estudo em 0.896 para o fator 2 e 0.819 para o fator 1.

O alpha de Cronbach do questionário através do software Factor resultou em 0.793, mas como dito anteriormente, esta avaliação não leva em consideração a diferença entre as variâncias de cada questão. O método de Ômega ordinal de MdDonald's teve como resultado 0.799.

5. DISCUSSÃO

A adesão à TDC é fundamental para obtenção da eficácia esperada. Este trabalho criou um instrumento de aferição indireta da adesão, o *Keto-check*, sendo este o primeiro questionário validado em território nacional com a finalidade de mensuração da adesão à TDC.

Devido a inexistência de um inquérito com esta finalidade, a criação deste presente questionário baseou-se em tópicos abordados em outros questionários validados para avaliação da qualidade de vida, sendo alguns com referência a eficácia da TDC em crianças com epilepsia (19,55,59).

Nos últimos anos houve um aumento no número de publicações científicas com atenção voltada à adesão de protocolos. Um recente artigo (60) cita alguns fatores que podem favorecer ou desfavorecer a adesão aos protocolos de tratamentos clínicos, sendo considerados como fatores que podem piorar a adesão:

- Fatores sociais
 - Estresse;
 - Sintomas de estresse pós-traumático;
 - Pouco suporte prático e social;
 - Ambiente e estilo de vida caóticos.
- Relativos ao paciente:
 - Pouca habilidade de linguagem, planejamento e organização;
 - Descontrole emocional;
 - Preocupações da doença e sensação de desamparo;
 - Déficits de memória;
 - Depressão;
 - Afetividade negativa.
- Relativos ao sistema de saúde:

- Interação e comunicação inadequada entre paciente e profissional de saúde;
- Percepção discriminatória no sistema de saúde devido raça, etnicidade, educação ou renda;
- Baixo acesso ao sistema de saúde.
- Relativos ao tratamento e à doença:
 - Crenças em barreiras (sabor desagradável, efeitos colaterais);
 - Efeitos colaterais da medicação;
 - Alto custo;
 - Baixa confiança quanto ao uso da terapia;
 - Preocupações sobre potenciais efeitos colaterais.

Por outro lado, são relatados como fatores que podem melhorar a adesão:

- Fatores sociais
 - Maior capacidade de seguir normas;
 - Bom relacionamento entre os cônjuges;
 - Forte apoio familiar, como proximidade de parentes;
 - Maiores chances de um tratamento adequado em casa;
- Relativos ao paciente:
 - Maior autoeficácia e autocontrole;
 - Percepção sobre a saúde em geral;
 - Crenças sobre a gravidade da doença;
 - Conhecimento (ou seja, entender o propósito e efeitos da terapia)
 - Sintomas percebidos da doença;
- Relativos ao sistema de saúde:
 - Boa relação com os profissionais de saúde;
 - Maior capacidade de comunicação (ou seja, receber instruções sobre o tratamento).
- Relativos ao tratamento e à doença:
 - Crenças sobre a eficácia;

- Percepção da necessidade do tratamento;
- Percepção da segurança do tratamento;
- Percepção do benefício do tratamento.

Deste modo, podemos considerar que a adesão à dieta também pode ter uma relação direta com suporte social, onde a presença de uma pessoa para “dividir os problemas” está diretamente associada à melhora nos marcadores bioquímicos e melhor adesão auto relatada. Este suporte social poderia ser de familiares ou profissionais da saúde (20). McNamara e col. (2013) citam entre os fatores psicossociais influenciadores da adesão à TDC, a preocupação financeira, que pode causar a descontinuação da dieta (30).

O desenho do estudo interfere definitivamente na adesão à intervenção, sendo que estudos onde acontece o fornecimento das refeições já preparadas estão próximas ao ideal de adesão, mas são delineamentos caros, restritos a uma pequena amostra, curto prazo e distantes da realidade prática do dia a dia do paciente (25).

5.1 A adesão a dieta cetogênica

A adesão à TDC depende da implementação de um protocolo multidisciplinar com suporte nutricional robusto em tempo integral. O acompanhamento regular dessas crianças e suas famílias com equipe multidisciplinar é necessário para garantir adesão e também para avaliar a eficácia e a tolerabilidade. O contato parental próximo é importante para ajustar a dieta, bem como para a identificação precoce e correção de efeitos adversos (26).

Um estudo americano com vinte e três famílias que fizeram TDC nos últimos 10 anos em um centro de referência avaliou, através de aplicação de questionário, os fatores psicossociais que alteram a adesão e sucesso da TDC. Este estudo, que não diferenciou o tipo de dieta e tempo de tratamento, revelou que os desafios mais apontados pelos familiares de pacientes em TDC foram: tempo para preparar as refeições e o fato de a dieta ser muito restritiva (30).

O protocolo de tratamento com TDC passou por muitas modificações nos últimos 100 anos. De uma TDC com protocolo único, com internação hospitalar para iniciação, cetose induzida por jejum ou por uma grande redução de oferta calórica e com restrição hídrica, passamos para diferentes protocolos com progressão gradativa da TDC, cada uma adaptada à necessidade de cada paciente, de acordo com preferências e hábitos. Atualmente o desafio é definir o protocolo adequado a cada paciente, ao invés de iniciar o mesmo protocolo para todo paciente. Essas alterações resultaram em uma redução significativa de manifestação de sintomas indesejados como hipoglicemia e levaram a melhor adesão ao tratamento e conseqüentemente, maior eficácia da dieta, com formação de muitos centros de tratamento de TDC ao redor do mundo (61).

No entanto, a longo prazo, a adesão a TDC ainda é difícil. Baby e col. (2018) em um estudo avaliando a tolerância e eficácia da DCC em setenta e quatro crianças no sul da Índia com diversos diagnósticos causadores de epilepsia fármaco resistente, conseguiram uma taxa de retenção na TDC (considerada adesão) de 60.8% e 40.8% aos seis e doze meses, respectivamente (62).

Cabrera e col. (2021) estudaram setenta e seis pacientes em dois tipos de TDC e compararam a taxa de adesão aferida através de cetonúria mantida sempre superior a 40mg/dL durante os três meses de tratamento. Na DMA a adesão foi significativamente superior, atingindo um percentual de 88%, comparado com 60% da DCC ($p = 0.018$), sem diferença significativa entre os grupos em relação à eficácia da dieta, com valores próximos a 80% (10).

Wibisono e col. (2015) em estudo retrospectivo em um centro de referência australiano avaliou em quarenta e oito crianças a eficácia, tolerabilidade e adesão à três tipos de TDC: DCC, DTCM e DAM. O método de verificação da adesão à dieta utilizado foi listar dados contidos nos prontuários médicos de todos pacientes que realizaram TDC de 2003 a 2012 referidos como motivos que fizeram os pacientes descontinuarem a dieta. Neste estudo, o tipo ou duração da dieta não influenciaram a redução de crises. O fator

indicado pelos pacientes como mais importante motivação para adesão e manutenção na dieta foi a redução do número de crises (63).

No passado, a indicação de TDC havia restrições para idades mais avançadas, como adolescentes ou adultos, pois acreditava-se que não seria possível manter o estado de cetose ou que o adulto não conseguiria adaptar-se ao tratamento de TDC, devido ao alto nível de restrições (27).

Kverneland e col. (2017) relataram que muitos adultos se abstêm de tentar a TDC ou tendem a interromper precocemente o tratamento. Por outro lado, o grupo norueguês relata que na sua experiência, as taxas de sucesso e retenção dependem da informação e motivação dos pacientes e familiares, assim como um acompanhamento próximo de uma equipe especializada (64).

Atualmente a DMA e DBIG são usadas em adolescentes e adultos possibilitando aumentar a flexibilidade e manter o tratamento com TDC por mais tempo (26). Devido à melhor adesão e eficácia semelhante, Cabrera e col. (2021) indicam a DMA como primeira opção terapêutica dietética para maiores de dois anos de idade (10).

Em uma revisão sistemática com metanálise, Fang Ye e col. (2015) combinaram dados de doze estudos em TDC em adultos e mostraram uma eficácia da TDC de 42%, embora tenha encontrado heterogeneidade significativa entre os estudos ($I^2=68.7\%$, $p<0.001$) e não detalha os métodos de aferição de adesão de cada estudo. A DCC teve eficácia combinada de 52% enquanto a DAM obteve 34%, mas a taxa de adesão relata dados inversos, onde a DAM tem 56% e a DCC 38%, com uma taxa de adesão geral da TDC de 45% (13).

Em um estudo randomizado, *cross-over*, Landry e col. (2021) compararam a adesão à TDC e à dieta mediterrânea em um grupo de adultos com glicemia alterada. Eles forneceram todas as refeições do estudo somente nas primeiras semanas e compararam a adesão nesta fase do estudo com as semanas seguintes, quando o paciente deveria prover suas próprias refeições. Apesar de uma redução na taxa de adesão, não obteve significância estatística. No momento em que os pacientes deveriam preparar suas próprias refeições estes demonstraram ávido interesse por lista de compras, receitas e

exemplos de cardápios. No decorrer do estudo notaram que existia grande diferença entre os indivíduos no que diz respeito à adesão, mesmo dentro do mesmo grupo e mesma fase da pesquisa, devido às características pessoais. Para alguns, com maior taxa de adesão, a maior variedade de alimentos oferecida, permitia a flexibilidade dentro das possibilidades estabelecidas da dieta, para outros maior possibilidade de não seguir os critérios da dieta escolhida. Também foi percebido neste estudo que quanto maior a frustração em atingir os objetivos pessoais com a dieta, maior a chance de falha na adesão à dieta (25).

Embora o tratamento clássico com a DCC seja o de maior respaldo científico, as versões mais flexíveis da TDC, como a DAM, são opções viáveis para pacientes que precisam ter uma adesão maior a longo prazo, como pacientes com diagnóstico de deficiência de Glut1 ou deficiência de Piruvato desidrogenase, que deverão seguir a dieta ao longo da vida. Sandu e col. Indicam, por exemplo, que a adesão requer uma atenção especial em pacientes com deficiência de Glut1 na idade escolar, devido à ingestão de alimentos ricos em carboidratos no ambiente escolar (3,61,65).

5.2 Estratégias para melhora da adesão à dieta cetogênica

Embora a falha na adesão ao tratamento seja frequentemente atribuída a pacientes e cuidadores “não cooperativos” e “incapazes de seguir instruções”, atualmente se reconhece que os profissionais de saúde podem ajudar seus pacientes a superar as barreiras à adesão. Para tanto, é preciso melhorar a forma como abordam os problemas comuns aos pacientes, ajustar a forma de aconselhamento, envolvimento dos pacientes e cuidadores na decisão e condução do tratamento a ser realizado (16).

Michie e col (2011) propuseram uma estrutura em formato de roda que inclui três componentes principais inter-relacionados da determinação de um comportamento: 1) a motivação: considerada como o processo cerebral direto que leva a um comportamento, 2) a capacidade: psicológica e física do indivíduo para engajar um comportamento e 3) a oportunidade: onde são

considerados fatores que estão fora do indivíduo e tornam o comportamento possível ou não (66).

As escolhas e comportamentos alimentares são complexos e determinados por diversos fatores:

- Pessoais: como preferência alimentar, conhecimento;
- Culturais: suporte social;
- Econômicos: renda;
- Ambiente alimentar: acesso, disponibilidade de alimentos.

Estratégias para aumentar a adesão a uma determinada dieta incluem o fornecimento de alimentos, monitoramento constante, fornecimento de instruções claras sobre a dieta, oferecer possibilidade para os participantes medirem sua própria adesão como aferição de cetose ou contagem de carboidratos, aconselhamento nutricional personalizado, reconhecimento dos esforços e objetivos individuais (25).

Em um estudo sobre tolerabilidade de TDC a longo prazo na Índia, Baby e col. (2018) relatam que além de atenção de uma equipe multidisciplinar com registros adequados dos dados dos pacientes, a atenção na prática culinária em diferentes abordagens na TDC pode ajudar a manter a adesão à TDC a longo prazo (62).

Profissionais especialistas em TDC têm criado alternativas para melhorar a adesão. Um centro de referência de terapia cetogênica nos Estados Unidos criou um espaço físico de cozinha com *chef* educador para ensinar famílias e pacientes como gerenciar sua nova dieta quando estão em casa. Cada vez mais os profissionais estão valorizando a qualidade de vida das famílias e criando novas formas de apoiar a sua jornada na TDC (21).

Além disso, cada vez mais a indústria tem apresentado produtos prontos para consumo com proporções diferenciadas para atender a demanda do crescente número de famílias em TDC. Apesar de não essenciais ao tratamento, estes produtos podem oferecer praticidade no estilo moderno de rotina, aumentando a tolerabilidade, adesão e mantendo a cetose elevada. Formulações personalizadas e com alimentos in natura para alimentação

enteral ou fórmulas enterais completas com proporções estabelecidas, dão aos pacientes a flexibilidade de escolha e facilidade de consumo fora de casa (61).

Um ensaio clínico realizado nos Estados Unidos para testar a adição de fórmulas cetogênicas industrializadas na adesão de pacientes adultos em DMA mostrou que estes pacientes se mantiveram por mais tempo na dieta, embora as taxas de eficácia na redução de crises tenham sido semelhantes nos dois grupos (67).

Um estudo brasileiro também mostrou que o uso de fórmulas industrializadas para TDC é favorável à melhora na adesão ao tratamento, seja em pacientes alimentados via oral, como pacientes com alimentação via enteral (68).

Suplementos alimentares para aumentar rapidamente a cetose, como cetonas exógenas e ésteres de cetona, ainda estão sob investigação científica para verificação da segurança e eficácia (3).

Outros recursos que podem ser utilizados para facilitar a adesão ao tratamento e facilitar os cálculos de proporções das dietas são aplicativos de cálculo de TDC pelos familiares, como *KetoDietCalculator* (calculadora de TDC) e EKM (*Electronic Ketogenic Manager* – gerenciador eletrônico cetogênico). Infelizmente estas opções ainda se encontram somente em versões internacionais, com língua inglesa e dependem do protocolo institucional de terapia cetogênica, além de serem afetados pela escolaridade e nível intelectual da população (3).

Estratégias para melhora de adesão em terapias de doenças crônicas devem ser centradas na família ao invés de centrar apenas no paciente. Assim, este suporte social da família como um todo possibilita maior adesão ao tratamento, conforme afirma Sousa e col (2019) (20).

O aconselhamento multidisciplinar pré-dietético é parte integrante da terapia cetogênica e leva a maior qualidade do aconselhamento dietético e essencial para a adesão a longo prazo da TDC. Neste momento o time multiprofissional pode mapear os pontos fortes, motivações, suporte social, habilidades e limitações e prevenir potenciais queixas e complicações.

Também é possível identificar valores relativos e absolutos que contraindicariam a terapia cetogênica e informar estes possíveis pontos aos pacientes (69).

5.3 Limitações do presente estudo

Vários fatores limitaram a obtenção de um melhor resultado na análise estatística da validação do questionário. Dentre estes fatores temos o número restrito de juízes, provenientes de apenas dois centros de referência de tratamento com TDC no Brasil e número amostral reduzido na coleta de dados de reprodutibilidade. No entanto, vale ressaltar que outros questionários publicados também tiveram dificuldades em atingir um resultado estatístico excelente, seja devido vieses metodológicos, seja pelo número de questões ou pelo número amostral (19,55,56).

Outro aspecto a ser considerado é a escolha arbitrária de faixas de classificação da adesão dos pacientes em resultado à aplicação do questionário *Keto-check*. Apesar da classificação ter sido avaliada pela Técnica Delphi pelos júris, seria ideal a comparação dos dados obtidos de forma indireta através do *Keto-check* e dados de forma direta como cetonemia, possibilitando assim, análise ad hoc e consequente escolha não arbitrária de classificação da categoria de adesão à terapia cetogênica. Esta análise não foi realizada no presente trabalho devido à inexistência de coleta de dados diretos, como cetonemia ou cetonúria por restrições financeiras.

5.4. Perspectivas futuras

Toda a parte de análise fatorial foi realizada com base nas ponderações realizadas na qualificação da presente tese de doutorado. Um artigo científico foi elaborado com esta complementação de análise e foi submetido à revista científica *Foods*, conforme demonstrado no anexo 5.

Atualmente o questionário *Keto-check* encontra-se em validação internacional na versão em Italiano (*iKetocheck*), na *Università di Pavia*, com aprovação no comitê de ética da universidade e na fase de redação de artigo

científico. Neste novo instrumento criado, a tradução e adaptação para realidade clínica italiana foi realizada, como troca de duas questões e modificação no padrão de respostas. A pesquisa já se encontra em fase final de redação do artigo.

Outros países também manifestaram interesse de validação do *Keto-check* com amostra da população local: Argentina, com validação em espanhol; e Lituânia, com validação em lituano.

Além disso, nestes novos contextos, será possível a criação de um melhor escore de pontuação do questionário não arbitrário, mas com validação *ad hoc* com dados de cetonemia, que são coletados rotineiramente no protocolo clínico da TDC.

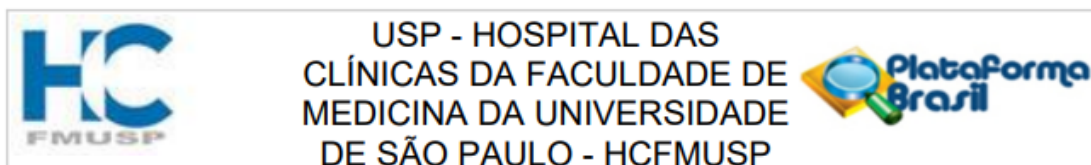
Como os estudos da área de adesão devem ser aprofundados, uma revisão sistemática está sendo conduzida atualmente no grupo de pesquisa da *Università di Pavia*, registrada na Prospero (registro de revisões sistemáticas) sob número CRD42022330608, encontra-se na fase final de redação de artigo e deverá ser publicada em breve.

6. CONCLUSÃO

Através do presente estudo foi criado o primeiro questionário de adesão à TDC. Este instrumento poderá auxiliar na aferição da adesão de maneira válida e fidedigna no território nacional.

Com este novo instrumento poderá ser realizada, de maneira prática, padronizada e com baixo custo, a aferição da adesão à terapia cetogênica. Com isso, a equipe multidisciplinar poderá intervir precocemente com estratégias para melhora da adesão e conseqüente melhora da eficácia clínica do tratamento.

ANEXO 1 – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE ESTRATÉGIAS PARA A MELHORA DE ADESÃO À DIETA CETOGÊNICA

Pesquisador: ERASMO BARBANTE CASELLA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 19812919.2.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.735.637

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO -
HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **AVALIAÇÃO DE ESTRATÉGIAS PARA MELHORA DE
ADESÃO À DIETA CETOGÊNICA**

2. PESQUISADOR: **Prof. Dr. Erasmo Barbante Casella**

CARGO/FUNÇÃO: **MÉDICO HC**

UNIDADE DO HCFMUSP: **INSTITUTO DA CRIANÇA**

Convite e justificativa

Gostaria de convidar seu (sua) filho (a) a participar desta pesquisa que será aqui no Instituto da Criança e pretende avaliar se a realização de estratégias, como oficina culinária podem melhorar a adesão ao tratamento da dieta cetogênica.

1- Procedimentos do estudo

Para a realização deste estudo os cuidadores serão convidados a participar de oficinas culinárias para preparo de receitas cetogênicas. As oficinas serão realizadas no Instituto da Criança (cozinha Experimental do ITACI) com nutricionista e estagiárias de nutrição. Serão agendadas em horários independentes da consulta médica. Todos materiais necessários para as oficinas serão de responsabilidade dos pesquisadores e **não haverá nenhum custo aos participantes.**

3 - Riscos e Desconfortos relacionados ao Estudo

Os riscos são os relativos à realização da dieta cetogênica, que já são esclarecidos na reunião inicial antes da dieta.

No início a criança poderá ficar com açúcar do sangue baixo (hipoglicemia), ter desidratação, acidose metabólica (quando acidez do sangue muda), pode ter diarreia ou ficar com intestino preso, pode ficar mais sonolenta e não aceitar a alimentação. A longo prazo a dieta cetogênica pode aumentar colesterol no sangue, causar pedra no rim, atrasar crescimento e tem mais chances de ficar com ossos frágeis.

Nenhum risco adicional à estes da dieta cetogênica são observados pela realização deste projeto de pesquisa.

4 - Benefícios para o Participante

A dieta cetogênica pode levar a redução das crises convulsivas.

A participação neste projeto pode possibilitar a diminuição da recusa alimentar por variar o cardápio de dieta cetogênica, oferecido à criança, com receitas testadas e aprovadas na cozinha experimental.

5 - Garantia de Acesso

Independentemente de sua participação ou não neste estudo seu acesso ao tratamento da dieta cetogênica não será alterado: sempre acontecerá atendimentos com toda equipe e todos os recursos disponíveis para realização deste

tratamento. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O médico responsável por esta pesquisa é o Dr. Erasmo Barbante Casella – médico assistente da Unidade de Neurologia do Instituto da Criança, e a nutricionista Lenyrcia Neri que pode ser localizada no telefone 2661-8524.

6 - Direito de Confidencialidade

As informações obtidas durante o estudo serão divulgadas em estudo científico, mantendo o anonimato dos sujeitos do estudo (não será divulgada qualquer identificação).

7- Despesas e Compensações

Não haverá nenhuma despesa para o sujeito em qualquer fase do estudo, incluindo consultas e exames. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação no estudo.

8 – Compromisso do Pesquisador de atualizar o os dados e o material coletado somente para este estudo

Os dados obtidos serão utilizados somente no estudo em questão.

O sujeito de pesquisa tem total liberdade de deixar de participar do estudo no momento que desejar, sem qualquer prejuízo à continuidade de ser tratado no Instituto da Criança.

Acredito ter sido suficiente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“AVALIAÇÃO DE ESTRATÉGIAS PARA MELHORA DE ADESÃO À DIETA CETOGÊNICA”**

Eu discuti com o Prof. Dr. Erasmo Barbante Casella sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ___/___/___

Assinatura da testemunha

Data ___/___/___

Lenyrcia de Cassya Lopes Neri

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal

para a participação neste estudo

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE
DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :

DOC DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M F DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOC DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M F DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Caracterização sócio-econômica

Data de Nascimento da pessoa que realiza dieta: ___/___/_____

Gênero: () masculino () feminino () prefiro não responder

1. Qual sua relação com quem faz a dieta?
 - a. Pai
 - b. Mãe
 - c. Tia, Avó ou avô
 - d. Sou eu mesmo
 - e. Outro: _____
2. Diagnóstico:
3. Início da dieta cetogênica: ___/___/_____
4. Número de medicações utilizadas atualmente:
5. Qual seu emprego?
 - a. Desempregado
 - b. Aposentado
 - c. Do lar
 - d. Estudante
 - e. _____
6. Até que série você estudou?
 - a. Primeiro grau/ensino fundamental incompleto
 - b. Primeiro grau/ensino fundamental completo
 - c. Segundo grau/colégio/ensino médio incompleto
 - d. Segundo grau/colégio/ensino médio completo
 - e. Faculdade/universitário incompleto
 - f. Faculdade/universitário completo
 - g. Pós-graduação
7. Quantas pessoas moram na sua casa? _____
- 8.
9. Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicílio para efeito de classificação econômica. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses. INSTRUÇÃO: Todos os itens devem ser perguntados pelo entrevistador e respondidos pelo entrevistado. Vamos começar?

No domicílio tem _____ (LEIA CADA ITEM)

ITENS DE CONFORTO	NÃO POSSUI	QUANTIDADE QUE POSSUI			
		1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de <i>freezers</i> independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças					
Quantidade de fornos de micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:	
1	Asfaltada/Pavimentada
2	Terra/Cascalho

Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

Nomenclatura atual	Nomenclatura anterior
Analfabeto / Fundamental I incompleto	Analfabeto/Primário Incompleto
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	Primário Completo/Ginásio Incompleto
Fundamental completo/Médio incompleto	Ginásio Completo/Colegial Incompleto
Médio completo/Superior incompleto	Colegial Completo/Superior Incompleto
Superior completo	Superior Completo

ANEXO 4 – ARTIGO DE VALIDAÇÃO QUESTIONÁRIO KETO-CHECK

Article published online: 2022-10-17

794 Original Article



Validation of ketogenic diet adherence questionnaire: Keto-check *Validação de questionário de adesão à dieta cetogênica: Keto-check*

Lenyacia de Cassya Lopes Neri¹ Letícia Pereira de Brito Sampaio¹

¹ Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Instituto da Criança, São Paulo SP, Brazil.

Address for correspondence Lenyacia de Cassya Lopes Neri (e-mail: lenyacia@gmail.com).

Arq. Neuropsiquiatr. 2022;80(8):794-801.

Abstract

Background The ketogenic diet is a therapeutic option to control drug-resistant epileptic seizures and has difficult compliance standards due to adverse effects, psychosocial factors, or dietary restriction.

Objective To create and validate a ketogenic diet compliance questionnaire.

Methods Methodological study, convergent care. The instrument was analyzed (construct validation) by five judges during two cycles of the Delphi technique. The judges assessed the relevance and clarity by using the Likert scale with three levels and made suggestions. The validation of the instrument was calculated using the agreement rate and content validity index (CVI). The application by two nutritionists made it possible to test reproducibility using the Kappa coefficient. When comparing the classification with a template developed by the health professionals who cared for the patients in question, the Pearson correlation and Fisher exact tests were used. For the reliability test, self-applied data were collected and evaluated using Cronbach Alpha coefficient.

Results The questionnaire initially created with 11 multiple choice questions on a Likert scale was reduced to 10 questions with an agreement rate and the CVI classified as excellent after two rounds with judges. In the application of the tool, a kappa of 0.6087 was obtained, a Pearson that showed no significant difference between evaluators and a Cronbach α of 0.6483, with substantial consistency.

Conclusions This work resulted in the creation of an unprecedented and reliable questionnaire on adherence to the national ketogenic diet. Further studies should be performed to extrapolate the use of this questionnaire in different populations.

Keywords

- Diet
- Ketogenic
- Surveys and Questionnaires
- Treatment Adherence and Compliance

Resumo

Antecedentes A dieta cetogênica é um tratamento para epilepsia refratária e tem difícil adesão devido aos efeitos adversos, fatores psicossociais ou à própria restrição alimentar.

Objetivo Criar e validar um questionário de adesão à dieta cetogênica.

Métodos Estudo metodológico, convergente assistencial. O instrumento foi analisado (validação de constructo) por cinco juizes durante dois ciclos da técnica Delphi. Os

received
May 24, 2021
accepted
December 22, 2021

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0042-1755343>.
ISSN 0004-282X.

© 2022. Academia Brasileira de Neurologia. All rights reserved.
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)
Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

ANEXO 5 – ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO SOBRE A ANÁLISE FATORIAL DO QUESTIONÁRIO KETO-CHECK

The screenshot displays the Author Dashboard of a journal submission system. The top navigation bar includes links for Journals, Topics, Information, Author Services, Initiatives, and About. The user's email, lenyaciadecassya.lopesneri@unipiv.it, and options for My Profile, Logout, and Submit are also visible.

The dashboard is organized into three main menu sections on the left: User Menu, Submissions Menu, and Reviewers Menu. The main content area is titled 'Author Dashboard' and features a 'collapse all' button and a 'Submit Manuscript' link.

Papers in progress (collapse(1))

Manuscript-ID	Title	Section/Special Issue/Topic	Status	Submission Date
foods-2421543	Factor analysis of the Brazilian questionnaire on adherence to ketogenic therapy: KetoCheck	S: Food Nutrition SI: Ketogenic Foods: Quality and Health Benefits	Under review	2023-05-12

Papers published (last 3 months) (collapse(1))

Manuscript-ID	Title	Section/Special Issue/Topic	Status	Submission Date
foods-2310802	A Review of Ketogenic Dietary Therapies for Epilepsy and Neurological Diseases: A Proposal to implement an Adapted Model to Include Healthy Mediterranean Products	S: Food Nutrition SI: Ketogenic Foods: Quality and Health Benefits	Website online	2023-03-13

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E, Institute of Neurology IRCCS C. Mondino Foundation. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res.* 2006 Feb;68(2):145–80.
2. Charlie Foundation for ketogenic therapies [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://charlifoundation.org/about-us/>
3. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open.* 2018 Jun;3(2):175–92.
4. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 7;11:CD001903.
5. Sukkar SG, Muscaritoli M. A clinical perspective of low carbohydrate ketogenic diets: A narrative review. *Front Nutr.* 2021 Jul 12;8:642628.
6. Gross E, Putananickal N, Orsini A-L, Schmidt S, Vogt DR, Cichon S, et al. Efficacy and safety of exogenous ketone bodies for preventive treatment of migraine: A study protocol for a single-centred, randomised, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Trials.* 2019 Jan 17;20(1):61.
7. Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol.* 2018 Jan;17(1):84–93.
8. Kossoff E, Cervenka M. Ketogenic dietary therapy controversies for its second century. *Epilepsy Curr.* 2020 May;20(3):125–9.
9. Sampaio LP de B. ABC da dieta cetogênica. DOC Content, editor. 2018.
10. Cabrera AM, Fain H, Fain B, Muniategui J, Buiras VM, Galicchio S, et al. [Treatment of refractory epilepsy. A comparison between classic ketogenic diet and modified Atkins diet in terms of efficacy, adherence, and undesirable effects]. *Nutr Hosp.* 2021 Dec 9;38(6):1144–8.
11. Lima PA de, Sampaio LP de B, Damasceno NRT. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics (Sao Paulo).* 2014 Dec;69(10):699–705.
12. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 24;6(6):CD001903.

13. Ye F, Li X-J, Jiang W-L, Sun H-B, Liu J. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. *J Clin Neurol*. 2015 Jan 2;11(1):26–31.
14. Reyes-Flores E, Trejo-Alvarez R, Arguijo-Abrego S, Jiménez-Gómez A, Castillo-Castro A. Therapeutic adherence: concepts, determinants and new strategies. *Rev Med Hondur*. 2016;84.
15. Sabate E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. World Health Organization, editor. Switzerland; 2003.
16. Desroches S, Lapointe A, Ratté S, Gravel K, Légaré F, Turcotte S. Interventions to enhance adherence to dietary advice for preventing and managing chronic diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD008722.
17. Al-Salmi N, Cook P, D'Souza MS. Diet Adherence among Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Concept Analysis. *Oman Med J*. 2022 Mar 22;37(2):e361.
18. Fawcett J. Thoughts about meanings of compliance, adherence, and concordance. *Nurs Sci Q*. 2020 Oct;33(4):358–60.
19. Schoeler NE, MacDonald L, Champion H, Cross JH, Sander JW, Sisodiya SM, et al. Assessing parents' attitudes towards ketogenic dietary therapies. *Epilepsy Behav*. 2014 Oct;39:1–5.
20. Sousa H, Ribeiro O, Paúl C, Costa E, Miranda V, Ribeiro F, et al. Social support and treatment adherence in patients with end-stage renal disease: A systematic review. *Semin Dial*. 2019 Nov;32(6):562–74.
21. Fenton C, Groveman S, Chee CM, Bergqvist AGC. Benefits of a ketogenic teaching kitchen. *J Child Neurol*. 2019 Dec;34(14):886–90.
22. Barone B, Rodacki M, Cenci MCP, Zajdenverg L, Milech A, Oliveira JEP de. [Diabetic ketoacidosis in adults--update of an old complication]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Dec;51(9):1434–47.
23. Williams MS, Turos E. The chemistry of the ketogenic diet: updates and opportunities in organic synthesis. *Int J Mol Sci*. 2021 May 15;22(10).
24. Gibson AA, Eroglu EI, Rooney K, Harper C, McClintock S, Franklin J, et al. Urine dipsticks are not accurate for detecting mild ketosis during a severely energy restricted diet. *Obes Sci Pract*. 2020 Oct;6(5):544–51.
25. Landry MJ, Crimarco A, Perelman D, Durand LR, Petlura C, Aronica L, et al. Adherence to Ketogenic and Mediterranean Study Diets in a Crossover Trial: The Keto-Med Randomized Trial. *Nutrients*. 2021 Mar 17;13(3).
26. Coppola G, Veggiotti P, Cusmai R, Bertoli S, Cardinali S, Dionisi-Vici C, et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. *Epilepsy Res*. 2002 Feb;48(3):221–7.

27. Amari A, Grace NC, Fisher WW. Achieving and maintaining compliance with the ketogenic diet. *J Appl Behav Anal.* 1995;28(3):341–2.
28. Kossoff EH, Doerr SS, Turner Z. How do parents find out about the ketogenic diet? *Epilepsy Behav.* 2012 Aug;24(4):445–8.
29. Farasat S, Kossoff EH, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP, Freeman JM. The importance of parental expectations of cognitive improvement for their children with epilepsy prior to starting the ketogenic diet. *Epilepsy Behav.* 2006 Mar;8(2):406–10.
30. McNamara NA, Carbone LA, Shellhaas RA. Epilepsy characteristics and psychosocial factors associated with ketogenic diet success. *J Child Neurol.* 2013 Oct;28(10):1233–7.
31. European Commission. Guidelines for the development and criteria for the adoption of health survey instruments. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2005.
32. de Andrade ALSS, Zicker F. Avaliação de testes diagnósticos. *Métodos de Investigação Epidemiológica em Doenças Transmissíveis.* Organização Pan-americana da Saúde; 1997. p. 21–40.
33. American Educational Research Association. Standards for Educational and Psychological Testing. Washington: American Educational Research Association; 2014.
34. American Psychological Association. Standards for educational and psychological tests and manuals. Washington, DC: Psychological Association; 1966.
35. Castro AV, Rezende M. A Técnica Delphi e seu uso na pesquisa de enfermagem: revisão bibliográfica. *Rev Min Enferm.* 2009;13(3):429–34.
36. Silvino RC de AS, Trida VC, Castro ADRV, Neri L de CL. Construction and validation of the neonatal nutritional risk screening tool. *Rev Paul Pediatr.* 2020 Dec 18;39:e2020026.
37. Hosain SA, La Vega-Talbott M, Solomon GE. Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol.* 2005 Feb;32(2):81–3.
38. ABEP AB de E de P. Critério de classificação econômica Brasil. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; 2019.
39. Sijtsma K, Pfadt JM. Part II: on the use, the misuse, and the very limited usefulness of cronbach's alpha: discussing lower bounds and correlated errors. *Psychometrika.* 2021 Dec;86(4):843–60.
40. Sijtsma K. On the use, the misuse, and the very limited usefulness of cronbach's alpha. *Psychometrika.* 2009 Mar;74(1):107–20.
41. Damásio BF. Contribuições da Análise Fatorial Confirmatória Multigrupo

- (AFCMG) na avaliação de invariância de instrumentos psicométricos. *Psico-USF*. 2013 Aug;18(2):211–20.
42. Lorenzo-Seva U, Ferrando PJ. FACTOR: a computer program to fit the exploratory factor analysis model. *Behav Res Methods*. 2006 Feb;38(1):88–91.
 43. Lorenzo-Seva U, Van Ginkel JR. Multiple Imputation of missing values in exploratory factor analysis of multidimensional scales: estimating latent trait scores. *analesps*. 2016 Apr 3;32(2):596.
 44. Bartlett MS. A note on the multiplying factors for various chi square approximations. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1954;296–8.
 45. KAISER H. An index of factorial simplicity. *Psychometrika*. 1974;39(1):31–6.
 46. Timmerman ME, Lorenzo-Seva U. Dimensionality assessment of ordered polytomous items with parallel analysis. *Psychol Methods*. 2011 Jun;16(2):209–20.
 47. Ferrando PJ, Lorenzo-Seva U. Assessing the quality and appropriateness of factor solutions and factor score estimates in exploratory item factor analysis. *Educ Psychol Meas*. 2018 Oct;78(5):762–80.
 48. Browne MW, Cudeck R. Alternative ways of assessing model fit. In: Bollen KA, Long JS, editors. *Testing structural equation models*. Sage; 1993. p. 136–62.
 49. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
 50. Tucker L, Lewis C. A reliability coefficient for maximum likelihood factor analysis. *Psychometrika*. 1973;38(1):1–10.
 51. Hu L, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*. 1999 Jan;6(1):1–55.
 52. Jöreskog KG. LISREL: Analysis of linear structural relationships by maximum likelihood, instrumental variables, and least squares methods. . In: Jöreskog KG, Sörbom D, editors. *Advances in factor analysis and structural equation models*. Abt Books; 1981. p. 23–51.
 53. Raykov T. Estimation of composite reliability for congeneric measures. *Appl Psychol Meas*. 1997 Jun;21(2):173–84.
 54. McDonald RP. *Test theory: A unified treatment*. . Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 1999.
 55. Barwick K, Parker T, Murphy N, Todd A, Leveritt M, Wilkinson SA. Development and pilot testing of a parent-reported health-related quality of life measure for children on the ketogenic diet: The KetoQoL. *Nutr Diet*. 2017 Nov;74(5):521–8.
 56. Modi AC, Junger KF, Mara CA, Kellermann T, Barrett L, Wagner J, et al. Validation of the PedsQL Epilepsy Module: A pediatric epilepsy-specific health-

- related quality of life measure. *Epilepsia*. 2017 Nov;58(11):1920–30.
57. Poelzer K, Mannion C, Ortiz MM, Bang R, Woods P. A systematic review of the quality of life for families supporting a child consuming the ketogenic diet for seizure reduction. *Curr Dev Nutr*. 2019 May;3(5):nzz079.
 58. Corporation IBM. *SPSS Statistics for Windows*. New York: IBM Corp; 2016.
 59. Richardson J, Iezzi A, Khan MA, Maxwell A. Validity and reliability of the Assessment of Quality of Life (AQoL)-8D multi-attribute utility instrument. *Patient*. 2014;7(1):85–96.
 60. Krousel-Wood M, Craig LS, Peacock E, Zlotnick E, O’Connell S, Bradford D, et al. Medication adherence: expanding the conceptual framework. *Am J Hypertens*. 2021 Sep 22;34(9):895–909.
 61. Blackford R. Not your parents’ ketogenic diet - Flexibility in 2020. *Epilepsy Res*. 2020 May;162:106307.
 62. Baby N, Vinayan KP, Pavithran N, Grace Roy A. A pragmatic study on efficacy, tolerability and long term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmaco-resistant epilepsy. *Seizure*. 2018 May;58:41–6.
 63. Wibisono C, Rowe N, Beavis E, Kepreotes H, Mackie FE, Lawson JA, et al. Ten-year single-center experience of the ketogenic diet: factors influencing efficacy, tolerability, and compliance. *J Pediatr*. 2015 Apr;166(4):1030-6.e1.
 64. Kverneland M, Molteberg E, Haavardsholm KC, Pedersen S, Ramm-Pettersen A, Nakken KO. Dietary therapy for epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2017 Sep 5;137(16).
 65. Sandu C, Burloiu CM, Barca DG, Magureanu SA, Craiu DC. Ketogenic Diet in Patients with GLUT1 Deficiency Syndrome. *Maedica (Buchar)*. 2019 Jun;14(2):93–7.
 66. Michie, van Stralen, West. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci*. 2011 Apr 23;6:42.
 67. McDonald TJW, Henry-Barron BJ, Felton EA, Gutierrez EG, Barnett J, Fisher R, et al. Improving compliance in adults with epilepsy on a modified Atkins diet: A randomized trial. *Seizure*. 2018 Aug;60:132–8.
 68. Sampaio LP de B. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Oct;74(10):842–8.
 69. Kalra S, Singla R, Rosha R, Sharma S, Surana V, Kalra B. Pre ketogenic diet counselling. *J Pak Med Assoc*. 2019 Apr;69(4):592–4.