

ATUALIZAÇÃO SOBRE O PAPEL DA DIETA CETOGÊNICA NO CONTROLE DA EPILEPSIA REFRATÁRIA AO TRATAMENTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

DOS REIS, Lurian Nathalia Fritsch¹
DE OLIVEIRA, Clarissa Vasconcelos²

RESUMO

A epilepsia refratária, caracterizada pela persistência das crises convulsivas mediante a otimização do tratamento farmacológico, afeta aproximadamente 30% dos pacientes com epilepsia. A dieta cetogênica (DC), rica em lipídios e pobre em carboidratos, tem se destacado como alternativa terapêutica promissora em situações de refratariedade, especialmente em crianças, por induzir cetose e reduzir a excitabilidade neuronal. Assim, esta revisão sistemática, baseada no protocolo PRISMA, investigou estudos publicados entre 2019 e 2025, selecionando 9 artigos que abordaram a eficácia da DC no controle de crises epilêpticas. Evidências apontam para uma redução significativa da frequência de crises, com até 50% dos pacientes apresentando melhora clínica, especialmente os pediátricos. Em adultos, os resultados também foram positivos, embora menos consistentes. A adesão à dieta, no entanto, é um desafio, influenciada por fatores como a palatabilidade e os efeitos adversos, que incluem distúrbios gastrointestinais e alterações no perfil lipídico. Apesar dos benefícios observados, há lacunas quanto à segurança a longo prazo, adesão e impacto no crescimento infantil. Assim, recomenda-se o monitoramento contínuo durante o tratamento e a realização de novos estudos clínicos randomizados para consolidar as evidências. A DC se mostra uma alternativa viável para pacientes com epilepsia refratária, sobretudo aqueles que não são candidatos à cirurgia, mas requer personalização, suporte multidisciplinar e mais investigação científica.

PALAVRAS-CHAVE: Dieta Cetogênica. Epilepsia Refratária a Medicamentos. Epilepsia.

UPDATE ON THE ROLE OF THE KETOGENIC DIET IN THE MANAGEMENT OF DRUG-RESISTANT EPILEPSY: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Refractory epilepsy, characterized by the persistence of seizures despite optimized pharmacological treatment, affects approximately 30% of patients with epilepsy. The ketogenic diet (KD), high in fats and low in carbohydrates, has emerged as a promising therapeutic alternative in cases of refractoriness, especially in children, due to its ability to induce ketosis and reduce neuronal excitability. This systematic review, based on the PRISMA protocol, investigated studies published between 2019 and 2025, selecting 9 articles that examined the effectiveness of the KD in controlling epileptic seizures. Evidence indicates a significant reduction in seizure frequency, with up to 50% of patients showing clinical improvement, particularly in pediatric populations. In adults, results were also positive, though less consistent. However, adherence to the diet remains a challenge, influenced by factors such as palatability and adverse effects, including gastrointestinal disturbances and changes in lipid profiles. Despite the observed benefits, there are still gaps regarding long-term safety, adherence, and impact on child growth. Therefore, continuous monitoring during treatment is recommended, along with further randomized clinical trials to strengthen the evidence base. The KD presents itself as a viable alternative for patients with refractory epilepsy, especially those who are not candidates for surgery, but it requires personalization, multidisciplinary support, and further scientific investigation.

KEYWORDS: Ketogenic Diet. Drug-Resistant Epilepsy

¹ Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. E-mail: lnfreis@minha.fag.edu.br

² Doutora em Farmacologia. Professora titular do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz, Cascavel (PR). E-mail: clarissaoliveira@fag.edu.br

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), a epilepsia é considerada uma patologia cerebral caracterizada por qualquer uma das seguintes condições: (1) ocorrência de pelo menos duas crises convulsivas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo em um intervalo superior a 24 horas; (2) ocorrência de uma única crise não provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de crises adicionais semelhantes ao risco geral de recorrência (pelo menos 60%) após duas crises não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos; ou (3) diagnóstico de uma síndrome epiléptica (Fisher, 2014). Por sua vez, a crise convulsiva é definida como a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devido a uma atividade neuronal anormal excessiva ou assíncrona no cérebro (Lee, 2020).

Ainda de acordo com a ILAE, a epilepsia é uma condição neurológica que pode afetar uma ampla gama de pacientes, com alguns grupos populacionais apresentando maior prevalência (International League Against Epilepsy, 2025a). Nesse sentido, a incidência da doença é particularmente elevada em dois extremos etários: crianças e idosos. Esse padrão epidemiológico deve-se, em parte, à maior susceptibilidade das crianças a condições como encefalopatias epiléticas e distúrbios do desenvolvimento neurológico, bem como à maior prevalência de fatores de risco adquiridos, como acidentes vasculares cerebrais, doenças neurodegenerativas e tumores na população idosa, que são fatores de risco para o desenvolvimento das crises epiléticas (Fisher, 2014). Além disso, há certa predominância da epilepsia em indivíduos do sexo masculino, possivelmente relacionada a fatores hormonais, genéticos e ao maior risco de traumatismos cranioencefálicos nessa população. Dessa forma, os grupos mais frequentemente afetados incluem crianças, idosos, homens e indivíduos com condições médicas subjacentes que aumentam o risco de ocorrência de crises convulsivas (Thompson, 2005).

Em relação aos tipos de epilepsia, de acordo com a ILAE (2017), estas são organizadas em três níveis principais, de acordo com o tipo de crise, o tipo de epilepsia e em síndrome epilética (Fisher, 2017; Josephson 2021; Scheffer, 2017). O primeiro nível engloba os tipos de crise, as quais são classificadas de acordo com seu início, podendo ser de início focal, generalizado ou desconhecido. O segundo nível diz respeito aos tipos de epilepsia, que são definidos após a identificação dos tipos de crise podendo ser classificados em focal, generalizado, combinada generalizada ou focal e de tipo desconhecido. O terceiro nível da classificação engloba a identificação das síndromes epiléticas específicas, havendo implicações prognósticas e terapêuticas. Exemplos incluem epilepsias generalizadas genéticas, como a epilepsia de ausência infantil e a epilepsia mioclônica juvenil (Fisher, 2017; Cross, D'souza, 2017; French, 2017; Josephson, 2021; Scheffer, 2017).

A epilepsia refratária aos tratamentos farmacológicos convencionais afeta aproximadamente 30% dos pacientes com diagnóstico de epilepsia, sendo caracterizada pela persistência das crises convulsivas mediante a otimização do tratamento farmacológico (Borowicz-Reutt, 2024; Boison, 2020). A persistência dos episódios convulsivos é um fator de ampliação da morbimortalidade desses pacientes além de comprometer a qualidade de vida e o desenvolvimento neurológico, especialmente em criança. Nesse contexto, surgem alternativas terapêuticas complementares à terapia farmacológica, como a dieta cetogênica (Borowicz-Reutt, 2024; Boison, 2020; Ułamek-Kozioł, 2019; Verrotti, 2020).

Essa abordagem dietética almeja simular os efeitos do jejum através da alta ingestão de gordura associada a restrição de carboidratos, induzindo o estado de cetose metabólica. Estudos reforçam a eficácia da dieta cetogênica como uma opção terapêutica valiosa para pacientes com epilepsia refratária, oferecendo uma redução significativa na frequência de crises e melhorias em aspectos cognitivos e comportamentais (El-Rashidy, 2023; Josephson, 2021; Duncan, 2005; Zarnowska, 2020). No entanto, apesar dos relatos clínicos de sucesso dessa abordagem, existem ainda lacunas importantes na literatura a curto e longo prazo acerca da segurança, adesão e possíveis efeitos colaterais.

Dessa forma, o objetivo desta revisão sistemática consiste em analisar a eficácia da dieta cetogênica no manejo da epilepsia refratária, e investigar o impacto desse recurso terapêutico na qualidade de vida dos pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPILEPSIA REFRATÁRIA

A epilepsia, condição patológica crônica, é frequentemente passível de controle por meio da abordagem terapêutica com fármacos anticonvulsivantes ou abordagem cirúrgica em determinadas indicações (Yoo; Panov, 2019). Contudo, estima-se que cerca de 30% dos pacientes epiléticos apresentam epilepsia refratária, isto é, apesar do uso otimizado dos fármacos anticonvulsivantes, as crises convulsivas permanecem sem controle (El-Rashidy *et al.*, 2023). De acordo com a definição da International League Against Epilepsy (ILAE), considera-se falha terapêutica, ou fármaco resistência, quando o controle sustentado das crises epiléticas não é alcançado apesar do uso de, no mínimo, dois esquemas apropriados de medicamentos antiepiléticos, tolerados e bem escolhidos, usados de forma isolada ou em combinação (International League Against Epilepsy, 2025b). Dentre os exemplos mais comuns de epilepsia refratária estão a Síndrome de Lennox-Gaustat, Síndrome de

West, epilepsia mioclônica-astática, Síndrome de Dravet, esclerose tuberosa, Síndrome de Laundau-Kleffner e a Síndrome de Rett (Murugan; Boison, 2020).

A literatura aponta como preditores da resistência aos medicamentos a alta frequência inicial de crises, a etiologia subjacente e a falha na resposta precoce aos antiepilépticos (Yoo, 2019).

A persistência dos episódios convulsivos é um fator de ampliação da morbimortalidade desses pacientes, além de comprometer a qualidade de vida e o desenvolvimento neurológico, especialmente em crianças (Boison, 2020). Nesse cenário, destaca-se que pacientes com epilepsia refratária apresentam qualidade de vida, função familiar e apoio social menores do que outros doentes crônicos, como diabéticos e hipertensos (Yoo, 2019). Ademais, a refratariedade aos anticonvulsivantes aumenta o risco de morte súbita e inesperada relacionada à epilepsia, conhecida como SUDEP (do inglês *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*). A SUDEP é definida como um evento fatal em pacientes epiléticos, em que as crises podem ou não preceder a morte, não havendo nem uma outra causa possível de morte identificável (International League Against Epilepsy, 2025). A proporção de SUDEP é comparável entre crianças e adultos, representando aproximadamente 1,2 por 1000 pessoas-ano, embora esse valor possa estar subestimado devido a dificuldade de identificação dos casos. O fator de risco mais relevante é a presença de crises tônico-clônicas generalizadas, especialmente quando ocorrem durante o sono (Keller *et al.*, 2018).

A abordagem da epilepsia visa três objetivos fundamentais: otimizar o controle das crises, minimizar os efeitos adversos dos tratamentos e promover a manutenção ou melhoria da qualidade de vida dos pacientes (Yoo; Panov, 2019). Diante disso, existem opções terapêuticas alternativas e complementares para o manejo das crises fármaco resistentes, entre as quais destaca-se a dieta cetogênica (DC). Embora tenha se mostrado benéfica como terapia adjuvante em casos de epilepsia generalizada, incluindo a epilepsia tônico-clônica, mioclônica e atáxica, essa intervenção dietética tem sido historicamente subutilizada no tratamento de crises convulsivas refratárias (Borowicz-Reutt, 2024). Uma das razões para este fato, é a falta de palatabilidade da dieta cetogênica clássica, o que reduz as taxas de adesão dos pacientes (Lopes Neri *et al.*, 2024).

2.2 DIETA CETOGÊNICA

O termo cetogênica é usado para descrever uma variedade de dietas. Para a maioria das pessoas, o consumo de apenas 20 a 50 gramas de carboidratos por dia leva à presença de corpos cetônicos mensuráveis na urina. Essas são chamadas de dietas cetogênicas de muito baixo carboidrato. Outra forma de classificação – utilizada no tratamento da epilepsia farmacorresistente – baseia-se na proporção entre lipídios e a soma de proteínas e carboidratos da dieta. Na versão clássica, ou mais

restrita, essa proporção é 4:1 (dietas nas quais menos de 5% da energia provém de carboidratos) (Ułamek-Kozioł *et al.*, 2019).

A proporção entre lipídios e não lipídios (proteínas totais e carboidratos), conhecida como proporção cetogênica, é geralmente determinada como 4:1, 3:1 ou 2:1. Isso significa que, para cada 4, 3 ou 2 gramas de gordura, há 1 grama de proteínas e carboidratos somados (Borowicz-Reutt; Krawczyk; Czernia, 2024). A proporção mais desejada em condições clínicas é a de 4:1, fornecendo 80% da energia total a partir de gorduras — principalmente triglicerídeos de cadeia longa —, 15% a partir de proteínas e 5% de carboidratos (Ułamek-Kozioł *et al.*, 2019). Os triglicerídeos de cadeia longa são então metabolizados em partículas menores, ou seja, ácidos graxos de cadeia média. Quanto maior a proporção cetogênica, mais restritiva e, teoricamente, mais eficaz é a dieta (Borowicz-Reutt; Krawczyk; Czernia, 2024).

A proporção da composição da dieta é projetada de forma a induzir a cetose, estado metabólico em que o corpo passa a utilizar cetonas, derivadas da oxidação dos ácidos graxos, como principal fonte de energia em vez da glicose. Desse modo, é importante que as gorduras incluídas na dieta sejam bem balanceadas entre os tipos de ácidos graxos, saturados, monoinsaturados e poli-insaturados, enquanto as proteínas devem ser mantidas nos níveis mínimos necessários para o crescimento e a manutenção do corpo (Verrotti *et al.*, 2020).

2.3 USO DA DIETA CETOGÊNICA NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA

A história da dieta cetogênica como uso terapêutico possui relatos desde o tempo de Hipócrates, quando crises epiléticas eram tratadas via restrição dietética. A primeira menção dos efeitos benéficos do jejum na epilepsia pode ser encontrada no Novo Testamento (Borowicz-Reutt, 2024). Com o avanço do conhecimento sobre o metabolismo energético, o jejum terapêutico passou a ser gradualmente substituído por uma dieta rica em gorduras e pobre em carboidratos — a dieta cetogênica — que simula os efeitos metabólicos do jejum, como a cetose. O relato histórico de Wilder em 1921, sobre o uso da dieta cetogênica clássica para o tratamento da epilepsia, marcou o início do reconhecimento da dieta como uma intervenção terapêutica eficaz em epilepsias refratárias. Naquela época, as opções de tratamento farmacológico eram limitadas, e a DC surgiu como uma alternativa promissora para o manejo de epilepsias intratáveis, especialmente em crianças (Ułamek-Kozioł, 2019).

A abordagem nutricional baseada em uma dieta cetogênica, atua alterando o metabolismo cerebral, promovendo um estado de cetose metabólica. Esse estado bioquímico, ao mimetizar os efeitos do jejum, está associado ao aumento do limiar das crises convulsivas e à redução da frequência

das crises, possivelmente por mecanismos neuroprotetores e moduladores da excitabilidade neuronal (Borowicz-Reutt, 2024; Boison, 2020; Ułamek-Kozioł, 2019; Verrotti, 2020). Além disso, a dieta cetogênica tem sido associada a melhorias cognitivas e comportamentais. Pacientes em uso dessa estratégia terapêutica tendem a apresentar maior atenção, estado de alerta e desempenho cognitivo (Rho, 2019). É relevante destacar que, segundo a literatura, quanto maior a proporção de gordura na dieta cetogênica, maior tende a ser sua eficácia teórica na prevenção das crises convulsivas (Verrotti, 2020).

De modo geral, a dieta cetogênica pode ser aplicada em todas as faixas etárias. No entanto, segundo a literatura, observa-se maior tolerância e resultados mais positivos expressivos em crianças e adolescentes, especialmente naqueles com menos de 10 anos de idade. Isso se deve ao fato de que, biologicamente, as crianças apresentam maior facilidade em entrar no estado de cetose e, conseqüentemente, tendem a responder de forma mais eficaz à terapêutica dietética. (Borowicz-Reutt, 2024; Ułamek-Kozioł, 2019; Verrotti, 2020).

Apesar de estudos reforçam a eficácia da dieta cetogênica como uma opção terapêutica valiosa para pacientes com epilepsia refratária — promovendo redução significativa na frequência das crises e melhorias em aspectos cognitivos e comportamentais — ainda existem lacunas importantes quanto à sua segurança, adesão e aos possíveis efeitos colaterais a curto e longo prazo.

3. METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido como uma revisão sistemática, para estruturação dessa foi utilizada as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para garantir uma abordagem criteriosa ao estudo (PAGE *et al.*, 2021). O principal objetivo foi sintetizar e analisar as evidências disponíveis sobre o uso da dieta cetogênica no controle da epilepsia refratária, focando na redução dos sintomas, impacto na qualidade de vida dos pacientes, complicações associadas e satisfação com o tratamento.

Para orientar a revisão foi utilizada a estrutura PICO (Paciente/População, Intervenção, Comparação e Desfecho), para definir os parâmetros do estudo. Os pacientes/ população foram adultos diagnosticados com síndrome do olho seco refratária ao tratamento padrão. A intervenção de interesse foi o uso da dieta cetogênica para controle da epilepsia refratária. Na revisão não foram incluídas comparações diretas com outras intervenções, e os desfechos analisados foram a eficácia na redução dos sintomas e o impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Foram incluídos no rastreio dos artigos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais (coorte, caso-controle) e revisões sistemáticas que investiguem adultos e crianças diagnosticados com

epilepsia refratária e que avaliem o uso da dieta cetogênica como intervenção adicional. Foram excluídos da pesquisa estudos que não se concentram especificamente no uso da dieta cetogênica, bem como aqueles que envolvem grupos vulneráveis/incapazes, como portadores de deficiência mental grave, embriões/fetos, e indivíduos em situações de dependência ou vulnerabilidade especial.

As perguntas norteadoras desta pesquisa foram formuladas para abordar aspectos cruciais do uso da dieta cetogênica para controle de epilepsia refratária. Primeiro, investigou-se: Qual é a eficácia da dieta cetogênica para controle de epilepsia refratária não responsiva ao tratamento convencional? Esta questão busca esclarecer a capacidade da dieta cetogênica em reduzir os sintomas em pacientes que não respondem a tratamentos padrão. Em segundo plano: Quais são os impactos da dieta cetogênica na qualidade de vida dos pacientes, e quais fatores influenciam a sua aceitação e satisfação com este tratamento? Aqui, a dúvida está tanto no bem-estar geral dos pacientes quanto nos elementos que podem afetar positivamente ou negativamente a sua experiência com a dieta cetogênica, proporcionando uma visão abrangente sobre a viabilidade e as percepções do tratamento.

Realizou-se uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e Cochrane Library. Foram utilizados os descritores em saúde (DeCS) e termos equivalentes em inglês, como “ketogenic diet”, “refractory epilepsy”, “seizure control”, “diet effects”(BIREME – Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, 2025). A pesquisa foi limitada a artigos publicados entre 2019 e janeiro de 2025, para garantir a atualidade das evidências.

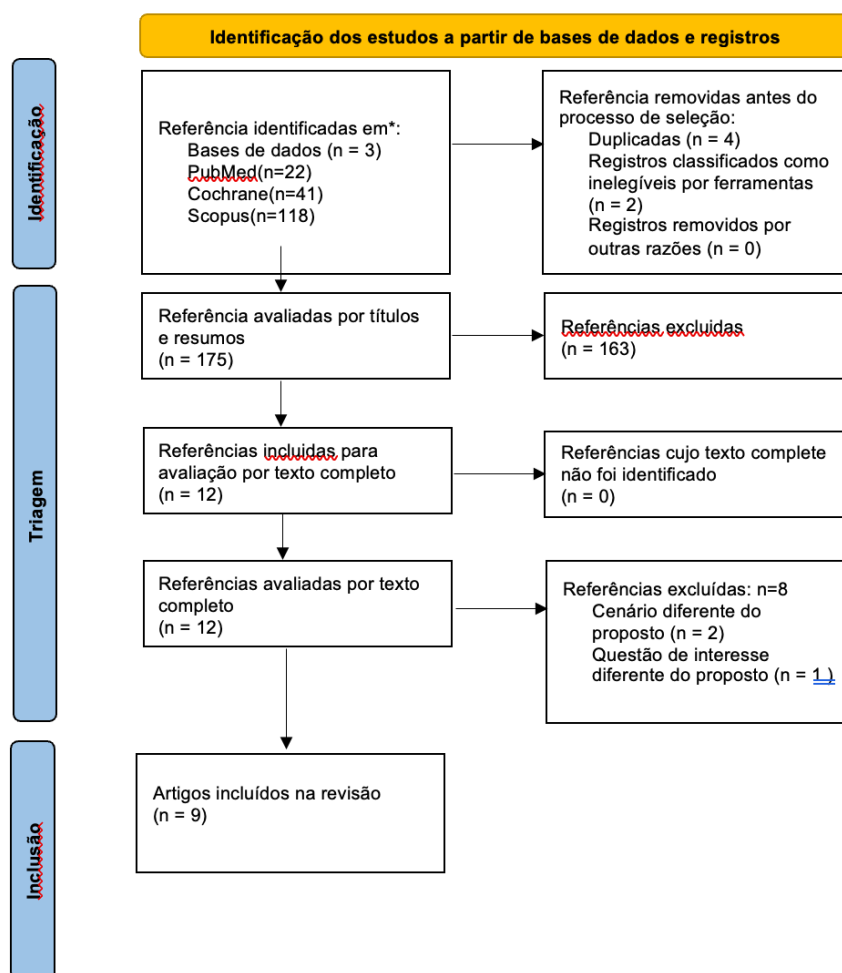
Dois autores foram responsáveis pela seleção de estudos, resumos e títulos. O software EndNote foi utilizado para eliminar duplicatas e realizar a triagem inicial dos resumos. Posteriormente, dois autores revisaram os textos completos dos estudos que foram considerados elegíveis. O protocolo PRISMA foi rigorosamente aplicado para assegurar a transparência e a reprodutibilidade do estudo. O processo de seleção envolveu primeiro a identificação de registros, seguida pela triagem de títulos e resumos para verificar a elegibilidade, e culminando na avaliação detalhada dos textos completos dos estudos potencialmente relevantes. Somente os estudos que atenderam a todos os critérios de inclusão foram incorporados na revisão sistemática.

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos usando um formulário padronizado, que utiliza informações sobre as características dos estudos, intervenções, desfechos e resultados. A síntese dos dados foi realizada de acordo com as diretrizes PRISMA, e apresentadas em um fluxograma (Figura 1) para documentar cada etapa do processo de seleção dos estudos. Este procedimento garante que os resultados sejam apresentados de maneira clara e organizada, permitindo respostas precisas às questões de pesquisa. O método estruturado não apenas garante a integridade científica, mas também ajuda na aplicabilidade prática dos resultados encontrados.

A meta-análise não pôde ser realizada, pois não havia grupos comparativos disponíveis em estudos prospectivos.

Figura 1: Fluxograma PRISMA Fluxo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos (PRISMA)

PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases and registers only



Fonte: Adaptado de Page (2021).

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O fluxograma apresentado detalha o processo de seleção de estudos em uma revisão sistemática, evidenciando as etapas de identificação, triagem e inclusão. Inicialmente, foram identificados 181 registros em bases de dados, dos quais 6 foram excluídos antes da triagem, por serem duplicados (n=4) ou classificados como inelegíveis por ferramentas automatizadas baseadas em critérios como ano, tipo de estudo e tema. Restaram 12 registros submetidos à triagem, resultando na exclusão de 3

por não atenderem aos critérios propostos. Por fim, 9 publicações foram incluídas na revisão sistemática, indicando que o rigor metodológico reduziu significativamente o número inicial de documentos, garantindo a relevância e a qualidade das evidências revisadas.

4.1 MECANISMO DE AÇÃO DA DIETA CETOGÊNICA NA EPILEPSIA REFRATÁRIA

Ao iniciar a dieta cetogênica ocorre uma redução com posterior estabilização da concentração de glicose sanguínea, inibindo a liberação de insulina pós-prandial. Com o esgotamento dos estoques de glicogênio, o corpo como alternativa passa a produzir glicose endogenamente por meio da gliconeogênese (Çağiran, 2024). À medida que a dieta progride, havendo uma menor oferta de glicose ao organismo, a gliconeogênese torna-se insuficiente para atender as demandas metabólicas corporais. Como resultado, o organismo passa a utilizar os ácidos graxos livres — provenientes tanto do tecido adiposo quanto da dieta — como principal fonte alternativa de energia aeróbia em substituição à glicose (Faheem *et al.*, 2024). À medida que a dieta cetogênica (DC) progride e a razão insulina/glucagon se mantém reduzida, a gliconeogênese torna-se progressivamente incapaz de suprir as demandas energéticas do organismo. Em resposta, ocorre a mobilização de ácidos graxos livres (AGLs) tanto de depósitos adiposos quanto da ingestão alimentar, os quais passam a representar a principal fonte energética em substituição à glicose. Na ausência de glicose disponível, o cérebro adapta-se ao novo perfil metabólico utilizando corpos cetônicos, derivados da oxidação hepática dos AGLs, como principal substrato para a produção de energia aeróbica (Veech *et al.*, 2001).

A exposição prolongada a baixos níveis de insulina favorece a captação de AGLs pelas mitocôndrias hepáticas por meio da carnitina palmitoiltransferase I (CPT-1), permitindo sua degradação a acetil-CoA via β -oxidação. Na DC clássica, essa via é intensificada, resultando em um acúmulo de acetil-CoA, que é redirecionado para a cetogênese. Nessa via metabólica, duas moléculas de acetil-CoA são convertidas enzimaticamente em acetoacetato (ACA), que pode sofrer degradação espontânea em acetona ou ser convertido em β -hidroxibutirato (BHB). Os corpos cetônicos ACA, BHB e acetona acumulam-se no plasma durante a adesão prolongada à DC, sendo transportados ao sistema nervoso central via o transportador monocarboxilato tipo 1 (MCT-1). BHB e ACA apresentam interconversão bidirecional, enquanto o ACA pode ainda ser convertido em acetona. O excesso desses compostos é excretado pela urina ou, no caso da acetona, pelos pulmões. No cérebro, ACA e BHB são metabolizados em acetil-CoA, integrando-se ao ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) e promovendo a produção de ATP por meio da fosforilação oxidativa, facilitada pelas coenzimas reduzidas NADH e FADH₂ na cadeia transportadora de elétrons mitocondrial (Veech *et al.*, 2001).

Importa destacar que os corpos cetônicos fornecem maior rendimento energético (ATP) por unidade de substrato em comparação à glicose, constituindo uma via metabólica eficiente para a manutenção da homeostase energética, mesmo em condições de restrição calórica (Hartman; Vining, 2007; Schwartz; Boyes; Aynsley-Green, 1989). Nesse cenário, o cérebro, embora possua uma exigência mínima absoluta por glicose — ao contrário de outros órgãos —, pode obter até 60% de sua energia a partir de derivados dos ácidos graxos livres, quando suas concentrações plasmáticas atingem entre 2 e 4 mM (Çağiran; Yilmaz, 2024).

Os mecanismos responsáveis pelos efeitos benéficos da dieta cetogênica em distúrbios neurológicos como a epilepsia permanecem apenas parcialmente elucidados, conforme discutido na literatura médica. A hipótese de que os corpos cetônicos desempenham papel fundamental no desenvolvimento cerebral fetal e infantil, ao fornecerem uma fonte alternativa de energia durante períodos de alta demanda metabólica, é sustentada por evidências de que, durante o desenvolvimento, o cérebro apresenta maior expressão de transportadores de monocarboxilatos e utiliza corpos cetônicos de forma mais eficiente, especialmente em situações de limitação de glicose (Barry *et al.*, 2018).

A cetose é considerada um mecanismo adaptativo essencial para a sobrevivência biológica humana, particularmente em contextos de jejum, restrição alimentar ou períodos de alta demanda energética, nos quais a disponibilidade de glicose é limitada (Çağiran; Yilmaz, 2024). Nesses cenários, a produção hepática de corpos cetônicos permite a manutenção do suprimento energético cerebral, sendo este mecanismo visto como crucial para a evolução do cérebro humano, que apresenta alta demanda metabólica e dependência energética. O contexto em que a cetose é considerada essencial refere-se, portanto, a situações fisiológicas de escassez de glicose, como no período neonatal, durante o jejum prolongado ou em condições de estresse metabólico (Barry *et al.*, 2018).

A reintrodução desse sistema alternativo de fornecimento energético, por meio da dieta cetogênica, pode beneficiar condições de alta demanda metabólica cerebral, como a epilepsia, ao favorecer processos de reparo estrutural e funcional em redes neurais vulneráveis. A literatura sugere que a mudança do metabolismo cerebral de glicose para corpos cetônicos pode modular a excitabilidade neuronal, reduzir o estresse oxidativo e promover neuroproteção, mecanismos que contribuem para o controle das crises epiléticas e para a preservação da integridade das redes neurais. Além disso, a diversidade de mecanismos antiepiléticos atribuídos à dieta cetogênica, incluindo alterações na excitabilidade sináptica e efeitos neuroprotetores mediados pelos corpos cetônicos, reforça a relevância desse sistema energético alternativo em contextos de vulnerabilidade cerebral (Youngson; Morris; Ballard, 2017).

Apesar da eficácia clínica da dieta cetogênica no controle de epilepsia refratária, não dados consistentes na literatura que demonstram uma correlação consistente entre cetonúria, cetonemia ou acetona expirada e o controle das crises epiléticas (Çağiran; Yilmaz, 2024). No entanto, embora as medições de cetose nem sempre se correlacionarem com o controle das crises, elas são bons indicativos acerca da adesão da dieta – fator crucial para correlacionar a influência da dieta no controle das crises. a prática clínica, a quantificação desses parâmetros são métodos considerados simples e relativamente econômicos para avaliar a adesão à dieta (Barry *et al.*, 2018).

4.2 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DA EFICÁCIA: CONTROLE DE CRISES CONVULSIVAS

4.2.1 População pediátrica

Em estudo conduzido Kinsman *et al* (1992), foi analisado a resposta terapêutica ao uso da dieta cetogênica em 58 pacientes pediátrico com epilepsia refratária. No grupo analisado, a idade média de início das crises epiléticas foi de 13,7 meses de vida, sendo que 80% dos pacientes apresentam múltiplos tipos de crise. O número médio de antiepiléticos em uso por esse grupo antes do início da dieta foi de $4,9 \pm 1,7$ (erro padrão da média). O tempo de seguimento médio de uso da dieta sendo de 31 meses (variando entre 1-48 meses), o uso da dieta demonstrou melhora significativa no controle das crises epiléticas, redução no uso de fármacos antiepiléticos, aprimoramento do padrão de sono e melhora nos comportamentos gerais. Trinta e oito por cento apresentaram uma redução de pelo menos 50%(n=22) das crises, e 29% (n = 17) obtiveram controle praticamente completo dos episódios convulsivos. Das 39 crianças com melhora maior que 50% nas crises, 64% dessas obtiveram redução de pelo menos um dos antiepiléticos utilizado no manejo farmacológico das crises e 10% tiveram todos os antiepiléticos descontinuados. Em relação a melhora do comportamento cognitivo geral, 36% das crianças participantes do estudo foram relatadas como mais alerta e 23% apresentaram melhora no comportamento neurológico. De acordo com os dados da pesquisa, o tipo de crise não teve valor preditivo na determinação do sucesso da abordagem dietética. (Kinsman *et al.*, 1992)

Em estudo conduzido por Neal *et al* (2009), foi analisado o uso da dieta cetogênica e da dieta com triglicerídeos de cadeia média (MCT). Um grupo de 94 crianças com epilepsia refratária por um período de 3 meses (45 no grupo da dieta clássica, 49 no grupo MCT), 64 crianças por 6 meses (30 clássica, 34 MCT) e dados de 47 crianças estavam disponíveis por 12 meses (22 clássica, 25 MCT). As crianças estavam bem pareadas quanto à idade e ao sexo, sendo a maioria com idade entre 2 e 11 anos. e ao sexo, sendo a maioria com idade entre 2 e 11 anos. A média da porcentagem de crises em relação à linha de base após 6 meses foi 19,09% menor no grupo da dieta clássica (IC 95%: -8,08 a

46,25; $p = 0,165$) e, após 12 meses, 12,33% menor (IC 95%: -15,81 a 40,47; $p = 0,382$). Segundo o autor, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto ao número de crianças que obtiveram uma redução >90% ou >50% nas crises. O grupo com redução >90% incluem duas crianças que ficaram livres de crises após 3 meses (uma com dieta clássica e uma com dieta MCT), uma criança livre de crises após 6 meses (dieta clássica) e sete crianças livres de crises após 12 meses (quatro com dieta clássica e três com dieta MCT) (Neal *et al.*, 2009).

No estudo conduzido por Schoeler *et al.* (2021), que avaliou a abordagem dietética em oito crianças em um centro médico no Reino Unido, 60% dos pacientes alcançaram a resolução das crises epiléticas após o início da terapia cetogênica. A resolução das crises ocorreu, em média, 6,3 dias após o início do tratamento. No seguimento posterior ao início da dieta cetogênica, 18% das crianças permaneceram livres de crises, enquanto 47% continuaram apresentando crises epiléticas. O restante dos casos possuía status desconhecido ou veio a falecer durante o período do estudo. Apesar dos efeitos promissores observados nessa experiência clínica, o estudo ressalta que, devido ao pequeno número de participantes, é difícil atribuir de forma consistente a resposta clínica exclusivamente à dieta cetogênica. Isso se deve à variação no tempo entre o início da dieta e a resolução ou cessação das crises, bem como à ausência de informações detalhadas sobre outros tratamentos iniciados após a implementação da dieta. Segundo os autores, a resolução das crises não pode ser atribuída unicamente à dieta em nenhuma das oito crianças avaliadas, pois o controle das crises só foi alcançado após a introdução de outras terapias (Schoeler *et al.*, 2021).

Segundo Martin-McGill *et al.* (2020), em uma análise de cinco estudos que compararam diferentes intervenções com dietas cetogênicas em crianças, aproximadamente 50% dos participantes apresentaram uma redução significativa na frequência das crises epiléticas. Contudo, devido à heterogeneidade metodológica entre os estudos e às variações nas proporções das dietas utilizadas, não foi possível determinar com precisão o impacto quantitativo dessas intervenções no controle das crises (Martin-McGill *et al.*, 2020).

Em estudo realizado por Baby *et al.* (2018), a introdução da dieta cetogênica em uma coorte pediátrica composta por 48 pacientes do sexo masculino e 26 do sexo feminino (relação M:F = 1,84:1) resultou em resposta clínica significativa. Na última avaliação de seguimento, 44 crianças (59,5%) apresentaram redução superior a 50% na frequência das crises epiléticas. Dentre essas, 19 (25,7%) relataram redução entre 50% e 90%, enquanto 25 crianças (33,7%) alcançaram redução superior a 90%. Notavelmente, seis participantes (8,1%) tornaram-se completamente livres de crises durante a fase de manutenção da intervenção dietética, com início da remissão total observado em diferentes momentos: uma após 1 mês, uma após 3 meses, uma após 6 meses, uma após 1 ano e duas após 4

meses de início da dieta. A duração da manutenção da ausência de crises variou entre 6 meses e 3 anos, evidenciando a sustentação do benefício terapêutico a longo prazo (Baby *et al.*, 2018).

4.2.2 População adulta

Em estudo conduzido por Williams *et al.* (1999), foram avaliados 11 pacientes adultos com epilepsia refratária ao tratamento farmacológico, sendo nove do sexo feminino e dois do sexo masculino, com idade média de 32,2 anos (variação de 19 a 45 anos). Os pacientes foram submetidos à dieta cetogênica com uma razão de macronutrientes de 4:1, associada à restrição hídrica. Entre os participantes, seis apresentavam epilepsia parcial sintomática e cinco, epilepsia generalizada sintomática. Dos 11 indivíduos, seis (55%) apresentaram uma redução igual ou superior a 50% na frequência das crises epiléticas ao longo de um período de oito meses. Quatro pacientes interromperam a dieta; entre esses, dois não apresentaram melhora significativa nas crises, apesar de altos níveis de cetose (4+ de cetonas urinárias), e outros dois não conseguiram manter cetose terapêutica fora do ambiente hospitalar, sugerindo baixa adesão ou possíveis mecanismos fisiopatológicos ainda desconhecidos. Além da redução na frequência das crises, sete pacientes relataram melhora subjetiva na cognição e no humor, independentemente de ajustes nas doses de fármacos antiepiléticos, possivelmente em decorrência da diminuição na atividade epilética. Notavelmente, um paciente optou por manter a dieta mesmo na ausência de eficácia anticonvulsivante, devido à melhora percebida na função cognitiva das crises (Williams *et al.*, 1999).

De acordo com o estudo prospectivo conduzido por Coppola *et al.* (2002), que incluiu 56 pacientes jovens com epilepsia refratária (idades entre 1 e 23 anos), a adesão à dieta cetogênica resultou em uma redução de pelo menos 50% na frequência das crises epiléticas nos primeiros três meses em uma proporção significativa dos participantes. O tempo de permanência na dieta variou de 1 a 18 meses, com média de cinco meses. A adesão foi considerada baixa em 12 pacientes (21,4%), observando-se uma tendência de menor adesão nos indivíduos de maior faixa etária. Após um mês de tratamento, 42,8% dos pacientes (n = 24) apresentaram redução superior a 50% nas crises. Aos três meses, 75% dos participantes (n = 42) mantinham a dieta: desses, 11% (n = 6) estavam livres de crises e 27% (n = 15) apresentaram redução entre 50% e 90% na frequência das crises. Outros 18% (n = 10) seguiram com a dieta mesmo com resposta inferior a 50% de redução nas crises. Com seis meses de acompanhamento, 37,5% (n = 21) ainda seguiam a dieta. Dentre esses, 7% (n = 4) estavam livres de crises, enquanto 20% (n = 11) relataram redução entre 50% e 90% nas crises. Após um ano, apenas 8,9% dos pacientes iniciais (n = 5) continuavam em uso da dieta cetogênica, todos com redução entre 50% e 90% das crises, embora nenhum estivesse livre delas. Apenas um paciente

(1,8%) manteve a dieta após 12 meses, apesar da resposta inferior a 50% na redução das crises (Coppola *et al.*, 2002).

Em metanálise, conduzida por Ye *et al.* (2015), que incluiu 270 pacientes adultos com epilepsia de difícil controle medicamentoso, dos quais 168 foram tratados com dieta cetogênica, demonstrou taxas de eficácia variando entre 13% e 70%. A eficácia combinada da intervenção foi estimada em 42%, embora tenha sido identificada heterogeneidade significativa entre os estudos analisados. Os achados indicam que a dieta cetogênica pode ser uma abordagem complementar eficaz para o manejo da epilepsia intratável em adultos (Ye *et al.*, 2015).

4.2.3 Início ambulatorial *versus* hospitalar

Li *et al.* (2023) conduziram um estudo comparativo com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da introdução da dieta cetogênica em regime hospitalar *versus* ambulatorial em crianças com epilepsia refratária. Os achados indicaram que ambas as modalidades de início são seguras. Em relação à eficácia, observou-se uma redução $\geq 50\%$ na frequência das crises epiléticas em ambos os grupos, com resultado ligeiramente superior no grupo ambulatorial após 12 meses de seguimento (69,70%) em comparação ao grupo hospitalar (65,75%). A análise estatística, de acordo com o autor, foi realizada por meio do modelo de Equações de Estimação Generalizadas (GEE), uma técnica robusta utilizada para analisar dados longitudinais e medidas repetidas, especialmente adequada quando há correlação entre as observações de um mesmo indivíduo ao longo do tempo. O modelo GEE permite estimar efeitos populacionais levando em consideração essa correlação intraindivíduo, fornecendo estimativas mais precisas dos efeitos dos fatores de interesse. Por meio dessa abordagem, foi identificado que a taxa de redução $\geq 50\%$ das crises foi significativamente maior no grupo ambulatorial ($p = 0,049$). Além disso, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto às variáveis antropométricas avaliadas — altura, peso, índice de massa corporal (IMC) e escore Z do IMC — ao longo dos 12 meses de intervenção (todos os valores de $p > 0,05$) (Li *et al.*, 2023).

4.3 PERFIL DE SEGURANÇA E EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos mais frequentemente relatados associados à dieta cetogênica incluem sintomas gastrointestinais como constipação, diarreia, dor abdominal e vômitos (Devi *et al.* 2023); Çaçıran; Yilmaz, 2024; Faheem *et al.*, 2024; LI *et al.*, 2023). Em um dos estudos analisados, conduzidos por Schoeler *et al.* (2021), agrupando 141 crianças em um centro terciário do Reino

Unido, 48(34%), pacientes relataram efeitos adversos ao tratamento, sendo os mais prevalentes os de origem gastrointestinais (9%) como regurgitação, vômito, constipação, diarreia, distensão abdominal, parestesia gastrointestinal, refluxo gastroesofágico (Schoeler *et al.*, 2021).

Alterações no perfil lipídico, como hipertrigliceridemia ou hiperlipidemia também foram relatadas como eventos colaterais relevantes nos estudos analisados. (Çağiran; Yilmaz, 2024; Devi *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2023; Lopes Neri *et al.*, 2024; Martin-McGill *et al.*, 2020). De acordo com, Schoeler *et al.* (2021), a alteração do perfil lipídico associado a dieta cetogênica tende a se normalizar entre 6 à 12 meses após o início da dieta em situações não agudas, com retorno aos níveis basais após a interrupção da dieta (Schoeler *et al.*, 2021).

Outros efeitos adversos relatados em quatro estudos incluíram acidose metabólica, nefrolitíase e maior suscetibilidade a infecções (Mahmoud; Ho-Huang; Buhler, 2020; Schoeler *et al.*, 2021). Adicionalmente, Çağiran *et al.* (2024) destacam manifestações neurológicas como sonolência, irritabilidade e redução da conectividade funcional cerebral, o que sugere impactos neurofuncionais que merecem atenção clínica (Çağiran; Yilmaz, 2024)

Segundo Li *et al.* (2023), ao comparar os efeitos adversos em pacientes com início ambulatorial e início hospitalar da dieta os eventos adversos foram relatados por 31 pacientes (43,05%) do grupo ambulatorial e por 46 pacientes (42,20%) no grupo de início hospitalar, sem diferenças estatísticas entre os dois grupos no que tange a ocorrência dos efeitos adversos ($p=0,0909$) (Li *et al.*, 2023).

Segundo Faheem *et al.* (2024), em relação a população pediátrica, uma das grandes preocupações no que tange ao uso da dieta cetogênica é a possível interferência no crescimento linear das crianças. os relatos permanecem conflitantes e inconclusivos (Faheem *et al.*, 2024).

Em estudo prospectivo conduzido por Armeno *et al.* (2019), avaliou-se o crescimento e o estado nutricional de 45 pacientes pediátricos com epilepsia refratária submetidos à dieta cetogênica (DC). Após 24 meses de intervenção, observou-se redução no crescimento linear superior a -1 desvio padrão (DP) em quatro pacientes. Não foi identificada correlação entre essa redução e fatores como altura basal, idade ou condição ambulatorial. A maioria das crianças apresentou crescimento adequado, e o estado nutricional, mensurado pelo índice de massa corporal (IMC) médio, mostrou melhora ao final do período de acompanhamento. No entanto, os autores ressaltam que o IMC pode não ser um indicador sensível para avaliar os efeitos da DC em crianças, uma vez que reduções simultâneas no peso e na estatura podem mascarar alterações no escore-Z do IMC. Por outro lado, o ganho de peso associado à interrupção ou desaceleração do crescimento em altura pode resultar em elevações artificiais desse índice. Nesse sentido, de acordo com o autor no grupo de 45 pacientes analisados, pode-se concluir que o IMC melhorou após 24 meses em DC, enquanto o bom estado nutricional foi mantido em todos os paciente (Armeno *et al.*, 2019)

Em estudo prospectivo conduzido por Spulber *et al.* (2009), foram avaliados o crescimento, os níveis séricos de IGF-I, os níveis sanguíneos de β -hidroxibutirato (β -OHB) e a frequência de crises epiléticas antes e durante a dieta cetogênica (DC) em 22 crianças com epilepsia refratária, com idade mediana de 5,5 anos. Os autores observaram uma redução progressiva nos escores de desvio padrão (DP) para estatura, peso e índice de massa corporal (IMC) ao longo do tempo. A estatura variou de $-0,65 \pm 2,06$ DP um ano antes da introdução da dieta para $-0,77 \pm 2,27$ DP no início da intervenção e $-1,14 \pm 2,09$ DP após um ano em DC. O peso evoluiu de $-0,48 \pm 1,79$ DP para $-0,65 \pm 2,13$ DP no início e $-1,17 \pm 1,62$ DP após um ano. O IMC, por sua vez, passou de $0,12 \pm 1,37$ DP para $-0,21 \pm 1,10$ DP no início da dieta, reduzindo-se ainda mais para $-0,71 \pm 1,04$ DP ao final de um ano. Esses dados indicam uma diminuição significativa nos parâmetros antropométricos durante a dieta, sem alterações significativas no período pré-intervenção. A velocidade de crescimento foi mais comprometida nos pacientes com níveis mais elevados de cetose, sugerindo que, na prática clínica, a intensidade da cetose deve ser considerada em relação aos desfechos de crescimento e controle das crises epiléticas. Os achados indicam que as alterações no crescimento linear e a redução da sensibilidade ao IGF-I durante a DC ocorrem de forma independente da resposta terapêutica em relação à frequência das crises. O mecanismo fisiopatológico responsável pelo comprometimento do crescimento ainda não está completamente esclarecido. No entanto, a restrição calórica, a acidose metabólica induzida por níveis elevados de β -hidroxibutirato e a redução dos níveis séricos de IGF-I são apontados como possíveis fatores contribuintes (Spulber *et al.*, 2009).

Importante destacar que nenhum evento adverso grave foi registrado nos estudo analisados, efeitos adversos graves relatados na literatura, como sepse e pneumonia aspirativa, nem sempre podem ser atribuídos diretamente à dieta cetogênica (Schoeler *et al.*, 2021). Isso destaca a importância de um monitoramento rigoroso dos efeitos adversos durante o uso da DC, especialmente em contextos clínicos críticos. É importante ressaltar que nenhum dos estudos que relataram efeitos adversos definiu critérios objetivos ou parâmetros específicos para a caracterização de cada um desses efeitos, o que limita a comparabilidade e a interpretação clínica dos dados.

4.4 ADESÃO E QUALIDADE DE VIDA

Lopes Neris *et al.* (2024) realizaram a primeira revisão sistemática com o objetivo de mapear as evidências disponíveis sobre a avaliação da adesão às terapias cetogênicas (KDTs) em pacientes com epilepsia refratária, abrangendo todas as faixas etárias. A análise incluiu 22 estudos, dos quais apenas nove abordaram especificamente a adesão ao tratamento, enquanto os demais trataram da conformidade — fator frequentemente considerado como indicativo ou determinante da adesão. As

taxas gerais de adesão e/ou conformidade variaram substancialmente entre os estudos, com valores oscilando entre 33% e 100%. A heterogeneidade observada pode ser atribuída a diferentes características metodológicas e clínicas, como a duração da dieta, o tipo de protocolo dietético adotado, a faixa etária dos participantes, o diagnóstico subjacente e o método de administração da dieta. De modo geral, taxas mais elevadas de adesão e/ou conformidade foram identificadas em estudos de curta duração e nos primeiros períodos de seguimento (3 a 6 meses) em estudos de longa duração (> 1 ano). Em contrapartida, nos estudos com pelo menos um ano de acompanhamento, observou-se uma redução significativa nas taxas de adesão e/ou conformidade em relação aos valores iniciais (Lopes Neri *et al.*, 2024).

Segundo Devi *et al.* (2023), em relação a adesão dietética por parte da população pediátrica, relata que a ineficácia da dieta no controle das crises, a insatisfação dos pais, a recusa alimentar comportamental, a insatisfação com os resultados do controle de crises e a textura dos alimentos foram razões comuns para a interrupção da dieta. Isso reflete o fato de que os hábitos alimentares dos pais e suas estratégias de alimentação influenciam o comportamento alimentar da criança (Devi *et al.*, 2023)

Em relação à forma de administração da dieta, segundo Karimzadeh *et al.* (2019) há uma eficácia e tolerabilidade superior ao uso de KetoCal® em relação à dieta cetogênica convencional apenas. O KetoCal® é uma fórmula nutricional especialmente desenvolvida para facilitar a adesão à dieta cetogênica, permite a implementação da dieta cetogênica de maneira mais precisa e padronizada. A fórmula está disponível em diferentes proporções cetogênicas (por exemplo, 4:1 e 3:1), que indicam a razão entre lipídios e a soma de carboidratos e proteínas. Isso permite a personalização do tratamento conforme as necessidades metabólicas e o estágio de desenvolvimento dos pacientes. Observa-se com o uso dessa fórmula nutricional melhoras significativas nos aspectos de EEG e desenvolvimento cognitivo, além de uma menor taxa de exclusões durante o tratamento quando utilizado o KetoCal® (Karimzadeh; Moosavian; Reza Moosavian, 2019).

A dieta cetogênica tem se consolidado como uma intervenção terapêutica eficaz na redução da frequência e da gravidade das crises epilêpticas, tanto em populações pediátricas quanto adultas, sendo especialmente indicada para casos de epilepsia refratária. Além do controle das crises, evidências apontam benefícios adicionais relacionados à melhora da qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. No entanto, a adesão a longo prazo à dieta cetogênica representa um desafio clínico importante, uma vez que sua implementação exige restrições alimentares rigorosas, suporte multidisciplinar contínuo e elevado grau de comprometimento por parte dos pacientes e cuidadores (C *et al.*, 2023; Faheem *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2023; Lopes Neri *et al.*, 2024; Martin-McGill *et al.*, 2020).

4.5 LACUNAS NA LITERATURA E PERSPECTIVAS FUTURAS

Esta revisão sistemática apresenta algumas limitações. Além da heterogeneidade observada na amostra de pacientes, foi identificada uma falta de uniformidade entre os estudos, tanto na definição de conformidade e adesão, quanto nos métodos empregados para avaliá-las. Esses fatores dificultam a realização de uma análise mais aprofundada da questão de pesquisa. Alguns dos relatos analisados consistem em observações de prática clínica, as quais, embora mais detalhadas e certamente valiosas para a orientação prática em contextos com escassa pesquisa sobre o tema, carecem do rigor dos ensaios clínicos randomizados projetados especificamente para testar hipóteses sobre os resultados do tratamento, como a adesão.

A relevância de uma investigação detalhada sobre a adesão está diretamente ligada ao fato de que uma maior adesão à dieta cetogênica pode resultar em uma melhora significativa na eficácia global no controle das crises. Esse fator deve ser monitorado de maneira homogênea e sistemática em todos os ensaios clínicos, visando assegurar a manutenção dos padrões de cuidado no tratamento. Até o momento, não há métodos padronizados ou universais para avaliar a adesão (nem a conformidade), como evidenciado pela heterogeneidade das medições reportadas nos estudos analisados. Apesar das abordagens dietéticas analisadas apresentarem níveis possivelmente aceitáveis de tolerabilidade para que seja possível consolidar essas conclusões há uma necessidade evidente de ensaios clínicos randomizados adicionar e estudos prospectivos com amostras maiores, visando fornecer evidência mais robustas sobre a eficácia e segurança dessa intervenção dietética.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dieta cetogênica tem mostrado eficácia na redução da frequência de crises em pacientes com epilepsia refratária, especialmente em crianças. Estudos indicam que a DC pode levar a uma redução de 50% ou mais na frequência de crises em cerca de metade dos pacientes, em especial os pediátricos. No entanto, a evidência para o uso da DC em adultos é menos robusta, com resultados variáveis e uma necessidade de mais pesquisas. Os efeitos adversos são comuns e incluem distúrbios gastrointestinais, como vômitos, constipação e diarreia, além de alterações nos níveis de colesterol. A adesão a longo prazo à dieta é um desafio devido à sua natureza restritiva, o que leva a altas taxas de desistência. Em conclusão, a dieta cetogênica é uma opção válida para pacientes com epilepsia refratária que não são candidatos à intervenção cirúrgica, mas requer mais investigação, especialmente em populações adultas.

REFERÊNCIAS

- ARMENO, Marisa; VERINI, Antonella; PINO, Mariana Del; ARAUJO, Maria Beatriz; MESTRE, Graciela; REYES, Gabriela; CARABALLO, Roberto Horacio. A prospective study on changes in nutritional status and growth following two years of ketogenic diet (KD) therapy in children with refractory epilepsy. **Nutrients**, [S. l.], v. 11, n. 7, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11071596>.
- BABY, Neena; VINAYAN, Kollencheri Puthenveetil; PAVITHRAN, Nivedita; GRACE ROY, Arun. A pragmatic study on efficacy, tolerability and long term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmaco-resistant epilepsy. **Seizure**, [S. l.], v. 58, p. 41-46, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.03.020>.
- BARRY, Denis; ELLUL, Sarah; WATTERS, Lindsey; LEE, David; HALUSKA, Robert; WHITE, Robin. The ketogenic diet in disease and development. **International Journal of Developmental Neuroscience**, [S. l.], 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.04.005>.
- BIREME – CENTRO LATINO-AMERICANO E DO CARIBE DE INFORMAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. **Descritores em Ciências da Saúde – DeCS**. São Paulo, 2025. Disponível em: <https://decs.bvsalud.org/>. Acesso em: [data de acesso].
- BOROWICZ-REUTT, Kinga; KRAWCZYK, Marlena; CZERNIA, Julia. Ketogenic diet in the treatment of epilepsy. **Nutrients**, [S. l.], v. 16, n. 9, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16091258>.
- ÇAĞIRAN, İbrahim Hakkı; YILMAZ, Dursun Alper. Ketogenic diet in clinical practices. **Human Nutrition and Metabolism**, [S. l.], v. 36, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2024.200250>.
- COPPOLA, Giangennaro et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. **Epilepsy Research**, [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.elsevier.com/locate/epilepsyres>. Acesso em: [data de acesso].
- DEVI, Nidhi; MADAAN, Parampreet; KANDOTH, Neha; BANSAL, Deepak; SAHU, Jitendra Kumar. Efficacy and safety of dietary therapies for childhood drug-resistant epilepsy: a systematic review and network meta-analysis. **JAMA Pediatrics**, [S. l.], v. 177, n. 3, p. 258-266, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.5648>.
- EL-RASHIDY, Omnia Fathy; NASSAR, May Fouad; SHOKAIR, Wafaa Abdelwahab; EL GENDY, Yasmin Gamal Abdou. Ketogenic diet for epilepsy control and enhancement in adaptive behavior. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 13, n. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27373-1>.
- FAHEEM, Youmna; JAISWAL, Amisha; SHERGILL, Kaina; BOPPANA, Kusalik; ALMANSOURI, Naiela E.; BAKKANNAVAR, Saloni; YU, Ann Kashmer. Keto Clarity: a comprehensive systematic review exploring the efficacy, safety, and mechanisms of ketogenic diet in pediatric epilepsy. **Cureus**, [S. l.], 2024. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.54863>.
- HARTMAN, Adam L.; VINING, Eileen P. G. Clinical aspects of the ketogenic diet. **Epilepsia**, [S. l.], 2007. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00914.x>.

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. **International League Against Epilepsy – ILAE**. [S. l.], 2025a. Disponível em: <https://www.ilae.org/>. Acesso em: [data de acesso].

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. **International League Against Epilepsy – ILAE**. [S. l.], 2025b. Disponível em: <https://www.ilae.org/>. Acesso em: [data de acesso].

JI YEOUN YOO, By; PANOVA, Fedor. Identification and treatment of drug-resistant epilepsy. **Continuum**, [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <http://journals.lww.com/continuum>. Acesso em: [data de acesso].

KARIMZADEH, Parvaneh; MOOSAVIAN, Toktam; REZA MOOSAVIAN, Hamid. Effects of a formula-based ketogenic diet on refractory epilepsy in 1 to 3 year-old patients under classic ketogenic diet. **Iranian Journal of Child Neurology**, [S. l.], [s. d.].

KELLER, Anne E.; WHITNEY, Robyn; LI, Shelly Anne; POLLANEN, Michael S.; DONNER, Elizabeth J. Incidence of sudden unexpected death in epilepsy in children is similar to adults. **Neurology**, [S. l.], v. 91, n. 2, p. e107-e111, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005762>.

KINSMAN, Stephen L.; VINING, Eileen P. G.; QUASKEY, Shirley A.; MELLITS, David; FREEMAN, John M. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. **Epilepsia**, [S. l.], v. 33, n. 6, p. 1132-1136, 1992. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb01770.x>.

LI, Wei et al. Analysis of the efficacy and safety of inpatient and outpatient initiation of KD for the treatment of pediatric refractory epilepsy using generalized estimating equations. **Frontiers in Neurology**, [S. l.], v. 14, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1146349>.

LOPES NERI, Lenyca de Cassya; GUGLIELMETTI, Monica; FIORINI, Simona; PASCA, Ludovica; ZANABONI, Martina Paola; DE GIORGIS, Valentina; TAGLIABUE, Anna; FERRARIS, Cinzia. Adherence to ketogenic dietary therapies in epilepsy: a systematic review of literature. **Nutrition Research**, [S. l.], 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2024.03.009>.

MAHMOUD, Sherif Hanafy; HO-HUANG, Ethos; BUHLER, Jessica. Systematic review of ketogenic diet use in adult patients with status epilepticus. **Epilepsia Open**, [S. l.], 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/epi4.12370>.

MARTIN-MCGILL, Kirsty J.; BRESNAHAN, Rebecca; LEVY, Robert G.; COOPER, Paul N. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub5>.

MURUGAN, Madhuvika; BOISON, Detlev. Ketogenic diet, neuroprotection, and antiepileptogenesis. **Epilepsy Research**, [S. l.], v. 167, p. 106444, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2020.106444>. Acesso em: 24 fev. 2025.

NEAL, Elizabeth G.; CHAFFE, Hannah; SCHWARTZ, Ruby H.; LAWSON, Margaret S.; EDWARDS, Nicole; FITZSIMMONS, Georgiana; WHITNEY, Andrea; CROSS, J. Helen. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. **Epilepsia**, [S. l.], v. 50, n. 5, p. 1109-1117, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x>.

PAGE, Matthew J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **The BMJ**, [S. l.], 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>.

SCHOELER, Natasha E.; SIMPSON, Zoe; ZHOU, Runming; PUJAR, Suresh; ELTZE, Christin; CROSS, J. H. Dietary management of children with super-refractory status epilepticus: a systematic review and experience in a single UK tertiary centre. **Frontiers in Neurology**, [S. l.], 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.643105>.

SCHWARTZ, Ruby M.; BOYES, S.; AYNLEY-GREEN, A. Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 152-160, 1989. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1989.tb03973.x>.

SPULBER, Gabriela; SPULBER, Stefan; HAGENÄS, Lars; ÅMARK, Per; DAHLIN, Maria. Growth dependence on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet. **Epilepsia**, [S. l.], v. 50, n. 2, p. 297-303, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01769.x>.

UŁAMEK-KOZIOŁ, Marzena; CZUCZWAR, Stanisław J.; PLUTA, Ryszard; JANUSZEWSKI, Sławomir. Ketogenic diet and epilepsy. **Nutrients**, [S. l.], v. 11, n. 10, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11102510>.

VEECH, R. L.; CHANCE, B.; KASHIWAYA, Y.; LARDY, H. A.; CAHILL, G. F. Ketone bodies, potential therapeutic uses. **IUBMB Life**, [S. l.], v. 51, n. 4, p. 241-247, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1080/152165401753311780>.

VERROTTI, Alberto; IAPADRE, Giulia; DI FRANCESCO, Ludovica; ZAGAROLI, Luca; FARELLO, Giovanni. Diet in the treatment of epilepsy: what we know so far. **Nutrients**, [S. l.], v. 12, n. 9, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12092645>.

WILLIAMS, Lippincott; SIRVEN, Joseph; WHEDON, Barbara; CAPLAN, Deborah; LIPORACE, Joyce; GLOSSER, David; O'DWYER, Joyce; SPERLING, Michael R. The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. [S. l.], [s. d.].

YE, Fang; LI, Xiao Jia; JIANG, Wan Lin; SUN, Hong Bin; LIU, Jie. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. **Journal of Clinical Neurology**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 26-31, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3988/jcn.2015.11.1.26>.

YOUNGSON, Neil A.; MORRIS, Margaret J.; BALLARD, Bill. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. **Seizure**, [S. l.], 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.005>.