



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Mariana dos Santos Lunardi

Dieta Cetogênica em Pacientes Adultos com Epilepsia Farmacorresistente

Florianópolis
2019

Mariana dos Santos Lunardi

Dieta Cetogênica em Pacientes Adultos com Epilepsia Farmacorresistente

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de doutor em Ciências Médicas

Orientadora: Prof.(a). Katia Lin, Dr.(a)

Coorientador: Prof. Peter Wolf, Dr.

Florianópolis

2019

Lunardi, Mariana dos Santos

Dieta Cetogênica em Pacientes Adultos com Epilepsia Farmacorresistente / Mariana dos Santos Lunardi ; orientador, Katia Lin, coorientador, Peter Wolf, 2019. 96 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. epilepsia, dieta cetogênica. I. Lin, Katia . II. Wolf, Peter . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas-Novo. IV. Título.

Mariana dos Santos Lunardi

Dieta Cetogênica em Pacientes Adultos com Epilepsia Farmacorresistente

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Juliana Ben, Dr.(a)
Universidade do Estado de Santa Catarina

Prof. Leonardo De Lucca Schiavon, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutor em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Prof.(a) Katia Lin, Dr.(a)
Coordenador(a) do Programa

Prof.(a) Katia Lin, Dr.(a)
Orientador(a)

Florianópolis, 2019.

Este trabalho é dedicado aos pacientes com epilepsia.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, devo agradecer aos pacientes com epilepsia que gentilmente concordaram em participar do estudo.

Agradeço com carinho a minha família, ao meu marido Fábio e a minha filhinha Sofia, que me acompanhou neste doutoramento desde o princípio de sua existência.

Agradeço a minha querida orientadora, Professora Dr^a. Katia Lin, uma pessoa verdadeiramente inspiradora, um exemplo de dedicação e esforço.

Agradeço aos professores Dr. Peter Wolf e Dr. Roger Walz com quem tive a oportunidade de aprender muito sobre epilepsia e ciência.

Agradeço às professoras Júlia Dubois Moreira, Débora Kurrle Rieger Venske e Letícia Carina Ribeiro e às alunas do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Gabriela de Souza Neves e Maiara Cristina de Lima por fazerem parte da nossa equipe e de forma tão aguerrida tornarem esse projeto possível.

Agradeço aos acadêmicos de Medicina Vinícius Boaventura, Saulo André Beninca e Sthefani Spricigo Portilho pela ajuda com a coleta de dados.

Agradeço à amiga Carla Pauli, Cristina Sant'Anna, Norma Beatriz Diaz Rangel e Tatiana de Assis Girardi pelo companheirismo durante essa empreitada.

Agradeço à cientista e programadora de computadores Alexandra Elbakyan por remover todas as barreiras do caminho da ciência.

RESUMO

A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico que compromete a qualidade de vida de 2% da população mundial. Desses, 20-30% não obtêm controle satisfatório das crises epiléticas mesmo com o advento de modernos fármacos antiepiléticos e diversas modalidades de tratamento cirúrgico. Assim sendo, nos últimos anos, observou-se o ressurgimento da dieta cetogênica (DC) como alternativa terapêutica para estes pacientes com epilepsia farmacorresistentes e não-candidatos cirúrgicos, sendo a variante mais utilizada atualmente, a dieta Atkins modificada que caracteriza-se por uma menor restrição alimentar e maior tolerabilidade e efetividade. Inicialmente indicada para a população pediátrica, com efetividade em torno de 30-60% na redução de pelo menos 50% da frequência de crises epiléticas após 6 meses de tratamento, sendo escassos os estudos acerca da DC em pacientes adolescentes e adultos. Há menos de 20 publicações sobre DC totalizando menos de 500 indivíduos adultos estudados, todos abertos, não-controlados e de seguimento curto. Há poucos centros de referência para o tratamento das epilepsias no Brasil e no mundo que oferecem a DC, a maioria concentrados nos EUA. Os resultados destes estudos são conflitantes, havendo menos informações ainda sobre os benefícios da DC além do controle das crises, como os seus efeitos psicológicos e psiquiátricos, qualidade do sono e qualidade de vida em indivíduos adultos. Desse modo, foi objetivo deste projeto implementar um centro de referência em DC para adultos com epilepsia farmacorresistente em SC, pioneiro no Brasil, e analisar uma coorte a longo prazo destes pacientes, tendo como desfechos a eficácia clínica e a segurança da DC; bem como avaliar os impactos da DC sobre aspectos cognitivos, atencionais, psiquiátricos, sociais, de qualidade de sono e qualidade de vida, na sobrecarga do cuidador, perfil antropométrico e perfil metabólico, nutricional, e hormonal nestes pacientes.

Palavras-chave: Epilepsia 1. Dieta Cetogênica 2. Adultos 3.

ABSTRACT

Epilepsy is a major public health concern, directly affecting 2% (and an estimated 65 million) people worldwide. Of these, 20-30% do not achieve satisfactory control of epileptic seizures even with the advent of modern antiepileptic drugs and diverse surgical treatment modalities. Therefore, in recent years, ketogenic diet (KD) has been increasingly accepted by physicians as a therapeutic alternative for these patients with pharmaco-resistant epilepsy and non-surgical candidates. Ketogenic diet for epilepsy has been described since the fifth century and published in scientific literature since the early 1900s, and the introduction of less restrictive versions of the classic KD, such as the modified Atkins diet (MAD), with greater tolerability and effectiveness, has expanded its target population. Classically indicated for children, with approximately 30-60% effectiveness in reducing at least 50% of the seizure frequency after 6 months of treatment, studies on KD in adolescent and adult patients are still scarce. There are less than 20 publications on KD totaling less than 500 recruited adult individuals, all of them open-label, uncontrolled and with short follow-up. There are few referral centers for the comprehensive treatment of epilepsy in Brazil and worldwide that offer KD, most of them located in Europe or in the USA. The results of these studies are conflicting, with even less information about the benefits of KD beyond seizure control, such as its psychological and psychiatric effects, sleep quality and quality of life in adult individuals. Therefore, the objective of this project was to establish a referral KD center for adults with pharmaco-resistant epilepsy in S C, pioneer in Brazil, and to analyze a long-term cohort of these patients, having as outcomes the clinical efficacy and safety of KD; as well as evaluate the impacts of KD on cognitive, attentional, psychiatric, social, sleep quality and quality of life aspects, caregiver burden, anthropometric profile and metabolic, nutritional, and hormonal profile in these patients.

Keywords: Epilepsy 1. Ketogenic diet 2. Adults 3.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Pirâmide alimentar da dieta cetogênica.....	20
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Vantagens da dieta cetogênica e suas variantes.....	23
Quadro 2 – Erros inatos do metabolismo que contraindicam o uso da DC.....	30
Quadro 3 – Protocolo da <i>Johns Hopkins Adult Epilepsy Diet Center Modified Atkins Diet</i>	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Requerimento diário comparativo da dieta cetogênica e suas variantes em % do valor calórico total.....	22
Tabela 2 – Características clínicas e demográficas dos pacientes no início do estudo.....	39
Tabela 3 – Fármacos antiepilépticos utilizados pelos sujeitos de pesquisa.....	39
Tabela 4 – Regime farmacológico de antiepilépticos individualizado.....	40
Tabela 5 – Dados antropométricos dos pacientes durante a dieta.....	41
Tabela 6 – Resultados clínicos dos pacientes sob dieta cetogênica.....	41
Tabela 7 – Frequência de crises epilépticas ao longo da terapia dietética.....	42
Tabela 8 – Resultados das escalas de sonolência e sono ao longo da terapia dietética.....	43
Tabela 9 – Qualidade de vida, ansiedade de depressão ao longo do tratamento.....	43
Tabela 10 – Sobrecarga do cuidador mensurada através da escala ZCBI.....	44
Tabela 11 – Sintomas de déficit de atenção e hiperatividade mensuradas através da escala ASRS-18.....	44
Tabela 12 – Perfil lipídico e perfil glicêmico dos pacientes sob dieta cetogênica.....	45
Tabela 13 – Níveis hormonais dos pacientes sob dieta cetogênica.....	45
Tabela 14 – Resultados laboratoriais dos pacientes sob dieta cetogênica.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
ASRS-18	<i>Adult Self-Report Scale - 18</i>
DAM	Dieta de Atkins modificada
DBIG	Dieta de baixo índice glicêmico
DC	Dieta cetogênica
DCC	Dieta cetogênica clássica
DTCM	Dieta de triglicerídeos de cadeia média
FAE	Fármaco antiepilético
EEG	Eletroencefalograma
ESS	<i>Epworth sleepiness scale</i>
HADS	Escala hospitalar de ansiedade e depressão
HU	Hospital Universitário
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IMC	Índice de massa corporal
INSS	Instituto Brasileiro de Seguridade Social
PCE	Pacientes com epilepsia
PCR	Proteína C reativa
PSQI	<i>Pittsburgh sleep quality index</i>
QOLIE	<i>Quality of life in epilepsy - 31</i>
RM	Ressonância magnética
SC	Santa Catarina
SSS	<i>Stanford sleepiness scale</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
ZCBI	<i>Zarit caregiver burden interview</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	EPILEPSIA.....	15
1.1.1	Epidemiologia e definições	16
1.1.2	Classificação das crises e síndromes epilépticas	16
1.2	A LACUNA DE TRATAMENTO OU <i>TREATMENT-GAP</i> EM EPILEPSIA	17
1.3	A DIETA CETOGÊNICA.....	19
2	OBJETIVOS	26
2.1	OBJETIVO GERAL.....	26
2.1.1	Objetivos específicos.....	26
3	JUSTIFICATIVA	27
4	METODOLOGIA.....	28
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	28
4.2	LOCAL DO ESTUDO	28
4.3	ASPECTOS ÉTICOS	28
4.4	POPULAÇÃO	29
4.4.1	Critérios de inclusão	29
4.4.2	Critérios de exclusão.....	30
4.4.3	Critérios de descontinuação.....	30
4.5	PROCEDIMENTOS CLÍNICOS	31
4.6	QUESTIONÁRIOS	33
4.6.1	<i>Quality of life in epilepsy – QOLIE-31</i>	<i>33</i>
4.6.2	<i>Escala hospitalar de ansiedade e depressão - HDAS.....</i>	<i>33</i>
4.6.3	<i>Adult Self-Report Scale – ASRS-18.....</i>	<i>34</i>
4.6.4	<i>Zarit Caregiver Burden Interview - ZCBI.....</i>	<i>34</i>
4.6.5	<i>Avaliação da qualidade de sono</i>	<i>35</i>

4.7	EXAMES LABORATORIAIS.....	35
4.7.1	Metabólitos de rotina.....	36
4.8	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	36
4.8.1	Caracterização nutricional do grupo de estudo	37
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
5	RESULTADOS	39
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÃO.....	55
	REFERÊNCIAS.....	56
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	63
	APÊNDICE B – Resumo dos procedimentos do estudo.....	72
	ANEXO A – Documentação de aprovação do Comitê de Ética	74
	ANEXO B – Questionários utilizados no protocolo de pesquisa.....	78

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPILEPSIA

1.1.1 Epidemiologia e definições

O termo *Epilepsia*, do grego *επιλαμβάνειν* (*epilamvanein*), significa “ser pego”, ser “atacado”. Há documentos históricos, com descrições de crises epiléticas que datam de 3.000 anos em locais como Egito (1600 a.C.), China (1700 a.C.), Índia (1000 a.C.) e Babilônia (500 a.C.) (ENGEL, 1996).

As epilepsias são um distúrbio neurológico crônico na qual alterações neurológicas geram uma predisposição persistente à ocorrência de crises epiléticas, (FISHER et al., 2005; FISHER et al., 2014). É também bastante comum, sendo entre as doenças neurológicas (THURMAN et al., 2011).

Segundo a *International League Against Epilepsy* (ILAE), órgão responsável pelos consensos de classificação das epilepsias e crises epiléticas, uma crise epilética é definida pela ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de uma atividade neuronal anormal, excessiva e síncrona no cérebro (FISHER et al., 2014).

A incidência de casos de epilepsia é em torno de 50 casos/ano para cada 100.000 indivíduos e a prevalência é de cerca de 700 casos por 100.000 indivíduos (SANDER; SHORVON, 1987; BERG et al., 1996; THURMAN et al., 2011).

Um estudo de revisão dos encaminhamentos realizados pela perícia médica do Instituto Nacional de Seguridade Social – INSS/Florianópolis/Santa Catarina (SC)– para avaliação neurológica especializada, no período compreendido entre 1997-1998, apontou a epilepsia como a entidade nosológica mais comum em ambulatório de perícia neurológica (TREVISOL-BITTENCOURT et al., 2001).

Aparentemente, nos países em desenvolvimento, as taxas de incidência e prevalência são maiores, principalmente em virtude da maior proporção de jovens em suas populações e das suas condições de saúde pública (SHORVON, 1996).

As epilepsias podem estar relacionadas à predisposição genética, lesões cerebrais ou à soma destes fatores. Nas epilepsias genéticas, o foco epileptogênico é formado por expressão genética ou falha do controle dos mesmos no desenvolvimento do encéfalo. Nas epilepsias sintomáticas, o processo de epileptogênese deve-se a diversos fatores, podemos

advir de consequências como lesões, topografia, idade ou resposta inflamatória (FISHER et al., 2017).

1.1.2 Classificação das crises e síndromes epiléticas

A classificação mais recente das epilepsias foi feita ILAE em 2017 (SCHEFFER et al., 2017) leva em consideração a clínica e os recursos disponíveis para a avaliação da etiologia das mesmas.

Embora o diagnóstico e classificação seja clínico, exames complementares são úteis para a confirmação diagnóstica e a localização do foco epileptogênico auxiliando na determinação etiológica. O eletroencefalograma (EEG) interictal e o vídeo-EEG auxiliam o profissional de saúde no estudo semiológico das crises, no comportamento eletrográfico ictal. A ressonância magnética (RM) pode identificar lesões causadoras da etiologia ou o local afetado (BUSTAMANTE; SAKAMOTO, 1999; CENDES; KOBAYASHI, 2000).

O procedimento para a classificação atual das epilepsias é composta de três segmentos. O primeiro segmento identifica os tipos de crises epiléticas do paciente e se realmente se trata de um evento paroxístico. As crises epiléticas podem iniciar de forma focal, generalizada ou desconhecida (SCHEFFER et al., 2017).

As crises focais são crises nas quais a semiologia e os achados eletroencefalográficos iniciais indicam ativação de uma região delimitada em um hemisfério cerebral. Quando a crise focal acomete estruturas dos lobos temporal ou frontal podem ocorrer diferentes graus de comprometimento da consciência. Dependendo da área comprometida, haverá uma semiologia relacionados à função desta estrutura (FISHER et al., 2017).

As crises focais são classificadas como perceptivas, quando não alteram a consciência do paciente e disperceptivas quando o paciente perde a consciência, ou seja, o conhecimento de si e do ambiente (FISHER et al., 2017). Se a percepção do evento está comprometida em qualquer parte da crise, então a crise deve ser classificada como crise focal disperceptiva (FISHER et al., 2017).

As crises generalizadas iniciam em um local do encéfalo com uma rede neuronal e evolui com rápido envolvimento de redes distribuídas bilateralmente, em ambos os hemisférios. A crise de início desconhecido é aquela que ainda não foi classificada corretamente porque necessita de observação adicional e mais informações para concluir de

que tipo de crise se trata. Esta crise pode ser reclassificada conforme novas informações (FISHER et al., 2017).

O segundo segmento classifica os tipos de epilepsias baseado em critérios diagnósticos: (1) pelo menos duas crises epiléticas não provocadas ocorrendo em um intervalo superior a 24h; (2) uma crise epilética não provocada e a probabilidade de ocorrência de crises epiléticas similar ao risco de recorrência em geral (de pelo menos 60%) após duas crises epiléticas não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos; (3) diagnóstico de síndrome epilética (FISHER et al., 2017).

O terceiro segmento auxilia a determinação do diagnóstico de síndromes epiléticas. As síndromes epiléticas são um conjunto de características apresentadas pelo paciente e são referentes a tipos de crises, EEG, exames de imagem, dados clínicos como idade do paciente, comorbidades, alterações cognitivas e psiquiátricas (SCHEFFER et al., 2017).

1.2 A LACUNA DE TRATAMENTO OU *TREATMENT-GAP* EM EPILEPSIA

Com o advento dos modernos fármacos antiepiléticos (FAEs), é possível o controle adequado das crises com o mínimo de eventos adversos em até 70-80% dos pacientes, sendo o restante considerado refratário ao tratamento clínico e necessitando de encaminhamento para um centro especializado no tratamento das epilepsias para avaliação da possibilidade de tratamento cirúrgico e outras alternativas terapêuticas (KWAN et al., 2009).

Se levarmos em conta o censo nacional do ano de 2010, a projeção populacional do estado de SC para 2019 (IBGE, 2019) e considerarmos a prevalência de epilepsia de 2% (THURMAN et al., 2011) temos, pelo menos, 150 mil pacientes com epilepsia (PCE), dos quais, pelo menos 20% (30 mil pacientes) não obteriam o controle das crises mesmo com o uso adequado dos fármacos disponíveis no Brasil (KWAN et al., 2009).

Epilepsia farmacorresistente é definida pela ILAE como a "falha no combate às crises epiléticas com indivíduo se tornando livre de crises de forma sustentada após duas tentativas de FAEs apropriados, adequadamente administrados e tolerados em monoterapia ou em combinação" (KWAN et al., 2009). Nesta população, as chances de se tornarem livres de crises a partir da terceira tentativa de um FAE adicional são menores do que 5%. Para estes pacientes as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis são: cirurgia de epilepsia, estimulação do nervo vago, neuroestimulação cerebral, fármacos experimentais e a dieta cetogênica (DC) (BRODIE et al., 2012).

Desde o desenvolvimento das técnicas cirúrgicas modernas para epilepsia na década de 1950, a ressecção de um foco epileptogênico tornou-se uma importante ferramenta de tratamento para a epilepsias farmacorresistentes (YOO; PANOVA, 2019).

A eficácia da cirurgia de epilepsia foi demonstrada em ensaios clínicos randomizados, em séries de casos e em estudos observacionais e pode potencialmente curar epilepsias ou reduzir as crises. Três estudos controlados randomizados (WIEBE et al., 2001; ENGEL, 2012; DWIVEDI et al., 2017) demonstraram a superioridade da cirurgia de epilepsia quando comparado com o tratamento medicamentoso continuado em pacientes farmacorresistentes, não só no controle de crises, mas também na melhora da qualidade de vida (WIEBE et al., 2001).

Em 2003 a Academia Americana de Neurologia juntamente com a Sociedade Americana de Epilepsia e a Associação Americana de Neurocirurgiões publicaram recomendações de encaminhamento de pacientes farmacorresistentes aos tratamentos de primeira linha nos centros de cirurgia de epilepsia (ENGEL et al., 2003). Mesmo após essa publicação percebeu-se que apenas 1% dos pacientes farmacorresistentes são encaminhados a centros de referência no tratamento de epilepsia (ENGEL, 2016) e quando isso é feito, há um atraso de 20 anos desde o início da doença (BERG et al., 2003).

A razão para esse atraso na referência dos pacientes candidatos à cirurgia de epilepsia deve-se principalmente ao desconhecimento por parte dos profissionais de saúde sobre a cirurgia de epilepsia, ao temor por parte do paciente e de sua família, problemas de acesso e disponibilidade do tratamento tanto na rede pública quanto privada (JETTÉ; SANDER; KEEZER, 2016). Existe muito desconhecimento sobre a cirurgia de epilepsia por parte dos profissionais de saúde, geralmente é considerada a última alternativa de tratamento para pacientes farmacorresistentes por ser considerada perigosa, entretanto, a mortalidade peri-operatória é rara (0,4% em epilepsia do lobo temporal e 1,2% nas extra-temporais) (HADER et al., 2013).

O paciente farmacorresistente deve ser encaminhado para um serviço especializado no tratamento de epilepsia, onde deverá ser atendido por uma equipe multidisciplinar experiente que, através de estudo individualizado, com testes neuropsicológicos, vídeo-EEG, exames de imagem e entrevistas realizará um cuidadoso mapeamento das funções cerebrais que poderá indicar ou não a cirurgia de epilepsia. A ressecção ou ablação de determinado foco epileptogênico pode controlar ou reduzir a frequência de crises epiléticas do paciente (JETTÉ; SANDER; KEEZER, 2016).

Algumas condições contraindicam a cirurgia de epilepsia de forma categórica como a existência de comorbidades psiquiátricas importantes, expectativas inadequadas quanto ao resultado da cirurgia, lesões multifocais ou lesões em córtex eloquente (ENGLLOT et al., 2016).

Outra condição importante a ser considerada quando o paciente é encaminhado a centros de referência em epilepsia é diagnosticar a pseudo-farmacorresistência, relacionada à falta de aderência ao tratamento medicamentoso (ENGEL, 2016; SIQUEIRA et al., 2019).

Todos os métodos invasivos possuem vantagens e desvantagens, e embora eficazes, a cirurgia de epilepsia, a estimulação do nervo vago e a neuroestimulação cerebral, muitas vezes necessitam ser repetidas, o que as tornam custosas (KWAN et al., 2009; BRODIE et al., 2012).

Quando o paciente não possui indicação, não deseja, não há disponibilidade de tratamento cirúrgico onde reside ou ainda está aguardando ser chamado para tratamento cirúrgico a equipe multidisciplinar do centro de tratamento em epilepsia pode propor um tratamento paliativo. O ajuste dietético se enquadra nessa categoria de tratamento e pode ser muito eficaz no controle de crises.

1.3 A DIETA CETOGÊNICA

O jejum é uma forma muito antiga de tratamento de epilepsia. Há relatos de seu uso nos escritos de Hipócrates (460 a.C.-370 a.C.) e no evangelho segundo Marcos (9:14-29) que descreve a cura de uma criança com epilepsia através das orações de Jesus e jejum (WHELESS, 2008; SAMPAIO et al., 2018).

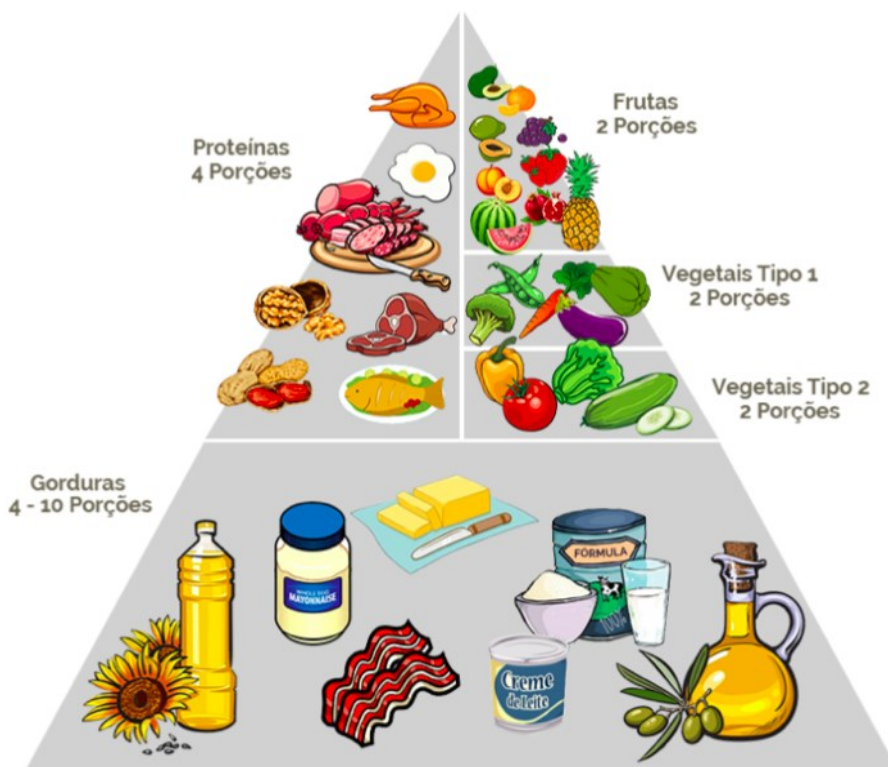
Em 1911, os médicos franceses Guelpa e Marie, perceberam que alguns pacientes apresentavam redução de crises quando realizaram jejum. À mesma época, nos Estados Unidos, o jejum foi utilizado como modalidade terapêutica pela primeira vez, quando um menino com crises epilépticas foi tratado pelo médico osteopata Dr. Coklin que lhe recomendou jejum. O mecanismo de ação do jejum na epilepsia passou a ser estudado neste período. Em 1921, Dr. Woodyatt observou que a acetona e o ácido beta-hidroxibutírico apareciam na urina de em pessoas que se submetiam a longos períodos de jejum ou com uma dieta pobre em carboidratos e rica em gorduras. Em 1922, Lennox e Cobb observaram que

pacientes tinham sua frequências de crises epilépticas reduzidas à medida que o ácido úrico e a acidose aumentavam nos dias de jejum (WHELESS, 2008; SAMPAIO et al., 2018).

Em 1921, Dr. Russell Wilder, na Clínica Mayo, em Rochester, nos Estados Unidos, publicou sobre o efeito benéfico do jejum para as crises epilépticas foi o primeiro a nomear “dieta cetogênica” (WILDER, 1921). Pouco tempo depois, Baborka, em 1930, tratou 100 pacientes com DC e aproximadamente metade deles pacientes obteve redução de suas crises (BABORKA, 1930). Após esse período, com o surgimento de FAEs a DC perdeu espaço (FELTON; CERVENKA, 2015). Porém, no final século passado, voltou a receber atenção devido a grande parcela de pacientes farmacorresistentes (SAMPALIO et al., 2018).

O principal objetivo da DC é mimetizar o estado de jejum e promover a cetose através da transferência da fonte energética primária dos carboidratos para as gorduras (SCHOELER; CROSS, 2016). Existem quatro as variantes de DC atualmente. Um exemplo da estrutura da dieta encontra-se na figura 1.

Figura 1 - Pirâmide alimentar da dieta cetogênica.



Fonte: Adaptado de Prudêncio et al., 2017

A Dieta Cetogênica Clássica (DCC) é rica em gorduras, moderada em proteínas e pobre em carboidratos. A proporção de gorduras, carboidratos e proteínas em gramas é de 3-4:1. Noventa por cento dos macronutrientes são provenientes dos lipídeos. O paciente precisa ser hospitalizado para iniciar jejum e fazer a introdução gradual da dieta. É uma dieta de difícil adesão pois os alimentos precisam ser pesados, fracionados, além da limitação da ingestão de líquidos (CERVENKA; KOSSOFF, 2013).

As modalidades Dieta de Triglicerídeos de Cadeia Média (DTCM) e a Dieta de Baixo índice Glicêmico (DBIG) são menos utilizadas. Na primeira os 60% dos macronutrientes da dieta são provenientes dos triglicerídeos de cadeia média (TCM) e a segunda, menos restritiva, restringe alimentos de alto índice glicêmico e preconiza a alimentos ricos em lipídeos (OWEN et al., 1967; YE et al., 2015; SCHOELER; CROSS, 2016).

Já a Dieta de Atkins modificada (DAM) é a mais utilizada por pacientes adultos. Possui índice cetogênico de 1-2:1 e ingestão máxima de 20 g de carboidrato ao dia. Por possuir um maior aporte de proteínas, permite mais variações alimentares o que melhora sua adesão e também não exige indução com jejum, assim, pode ser feita ambulatorialmente de forma segura (CERVENKA et al., 2012; CERVENKA; KOSSOFF, 2013). A tabela 1 mostra as variações de dieta cetogênica e suas principais características.

Na DC o organismo passa a utilizar a gordura como fonte de energia. Os lipídios são metabolizados no fígado em ácidos graxos, sofrem oxidação pelas mitocôndrias do hepatócito gerando quantidades excessivas de acetil-CoA. Em uma dieta habitual, a acetil-CoA segue para a via do ciclo de Krebs e produz energia na forma de ATP. A baixa concentração de oxaloacetato causada pela DC favorece a cetogênese e resulta na geração dos corpos cetônicos acetoacetato, acetona e β -hidroxibutirato (KOSSOFF et al., 2016; SAMPAIO et al., 2018). Os corpos cetônicos atravessam a barreira hematoencefálica, por meio dos transportadores de ácido mono-carboxílico (WHELESS, 2008), e entram no ciclo de Krebs, fornecendo energia para o cérebro simulando um estado de jejum permanente (SAMPALIO et al., 2018).

O mecanismo de ação da DC para a prevenção de crises epiléticas ainda é pouco compreendido, embora seus efeitos metabólicos sobre a fisiologia cerebral sejam estudados desde os trabalhos pioneiros de Owen e colaboradores na década de 1960 (OWEN et al., 1967), sendo quatro os principais efeitos: (1) aumento da síntese GABAérgica; (2) aumento da inibição neuronal adenosina-mediada; (3) aumento da atividade dos canais de potássio ATP-

sensíveis levando à hiperpolarização da membrana neuronal; (4) redução da captação de glutamato pelas vesículas sinápticas, resultando em redução da transmissão glutamatérgica. Indivíduos submetidos à DC possuem aumento dos níveis séricos de corpos cetônicos e redução da glicemia. Esta substituição da fonte energética da glicose por cetonas (acetoacetato, acetona e beta-hidroxibutirato - detectáveis no soro e na urina) resulta em glicólise e aumento da atividade do ciclo de Krebs (KLEIN; TYRLIKOVA; MATHEWS, 2014).

Tabela 1 – Requerimento diário comparativo da dieta cetogênica e suas variantes em % do valor calórico total

Tipo de Dieta Cetogênica	Relação cetogênica	Gordura	Triglicerídeos de Cadeia Média	Proteína	Carboidrato
Clássica 4:1	4:1	90	-		10
Classica 3:1	3:1	87	-		13
Triglicerídeos de Cadeia Média	1,2:1	30	60	10	19
Baixo Índice Glicêmico	-	60	-	15-20	alimentos com índice glicêmico menor que 50%
Atkins Modificada	1,2:1	60-70	-	20-30	6

Fonte: Adaptado de Cervenka e Kossoff (2013).

Inicialmente indicada para a população pediátrica, com uma alta efetividade, em torno de 30-60% de crianças atingindo uma redução de pelo menos 50% na frequência de crises epiléticas após 6 meses de tratamento (KEENE, 2006; NEAL et al., 2009; SHARMA et al., 2013), vem sendo utilizada para tratar adultos com epilepsias farmacorresistentes, embora em menor escala. As principais razões disso vão desde dúvidas quanto à aceitação e adesão à dieta, palatabilidade e necessidade de mudança de hábitos alimentares, receio quanto aos efeitos adversos da dieta, disponibilidade de diversos FAEs e outras alternativas terapêuticas como neuroestimulação e cirurgia de epilepsia (SCHOELER; CROSS, 2016). As vantagens da DC encontra-se no quadro 1.

A eficácia clínica da DC em adultos varia entre 13-70% e a adesão costuma apresentar-se de 38 a 56% (YE et al., 2015). Uma metanálise de 12 estudos (YE et al., 2015)

avaliou a eficácia da DAM combinada com a DCC e o estudo concluiu que a eficácia é semelhante à encontrada em estudos com população pediátrica (42%). A eficácia era considerada uma redução de 50% da frequência de crises epiléticas.

A DC em PCE farmacorresistente pode ser um tratamento complementar, paliativo ou alternativo eficiente e seguro que pode ser utilizada por pacientes com diversos perfis. (FELTON; CERVENKA, 2015; KVERNELAND et al., 2018), além da existência de evidências de melhora da cognição, do estado de alerta, da concentração, da qualidade de vida, e promover perda de peso, redução do risco cardiovascular e de diabetes mellitus tipo 2 (SCHOELER; CROSS, 2016).

Quadro 1 – Vantagens da dieta cetogênica e suas variantes.

- Podem ser instituídas rapidamente e seu efeito é quase imediato (visualizável em dias ou semanas);
- Tratamento de amplo espectro, sendo útil em diversas síndromes epiléticas;
- Eficácia e segurança comprovada por diversos estudos clínicos na população pediátrica e adulta;
- Custo menor em relação a outras alternativas terapêuticas para epilepsias farmacorresistentes como cirurgia de epilepsia ou neuroestimulação;
- Possíveis efeitos benéficos em outros aspectos da epilepsia, como comorbidades cognitivas, psiquiátricas, neurobiológicas e sociais;
- Possível efeito sinérgico em associação com os fármacos antiepiléticos;
- Podem promover perda de peso, redução do risco cardiovascular e controle do diabetes tipo 2;
- Ampla disponibilidade dos alimentos tanto em países desenvolvidos quanto em países carentes de recursos;
- Protagonismo do paciente que passa a sentir maior autocontrole e participação ativa em relação ao tratamento das suas crises epiléticas.

Fonte: Adaptado de Felton e Cervenka (2015); Schoeler e Cross (2016).

Os principais efeitos adversos tendem a remitir com o tempo, ou com a suspensão da dieta. São eles: efeitos gastrointestinais como náusea e vômitos, refluxo gastroesofageano, constipação ou diarreia, dor abdominal, flatulência, fraqueza, letargia, irregularidade menstrual, nefrolitíase, acidose metabólica, perda de peso, hiperuricemia, osteopenia e hiperlipidemia (KLEIN; TYRLIKOVA; MATHEWS, 2014). Outro efeito adverso potencial é a deficiência vitamínica e de minerais (principalmente hipovitaminose D, hipocalcemia, hipomagnesemia, deficiência de zinco e selênio) secundária à restrição de carboidratos, o que

pode ser prontamente corrigida pela reposição através de suplementos alimentares (FELTON; CERVENKA, 2015).

Cervenka, Henry-Barron e Kossoff (2017) recentemente instituíram a DAM como monoterapia em 10 indivíduos adultos com epilepsia, sendo quatro *naïve* para FAEs e 6 haviam iniciado FAEs, mas não toleraram ou não obtiveram sucesso no controle das crises e abandonaram o tratamento. Destes, 8 indivíduos ficaram totalmente livres de crises ou de crises incapacitantes por pelo menos 1 ano após ter instituído a dieta, demonstrando a factibilidade, tolerabilidade e efetividade da DAM como monoterapia de primeira linha contra a epilepsia. Kverneland e colaboradores (2018) realizaram um estudo randomizado controlado com DC em pacientes adultos com epilepsia e obteve como resultado que, ao final de 12 meses, os pacientes obtiveram uma redução importante de crises.

Ainda há carência de estudos sobre a DC em PCE adultos, sendo a grande maioria abertos e não-controlados, com resultados conflitantes tanto nos estudos de pacientes pediátricos e adultos, quanto a quais síndromes epiléticas respondem melhor à DC ou quais são os fatores clínico-epidemiológicos determinantes da resposta terapêutica. Além disso há dúvidas quanto aos benefícios da DC além do controle das crises, como os seus efeitos psicológicos, comportamentais e psiquiátricos, na função cognitiva, estado de alerta e atenção, concentração e qualidade de vida (SCHOELER; CROSS, 2016; HALLBÖÖK et al., 2012).

Embora ainda não exista na literatura algum estudo prospectivo e controlado sobre o neurodesenvolvimento ou desfecho comportamental em crianças submetidas à DC, evidências anedóticas e relatos de familiares têm evidenciado uma melhora no seu estado de alerta, comportamento e nas funções cognitivas (ÇUBUKÇU; GÜZEL; ARSLAN, 2018). Desde então, além do tratamento das epilepsias, a eficácia da DC tem sido estudada também na Doença de Alzheimer (REGER, et al., 2004; KAPOGIANNIS; MATTSON, 2011) doença de Parkinson (JABRE; BEJJANI, 2006), autismo (EVANGELIOU, et al., 2003), e em outras doenças neurodegenerativas como esclerose lateral amiotrófica (SIVA, 2006) e neoplasias cerebrais, com resultados promissores, bem como potencial anti-inflamatório e neuroprotetor têm sido investigados (HALLBÖÖK et al., 2012; CERVENKA; KOSSOFF, 2013).

Há relatos que a DC pode ter influência no sono dos pacientes com epilepsia. O sono consiste em um sistema complexo de oscilações internamente geradas, envolvendo o córtex, tálamo e tronco encefálico, que também são fundamentais para o aprendizado, memória e comportamento (KATARIA; VAUGHN, 2016). A DC tem demonstrado promover melhor padrão de sono com impacto na função cognitiva de PCE. Hallböök e colaboradores, no ano

de 2012, evidenciaram melhora nos níveis de atenção, redução do tempo total de sono, mas melhora da sua qualidade, com aumento do sono movimento rápido dos olhos e impacto positivo na qualidade de vida de crianças submetidas à DC. Em adultos o efeito da DC no sono necessita ser investigado.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste projeto é analisar a eficácia clínica da dieta cetogênica em uma coorte aberta de pacientes com epilepsias farmacorresistentes adultos atendidos no Serviço de Neurologia do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

2.1.1 Objetivos Específicos

- Avaliar os efeitos da DC no estado nutricional e parâmetros metabólicos dos PCE.
- Avaliar os efeitos da DC no comportamento, comorbidades psiquiátricas, qualidade de vida e atenção dos PCE.
- Avaliar a sobrecarga dos cuidadores dos PCE submetidos à DC.
- Avaliar a qualidade do sono dos PCE submetidos à DC.

3 JUSTIFICATIVA

A epilepsia é uma condição com grande morbidade. Os PCE farmacorresistente nem sempre têm indicação de cirurgia ou nem sempre há recursos para a realização da mesma. Assim a DC causa grande impacto no tratamento e na assistência de pacientes sem possibilidade de tratamento cirúrgico. Este estudo permitiu a identificação de uma alternativa de tratamento não medicamentosa para estes pacientes, com grande participação dos mesmos e de uma equipe multidisciplinar, com a possibilidade de desenvolvimento de novos alimentos regionais e de baixo custo.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo de coorte longitudinal, prospectivo, de PCE farmacorresistente adultos, acompanhados no Ambulatório de DC do HU-UFSC.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

Ambulatório de Dieta Cetogênica vinculado ao Ambulatório de Epilepsia do HU-UFSC.

O Ambulatório de Epilepsia do HU-UFSC é o único centro de referência estadual de nível terciário para o tratamento multidisciplinar de epilepsia que conta com diversos especialistas certificados entre epileptologistas, neurofisiologistas clínicos, neurocirurgiões e neuropsicólogos, com uma área de abrangência de 7,5 milhões de habitantes, população de SC em 2019 (IBGE, 2019) e uma população potencial de aproximadamente 150 mil pacientes com epilepsia (considerando-se 2% da população com epilepsia).

O setor de Neurologia do HU Ernani Polydoro São Thiago dispõe de um serviço estruturado de epilepsia. Conta com:

- Três neurofisiologistas clínicos com experiência epilepsias graves, Prof. Dr. Roger Walz, Profa. Dra. Katia Lin e Dra. Lucia Sukys Claudino.
- Três nutricionistas, docentes do Curso de Graduação em Nutrição e do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da UFSC - Profa. Dra. Débora Kurrle Rieger Venske, Profa. Dra. Júlia Dubois Moreira e Profa. Dra. Letícia Carina Ribeiro;
- Um psiquiatra, com experiência na área de Epileptologia (Dr. Ricardo Guarnieri),
- Uma neuropsicóloga com pós-graduação em Cognição e Neuropsicologia em epilepsia (Psic. Rachel Schlindwein Zanini).

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi realizado considerando os pressupostos éticos da resolução CNS 466/12. Foi obtido termo de consentimento livre e esclarecido de todos os pacientes previamente à inclusão no estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos da UFSC (CAAE 75879417.8.0000.0121 / Número do parecer 2.620.242) (ANEXO A).

4.4 POPULAÇÃO

Estudo de coorte longitudinal, prospectivo, com 18 meses de duração, de um grupo de 15 pacientes com diagnóstico bem estabelecido de epilepsia farmacorresistentes de acordo com os critérios da ILAE (FISHER et al., 2005; FISHER et al., 2014) que possuíam história clínica compatível, semiologia de crises epilépticas, EEG e RM de encéfalo, seguidos por pelo menos 1 ano, recrutados consecutivamente em dois centros de referência para o tratamento compreensivo das epilepsias, localizados no Hospital Governador Celso Ramos e HU-UFSC. Todos os pacientes foram avaliados e submetidos à DC no HU/UFSC, que preenche todos os critérios mínimos para a implementação da DC de acordo com os requisitos da ILAE (KOSSOFF et al., 2015). Todos os PCE farmacorresistentes, não-candidatos cirúrgicos e/ou candidatos cirúrgicos, mas que não desejam ou não possam ser submetidos à cirurgia e/ou indivíduos já operados, mas que não obtiveram controle satisfatório das crises, também foram convidados a participar do estudo.

4.4.1 Critérios de inclusão

Todos os PCE farmacorresistentes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico definido e comprovado, seguidos por pelo menos 1 ano, não-candidatos cirúrgicos ou já operados, mas sem controle satisfatório das crises.

A presença de um responsável legal de acordo com a necessidade que, em conjunto com o PCE, sejam aptos a entender e fornecer consentimento informado por escrito e capazes de permitir a adesão ao tratamento e às exigências do protocolo.

Ausência de lesão cerebral progressiva ou expansiva, documentada previamente por tomografia computadorizada, RM ou outro exame de imagem aplicável.

Sujeito com regime terapêutico estável, no mínimo de 1 mês de tratamento de pelo menos um FAE (estimulação do nervo vago há 4 semanas que antecedem à fase pré-dieta e

uso de benzodiazepínicos durante mais de 7 dias consecutivos serão consideradas como FAEs concomitantes).

4.4.2 Critérios de exclusão

Indivíduos com idade inferior a 18 anos.

Gestantes ou mulheres nutrizes e pacientes com doenças que contraindiquem a DC: erros inatos do metabolismo (quadro 2), presença de fatores de risco cardiovascular, diabetes, nefrolitíase, anorexia, pancreatite, colecistectomia, osteopenia/osteoporose, hipotensão ortostática, insuficiência renal ou hepática.

Indivíduos com crises de origem não-epiléptica e/ou crises psicogênicas (e também aqueles que possuam concomitantemente crises epiléticas e crises psicogênicas).

Indivíduos ou representantes legais/cuidadores incapazes de preencher um diário de crises ou de compreender instruções médico-nutricionais de forma confiável.

Quadro 2 – Erros inatos do metabolismo que contraindicam o uso da DC.

Porfiria Defeitos da beta-oxidação Deficiência das acil-desidrogenases de cadeias curta, média e/ou longa Deficiência das 3-hidroxiacil-coenzimas A de cadeias média e/ou longa Deficiência primária de carnitina Deficiência da carnitina palmitoiltransferase I ou II Deficiência da carnitina translocase Deficiência da piruvato-carboxilase

Fonte: Adaptado de Schoeler e Cross (2016).

4.4.3 Critérios de descontinuação

Retirada de consentimento: sujeito de pesquisa que por qualquer motivo deseja retirar o consentimento livre e esclarecido.

Abandono e/ou violação de protocolo (por exemplo, incapacidade de registro de crises, incapacidade de adesão à dieta ou exames de monitorização, mudança de FAEs nos três primeiros meses da dieta).

Perda de seguimento: não retorno do sujeito de pesquisa na data prevista da visita e após pelo menos 2 tentativas de contato telefônico e/ou por telegrama.

Qualquer condição clínica que, a critério do médico pesquisador, impeça a continuidade do sujeito da pesquisa no protocolo, descrevendo o motivo, com respectiva comprovação.

Evento adverso que impossibilite a continuidade do estudo, inclusive, gestação.

Diagnóstico de doença no decorrer do estudo que faça parte dos critérios de exclusão.

4.5 PROCEDIMENTOS CLÍNICOS

Todos os PCE completaram um questionário com dados sócio-demográficos (idade, sexo, profissão, nível educacional, estado marital, classificação sócio-econômica do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) e clínicos (idade de início da epilepsia, duração da doença, número de crises por mês, resultado de exames de EEG e RM, tratamento medicamentoso), sendo todas as informações posteriormente validadas através de revisão de prontuário. Os pacientes que optaram por realizar a DC seguiram o protocolo adaptado do *Johns Hopkins Adult Epilepsy Diet Center Modified Atkins Diet* (quadro 3) (CERVENKA et al., 2016).

Quadro 3 – Protocolo da *Johns Hopkins Adult Epilepsy Diet Center Modified Atkins Diet*.

Fase pré-dieta	Visita 1
<ul style="list-style-type: none"> •Avaliação nutricional •Peso, altura e índice de massa corpórea •Registro alimentar dos últimos 3 dias para cálculo da ingestão calórica habitual pré-dieta •Entrevista (PCE + cuidador) com médico, nutricionista e psicóloga do estudo em uma sessão instrucional de 60-90 min. sobre a DC, com fornecimento de manual/material suplementar por escrito, bem como levantamento de preferências alimentares/práticas (p. ex. religiosas) que possam interferir na dieta, alergias, intolerâncias e aversões. <p>O paciente foi instruído a comparecer no Dia 0 tendo feito jejum absoluto – sem ingestão de água e alimentos – prévio de 12 horas</p> <p>Nos intervalos entre as consultas, os pacientes tiveram acesso irrestrito 24h/7d/semana à equipe através do fornecimento dos contatos telefônicos e de e-mail dos mesmos, para esclarecimento de dúvidas, relatos de eventos adversos, comunicação de uso de medicamentos não previstos no protocolo, internações ou outras eventualidades</p> <ul style="list-style-type: none"> •Avaliação laboratorial <p>Hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, bicarbonato (CO₂), cloreto, cálcio, glicemia de jejum, perfil lipídico, vitamina D, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina</p> <p>Eletrólitos: sódio, potássio, bicarbonato, cálcio, magnésio e fosfato</p> <p>Zinco, selênio, carnitina</p> <p>Níveis séricos dos FAEs</p> <p>Beta-HCG (para mulheres em idade fértil)</p>	

<p>Perfil hormonal</p> <ul style="list-style-type: none"> •Rastreamento para fatores de risco cardiovascular e cerebrovascular, história de nefrolitíase •Realização de testes: avaliação neuropsicológica, QOLIE-31, HADS, ASRS-18, ZCBI, ESS ou ESS-CHAD, SSS, PSQI •Entrega de uma agenda para registro de diário alimentar, diário de crises, registro do ciclo menstrual e indicação para paciente adquirir fitas de cetonúria e balança de cozinha de precisão a 1 g. 	
Fase da dieta	Visita 2
<p>•Prescrição da dieta Dieta de Atkins Modificada limitada a 20 g de carboidratos/dia - plano alimentar calculado e planejado de maneira individualizada Ingestão de gorduras ad libitum Suplementação de multivitamínicos e minerais (Centrum(R) + Vitamina D e Cálcio) Hidratação ad libitum Esclareceu-se também a necessidade de fazer mais um jejum absoluto de 12 horas na noite seguinte ao início da dieta cetogênica, para favorecer a cetose necessária para o bom funcionamento da terapêutica dietética Inicialmente, nos primeiros 3 meses da dieta, não houve alteração da terapêutica farmacológica prévia dos pacientes, portanto o cálculo dos carboidratos encontrados nos medicamentos de uso regular foram considerados nos cálculos do plano alimentar individual (LEBEL et al., 2001).</p> <p>•Monitorização Diário de crises Adesão: cetonúria diariamente até 40 mg/dl, depois 2x/semana - Mantida mensalmente a distribuição de tiras reagentes para análise de urina da marca UriDiag (Bayer Diagnostics Mtg. Ltd., Bridgent, United Kingdom), bem como fornecida uma escala de cores possíveis como resultado desta averiguação, proporcionando um resultado entre 0, 5, 15, 40, 80 e 160 mg/dl (concentração urinária do corpo cetônico ácido acetoacético), sendo que este último valor deixa a fita de cor púrpura escura; esperou-se durante a realização da dieta a manutenção de medição de cetonúria entre 80 e 160 mg/dl para um bom controle de crises (GILBERT; PYZIK; FREEMAN, 2000). Pesagens semanais e registro em agenda Registro menstrual e registro em agenda</p>	
Fase de seguimento I	Visitas 3-8
<p>•Monitorização Foi considerada eficácia clínica a redução de $\geq 50\%$ de crises epiléticas a partir da linha de base (fase pré-dieta) e paciente livre de crises se não apresentar nenhuma crise epilética a partir do dia 0. Cetonúria Registro alimentar e adesão ao tratamento IMC Efeitos adversos Realização de testes: avaliação neuropsicológica (semanas 48 e 96), QOLIE-31, HADS, ASRS-18, ZCBI, ESS ou ESS-CHAD, SSS, PSQI (semanas 12, 24, 48, 72 e 96) •Avaliação laboratorial (semanas 12, 24, 48, 72 e 96) Hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, bicarbonato (CO₂), cloreto, cálcio, glicemia de jejum, perfil lipídico, vitamina D, vitamina B12, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina Zinco, selênio, carnitina</p>	

Níveis séricos dos FAEs Beta-HCG (para mulheres em idade fértil) Perfil hormonal	
Fase de seguimento II	A partir da 9 consulta
•Contato telefônico Foram realizados contatos telefônicos com os pacientes com o objetivo de esclarecimento ativo de dúvidas, monitorização de critérios de descontinuação e presença de efeitos adversos	

Fonte: Adaptado de Cervenka et al. (2016).

Ao paciente que obtivesse excelente resposta ao tratamento foi oferecida a opção de continuar em DC por tempo indeterminado ou até o surgimento de efeitos adversos intoleráveis.

Se o paciente optasse pela retirada, por motivos pessoais do paciente/representante legal que foram registrados através de entrevista presencial, houve uma redução progressiva e escalonada da dieta, através do aumento gradual da ingestão de 5 g de carboidratos a cada 3 dias até se atingir 85 g/dia e redução gradual da ingestão de gordura até seus índices pré-dieta (CERVENKA et al., 2016).

4.6 QUESTIONÁRIOS

4.6.1 *Quality of life in epilepsy - QOLIE-31*

O QOLIE-31 é um questionário multidimensional direcionado a PCE com idade superior a 18 anos; é formado por 31 itens, englobados em sete sub-escalas ou domínios: preocupação em relação às crises (questões 11, 21, 22, 23, 25); qualidade de vida global (1, 14); bem-estar emocional (3, 4, 5, 7, 9); energia/fadiga (2, 6, 8, 10); função cognitiva (12, 15, 16, 17, 18, 26); efeitos da medicação (24, 29, 30) e função social (13, 19, 20, 27, 28). As respostas do QOLIE-31 são, em valores numéricos, de 1 a 100 que correspondem à pior e à melhor qualidade de vida, respectivamente. O escore total não é a soma ou média dos sete domínios e, sim, é calculado pesando-se e somando-se o produto da pontuação da escala QOLIE-31 através de um coeficiente derivado empiricamente (CRAMER et al., 1998; SILVA et al., 2006) (ANEXO B).

4.6.2 Escala hospitalar de ansiedade e depressão - HADS

HADS é um instrumento de auto-preenchimento que possui 14 itens, dos quais 7 pesquisam ansiedade (HAD-A) e 7 pesquisam depressão (HAD-D). Cada item tem uma graduação de 0 a 3, sendo a soma do total das graduações em cada item a pontuação total (de 0 a 21, em cada sub-escala). A HADS tem sido utilizada tanto para rastreamento diagnóstico, quanto para medir a gravidade de ansiedade e de depressão e o ponto de corte que, ao mesmo tempo, propiciou boa sensibilidade e boa especificidade foi 7/8 (ou seja, a partir de 8 pontos), tanto na sub-escala de ansiedade (74% e 74,2%, respectivamente), quanto na de depressão (85,7% e 72,4%, respectivamente) (BOTEGA et al., 1998) (ANEXO B).

4.6.3 *Adult Self-Report Scale - ASRS-18*

A escala ASRS-18 possui 18 itens que contemplam os sintomas do critério A do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade do DSM-IV modificados para o contexto da vida adulta. A ASRS-18 oferece cinco opções de resposta de frequência e cada uma associada a um valor: (0) nunca, (1) raramente, (2) algumas vezes, (3) freqüentemente e (4) muito freqüentemente. No estudo de calibração da ASRS-18, os autores indicaram que pontuação total acima de 24 pontos era fortemente sugestiva de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Não há dados até o momento para a população brasileira, o que sugere cautela em utilizar a pontuação dos itens ou mesmo considerar respostas "algumas vezes" como positivas até que haja mais dados disponíveis no Brasil (MATTOS et al., 2006) (ANEXO B).

4.6.4 *Zarit Caregiver Burden Interview - ZCBI*

O ZCBI (SCAZUFCA, 2002) é um instrumento que avalia a sobrecarga em cuidadores de indivíduos com doenças crônicas e foi validada em 2001 no Brasil, pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pelo Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental da Santa Casa de São Paulo. O ZCBI é uma escala de 22 itens que mede objetiva e subjetivamente a sobrecarga física e emocional do cuidador. Os itens refletem as áreas de preocupação como: saúde, vida pessoal, social, emocional e as relações interpessoais. Cada item da escala tem o escore entre 0 e 4: 0- nunca, 1-raramente, 2-algumas vezes, 3-freqüentemente, 4-sempre. O último item avalia o quanto o cuidador está se sentindo sobrecarregado por cuidar do paciente. O escore da escala total é obtido somando todos os

itens, onde 0 é indicativo de um nível mínimo e 88 de um valor máximo atribuído à sobrecarga do cuidador:

- Menor que 21 - ausência de sobrecarga ou sobrecarga mínima
- 21-40 - sobrecarga leve a moderada
- 41-60 - sobrecarga moderada a severa • 61-88 - sobrecarga severa (ANEXO B).

4.6.5 Avaliação da qualidade de sono

O *Stanford Sleepiness Scale* (SSS) quantifica níveis subjetivos de sonolência no momento da avaliação. O indivíduo deve selecionar uma das 7 opções para identificar seu nível atual de sonolência. Um escore ≥ 3 está associado a declínio na performance diurna que pode ser atribuída à sonolência (HODDES et al., 1973) (ANEXO B).

O *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) é o instrumento mais frequentemente utilizado para avaliação de sonolência diurna em PCE, consistindo de 8 itens auto-aplicáveis, cada um com valores de 0 a 3, que medem a probabilidade do indivíduo adormecer em diversas situações de vida diária habituais. Seu escore total é representado pela soma dos itens individuais, variando de 0 a 24, sendo escores > 10 indicativos de sonolência significativa (BERTOLAZI et al., 2009). Pacientes não elegíveis para preenchimento do ESS, preencheram o ESS-CHAD (JANSSEN, et al., 2017) (ANEXO B).

O *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) é um instrumento composto por 19 itens auto-aplicáveis capaz de avaliar a qualidade do sono do indivíduo no último mês. Os 19 itens podem ser combinados em 7 fatores (qualidade de sono subjetiva, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono, distúrbios do sono, uso de medicação sedativo-hipnótica, disfunção diurna), ponderados igualmente e associados a valores que variam de 0 a 3. Os 7 fatores são combinados para a obtenção de um escore total que varia de 0 a 21, com escores mais altos indicando pior qualidade de sono, sendo o escore global > 5 indicativo de baixa qualidade de sono (BERTOLAZI et al., 2011) (ANEXO B).

4.7 EXAMES LABORATORIAIS

Neste projeto, todos os pacientes, antes de iniciarem a DC, coletaram sangue para a realização de exames bioquímicos. O sangue coletado e os exames foram realizados pelo Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC, seguindo os protocolos já estabelecidos pelo

serviço. No dia da primeira consulta, em jejum de 12h, os pacientes foram encaminhados ao Laboratório para a coleta de sangue, que foi realizada por profissional treinado do próprio serviço. O sangue coletado foi processado para separação de soro e plasma sanguíneo. O material biológico foi analisado pelo próprio laboratório do HU para avaliação dos exames metabólicos de rotina e pelo laboratório de Nutrição.

4.7.1 Metabólitos de rotina

Hemograma e perfil inflamatório – foram analisados todos os componentes do hemograma completo e proteína C reativa (PCR).

Perfil lipídico – foram analisadas as concentrações séricas de triglicerídeos, colesterol total, LDL colesterol e HDL colesterol.

Função hepática e renal – foram analisadas as concentrações séricas de AST, ALT, Gama-GT, fosfatase alcalina, ácido úrico, uréia e creatinina.

Homeostasia da glicose – foram analisadas as concentrações séricas de glicose e hemoglobina glicada (HbA1c).

Hormônios – foram analisadas as concentrações séricas de insulina, cortisol, IGF-1, prolactina, LH, FSH, estradiol, testosterona, androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona, 17-alfa-hidroxiprogesterona, TSH e T4 livre.

Vitaminas – foram analisadas as concentrações séricas de vitamina B12 e vitamina D.

Minerais e eletrólitos - foram analisadas as concentrações séricas de sódio, potássio, bicarbonato, cálcio, magnésio e fosfato.

Todos estes biomarcadores a seguir foram dosados pelo método ELISA, utilizando kits específicos para cada biomarcador. As análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFSC.

4.8 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

As medidas de massa corporal e estatura foram utilizadas para o cálculo do índice de massa corporal (IMC), sendo a massa corporal medida em quilogramas (kg), dividido pela estatura ao quadrado em metros. O IMC utilizado como indicador do estado nutricional, utilizando-se como parâmetro a classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2000).

4.8.1 Caracterização nutricional do grupo de estudo

Para a caracterização nutricional dos participantes, foram coletadas informações sobre idade, peso, altura, composição corporal e consumo alimentar.

Os dados sobre o consumo alimentar foram coletados por meio de registro alimentar e diário alimentar, sendo um referente a um dia de semana e outro a um final de semana em dias não consecutivos, para estabelecer o consumo médio de cada indivíduo.

Os participantes receberam uma agenda para preenchimento do registro alimentar diário das refeições. Além disso, receberam orientações verbais e por escrito sobre o preenchimento das informações, com exemplos de como proceder, para garantir o registro adequado das informações. Os participantes foram orientados a ser o mais fidedigno possível na anotação das informações.

Solicitou-se que fossem registrados todos os alimentos e bebidas consumidas durante os dois dias, informando o horário da refeição, detalhamento do alimento, forma de preparo e quantidades consumidas. Medidas caseiras comumente utilizadas e tamanho de porções foram apresentadas aos participantes, com auxílio de álbum fotográfico para auxiliar na precisão das informações (ZABOTTO, 1996).

Todas as orientações fornecidas e assistência prestada aos participantes foram realizadas pelas professoras doutoras em Nutrição Profa. Dra. Débora Kurrle Rieger Venske, Profa. Dra. Júlia Dubois Moreira e Profa. Dra. Letícia Carina Ribeiro, devidamente treinadas para essa função. Posteriormente, as informações registradas em medidas caseiras foram padronizadas e transformadas em gramas e/ou mililitros de alimentos e/ou bebidas com auxílio de uma tabela para conversão de medidas caseiras (PINHEIRO et al., 2005). Para a análise estimada do quantitativo de energia e nutrientes foram utilizados a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (NEPA, 2011), a tabela proposta pela *United States Department of Agriculture* (USDA, 2017) ou rótulos fornecidos pelos fabricantes.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados coletados foram armazenados e analisados no software Statistics Open For All (software livre). Variáveis demográficas e clínicas dos pacientes para caracterização do estudo foram submetidas à análise descritiva com média \pm desvio padrão (DP) e as categóricas como porcentagem do total. A distribuição normal foi avaliada pelo teste de

Shapiro-Wilk. O teste de Friedman, alternativa não-paramétrica ao ANOVA de uma via com medidas repetidas, foi utilizado para analisar os diversos escores obtidos nos questionários aplicados pré-dieta e em diversas visitas para o acompanhamento da DC, para determinar diferenças nos pacientes submetidos à DC antes e depois da mesma. Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O teste do Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para comparar variáveis categóricas e frequência de ocorrência.

5 RESULTADOS

Os 15 participantes do estudo foram seguidos por um período máximo de 18 meses no ambulatório de Dieta Cetogênica para Epilepsias Farmacorresistentes do HU. Um paciente desistiu do estudo logo após a primeira consulta. Os dados demográficos dos 14 pacientes que iniciaram o protocolo de DC encontram-se na tabela 2.

Tabela 2 – Características clínicas e demográficas dos pacientes no início do estudo

	Frequência ou Média ± Desvio Padrão	Mínimo e Máximo
Idade (anos)	32 ± 8,96	18-45
Sexo	Feminino 4 (28,6%) Masculino 10 (71,4%)	
Escolaridade (anos)	10,54 ± 3,90	4-16
Tipo de epilepsia	Epilepsia do lobo temporal 9 (64,3%) Epilepsia do lobo frontal 4 (28,6%) Epilepsia generalizada genética 1 (7,1%)	
Frequência de crises por mês	Crises focais 12,79 ± 12,46 Crises generalizadas 3,64 ± 8,714	0-30 0-30

Por se tratarem de pacientes farmacorresistentes, todos encontravam-se polimedicados. Os medicamentos e a média das quantidades utilizadas encontram-se na tabela 3, o regime posológico individual encontra-se na tabela 4.

Tabela 3 – Fármacos antiepilépticos utilizados pelos sujeitos de pesquisa

Medicamento	n	Média ± Desvio Padrão (mg)	Mínimo e Máximo (mg)
Ácido Valproico	5	1250 ± 586,30	250 - 1750
Carbamazepina	5	1560 ± 536,65	1000 - 2400
Clobazam	9	27,78 ± 17,87	10 - 60

Fenitoína	1	450	-
Fenobarbital	3	200 ± 86,60	100 - 250
Lacosamida	2	350 ± 70,11	300 - 400
Lamotrigina	6	325 ± 160,46	325 - 160,46
Levetiracetam	8	2156,25 ± 1187,26	500 - 3000
Oxcarbazepina	4	2175 ± 1021,02	1200 - 3600
Topiramato	1	200	

Tabela 4 – Regime farmacológico de antiepiléticos individualizado

Paciente	Regime medicamentoso individual (mg/dia)
1	Ácido Valpróico 250, Clobazam 20, Lamotrigina 100, Oxcarbazepina 1200
2	Carbamazepina 2400, Levetiracetam 3000
3	Lamotrigina 150, Oxcarbazepina 1800
4	Fenitoína 450, Fenobarbital 250, Lamotrigina 400
5	Ácido Valpróico 1250, Clobazam 60, Lamotrigina 500, Levetiracetam 3000
6	Ácido Valpróico 1500, Oxcarbazepina 3600
7	Ácido Valpróico 1500, Clobazam 20, Lacosamida 300, Oxcarbazepina 2100
8	Clobazam 10, Lamotrigina 400, Levetiracetam 500
9	Carbamazepina 1600, Clobazam 10, Fenobarbital 100, Levetiracetam 1250
10	Ácido Valpróico 1750, Clobazam 10, Fenobarbital 250, Levetiracetam 3000
11	Clobazam 20, Lacosamida 400, Levetiracetam 3000
12	Carbamazepina 1000, Levetiracetam 500
13	Carbamazepina 1200, Clobazam 20, Lamotrigina 400, Topiramato 200
14	Carbamazepina 1600, Clobazam 50, Levetiracetam 3000

Tiveram participação no estudo 14 pacientes, entretanto houve desistência de 5 após o primeiro mês de dieta. Três pacientes alegaram questões financeiras impeditivas para continuar com a dieta, um alegou evento adverso intolerável e o último não desejava fazer tantos retornos ao HU/UFSC. Eventos adversos foram relatados por 5 (35,7%) dos 14 pacientes. Durante a visita de 12 semanas os eventos adversos relatados foram cefaleia e emagrecimento, ambos relatados por dois pacientes, um paciente relatou ter apresentado astenia. Na visita de 24 semanas, três pacientes apresentaram halitose e um deles manteve-se

com cefaleia. Durante a visita de 48 semanas, mesmos três pacientes alegaram sentir halitose e um sofreu constipação intestinal e necessitou de manejo ambulatorial.

A dieta também promoveu perda de peso (Tabela 5). O teste de Friedman mostrou que os pesos corporais diferiram entre as visitas [$\chi^2(3) = 9,17$; $p = 0,02$], sendo que o teste *post hoc* de comparações múltiplas demonstrou que o peso da semana 24 (visita 5) foi o que diferiu do peso pré-dieta ou basal.

Tabela 5 – Dados antropométricos dos pacientes durante a dieta

Período do seguimento	Número de pacientes	Peso em Kg m ± DP (variação)	IMC m ± DP (variação)
Pré-dieta ou basal	7	79,01 ± 17,22 (55,20-103,40)	28,04 ± 4,58 (22,07-33,38)
Semana 4	7	76,01 ± 15,77 (54,70-100,40)	26,99 ± 4,15 (22,51 - 32,41)
Semana 12	7	73,24 ± 13,66 (55,40-100,40)	26,03 ± 1,45 (22,38 - 30,70)
Semana 24	7	71,77 ± 13,58 (53,90-94,90)	25,46 ± 3,04 (22,33 - 30,63)

IMC = Índice de massa corporal; m = média; DP = desvio padrão; variação = mínimo e máximo

Os resultados e características de redução de crises nos pacientes acompanhados durante o protocolo de dieta cetogênica encontram-se na tabela 6. Importante destacar que 5 pacientes tornaram-se totalmente livres de crise a partir de 12 semanas no protocolo. A Relação apoio familiar versus permanência no protocolo foi significativa, (χ^2 de Pearson; $p = 0,001$), sendo um fator de resposta ao tratamento.

Tabela 6 – Resultados clínicos dos pacientes sob dieta cetogênica

Paciente	Sexo	Estado Civil	Idade	Suporte familiar	Síndrome Epiléptica	Idade de início	Frequência de crises pré-dieta (por mês)	Redução de $\geq 50\%$ das crises após a dieta	Semanas no protocolo
1	F	S	37	sim	ELT	18	30	sim (12)	24
2	M	S	18	sim	ELF	3	30	sim (12-SF)	48
3	F	S	40	nao	ELT	18	2	sim (12)	48
4	M	S	22	sim	ELF	0	4	sim (48-SF)	72
5	M	S	33	sim	ELT	23	10	sim (12)	72
6	M	C	45	nao	ELT	15	16	-	-

7	M	C	37	sim	ELT	6	30	sim (12-SF)	72
8	F	C	39	sim	ELT	19	11	sim 12 (24-SF)	72
9	F	S	19	sim	ELT	17	6	sim (12-SF)	48
10	M	S	23	nao	ELF	0	30	-	-
11	M	C	38	nao	ELT	6	20	-	-
12	M	C	40	nao	ELT	20	6	-	-
13	M	S	33	nao	ELF	15	1	-	-
4	M	S	24	nao	ELT	3	4	-	-

C = casado; ELF = epilepsia do lobo frontal; ELT = epilepsia do lobo temporal; F = feminino, M = masculino; S = solteiro; SF = *seizure free* a partir da semana X* Idade de início da epilepsia

A frequência de crises epilépticas registradas durante o seguimento dos pacientes encontra-se na tabela 7. Embora tenha se observado que alguns pacientes tornaram-se totalmente livre de crises (*seizure free*) em diferentes momentos do protocolo, em média, não houve diferenças estatisticamente significativas entre as visitas do estudo de acordo com o teste de Friedman para as crises focais disceptivas [$\chi^2(4) = 5,20$; $p = 0,26$] e para as crises generalizadas [$\chi^2(4) = 2,46$; $p = 0,65$].

Tabela 7 – Frequência de crises epilépticas ao longo da terapia dietética

Período do seguimento	Número de pacientes	Crises focais disceptivas m \pm DP (variação)	Número de pacientes	Crises generalizadas m \pm DP (variação)
Pré-dieta ou basal	14	12,79 \pm 12,46 (0-30)	14	3,64 \pm 8,714 (0-30)
Semana 12	7	5,00 \pm 7,024 (0-20)	7	0,57 \pm 1,13 (0-3)
Semana 24	7	8,86 \pm 10,90 (0-30)	8	2,29 \pm 5,61 (0-15)
Semana 48	5	12,00 \pm 16,49 (0-40)	8	0,50 \pm 1,00 (0-2)
Semana 72	2	9,00 \pm 11,31 (0-17)	2	-

m = média; DP = desvio padrão; variação = mínimo e máximo

O resultado das avaliações de sonolência e sono com as escalas SSS, ESS e PSQI ao longo da terapia encontram-se na tabela 8. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nos escores de SSS [$\chi^2(4) = 4,00$; $p = 0,40$], ESS [$\chi^2(4) = 6,80$; $p = 0,14$], e PSQI [$\chi^2(4) = 2,94$; $p = 0,56$], ao longo do estudo.

Tabela 8 – Resultados das escalas de sonolência e sono ao longo da terapia dietética

	Número de pacientes	SSS m ± DP (variação)	ESS m ± DP (variação)	PSQI m ± DP (variação)
Pré-dieta ou basal	13	2,62 ± 1,32 (1-5)	11,46 ± 6,98 (0-25)	9,00 ± 5,00 (0-15)
Semana 12 (visita 4)	7	2,57 ± 0,78 (2-4)	11,29 ± 5,64 (4-20)	9,71 ± 5,52 (3-19)
Semana 24 (visita 5)	6	2,33 ± 0,78 (1-5)	9,33 ± 6,43 (3-18)	6,33 ± 4,03 (2-11)
Semana 48 (visita 6)	4	5,75 ± 8,21 (1-18)	10,50 ± 5,80 (4-18)	10,87 ± 10,87 (2-26)
Semana 72 (visita 7)	2	1,50 ± 0,70 (1-2)	3,00 ± 2,82 (1-5)	3,50 ± 0,70 (3-4)

ESS = *Epworth Sleepiness Scale*, PSQI = *Pittsburgh Sleep Quality Index*, SSS = *Stanford Sleepiness Scale*
m = média; DP = desvio padrão; variação = mínimo e máximo

Os resultados referentes à ansiedade e depressão pela escala HADS e qualidade de vida pela QOLIE-31 encontram-se na tabela 9, demonstrando uma tendência à melhoria dos escores ao longo do estudo, porém, não estatisticamente significantes nos escores de HADS-Depressão [$\chi^2(4) = 7,89$; $p = 0,09$], HADS-Ansiedade [$\chi^2(4) = 7,89$; $p = 0,09$], e QOLIE-31 [$\chi^2(4) = 8,00$; $p = 0,09$], ao longo do estudo.

Tabela 9 - Qualidade de vida, ansiedade de depressão ao longo do tratamento

Período do seguimento	Número de pacientes	HADS Depressão m ± DP (variação)	HADS Ansiedade m ± DP (variação)	QOLIE-31 m ± DP (variação)
Pré-dieta ou basal	13	7,31 ± 3,63 (1-15)	9,31 ± 3,44 (4-16)	51,04 ± 20,40 (14,97-79,46)
Semana 12 (visita 4)	7	8,43 ± 3,35 (4-14)	8,71 ± 3,81 (3-14)	50,61 ± 22,91 (21,13-79,38)
Semana 24 (visita 5)	7	6,00 ± 2,82 (1-9)	5,17 ± 3,25 (1-8)	58,47 ± 12,92 (39,72-75,12)
Semana 48 (visita 6)	5	1,50 ± 0,57 (1-2)	1,00 ± 0,00 (1-1)	61,57 ± 6,65 (39,72-69,40)
Semana 72 (visita 7)	2	1,00 ± 0,00 (1-1)	1,00 ± 0,00 (1-1)	65,85 ± 6,43 (61,30-70,40)

m = média; DP = desvio padrão; variação = mínimo e máximo

Os resultados da escala Zarit Caregiver Burden Interview, que avalia a sobrecarga do cuidador encontra-se na escala 10 e, apesar da redução gradativa dos escores ao longo do estudo, em relação aos valores pré-dieta, esta não foi estatisticamente significativa pelo pequeno número amostral [$\chi^2(4) = 6,40$; $p = 0,17$].

Tabela 10 - Sobrecarga do cuidador mensurada através da escala ZCBI

Período do seguimento	Número de pacientes	ZCBI m \pm DP (variação)
Pré-dieta ou basal	13	30,23 \pm 17,74 (1-60)
Semana 12 (visita 4)	7	25,14 \pm 17,51 (10-50)
Semana 24 (visita 5)	6	7,00 \pm 1,09 (5-8)
Semana 48 (visita 6)	3	28,67 \pm 16,01 (13-45)
Semana 72 (visita 7)	2	17,00 \pm 4,24 (14-20)

ZCBI = Zarit Caregiver Burden Interview
m = média; DP = desvio padrão; variação = mínimo e máximo

A escala que avaliou o déficit de atenção e a hiperatividade dos pacientes foi a escala ASRS18. Os resultados encontram-se na tabela 11 e não houve diferenças estatisticamente significantes ao longo do estudo tanto no ASRS-18 Hiperatividade [$\chi^2(4) = 2,62$; $p = 0,62$] quanto no ASRS-18 Déficit de Atenção [$\chi^2(4) = 6,52$; $p = 0,16$].

Tabela 11 - Sintomas de déficit de atenção e hiperatividade mensuradas através da escala ASRS-18

Período do seguimento	Número de pacientes	ASRS-18 Hiperatividade m \pm DP (variação)	ASRS-18 Déficit de Atenção m \pm DP (variação)
Pré-dieta ou basal	13	16,31 \pm 8,87 (2-35)	13,08 \pm 9,94 (0-32)
Semana 12 (visita 4)	8	29,00 \pm 29,47 (3-39)	17,00 \pm 8,58 (6-31)
Semana 24 (visita 5)	6	14,33 \pm 5,35 (5-20)	16,17 \pm 8,88 (11-34)
Semana 48 (visita 6)	4	15,00 \pm 6,48 (8-21)	9,75 \pm 5,50 (5-15)
Semana 72 (visita 7)	2	9 \pm 1,41 (8-10)	10,00 \pm 7,07 (5-15)

ASRS-18 = *Adult Self-Report Scale*
m = média; DP = desvio padrão; variação = mínimo e máximo

Durante o protocolo de acompanhamento dos pacientes, fez-se coleta de exames laboratoriais para acompanhar a evolução bioquímica, de eletrólitos, hormônios e perfil lipídico. Os resultados de perfil lipídico, insulina e glicemia encontram-se na tabela 12.

Tabela 12 - Resultados laboratoriais de perfil lipídico e perfil glicêmico dos pacientes sob dieta cetogênica

	n	Pré-dieta m ± DP	n	Semana 12 m ± DP	n	Semana 24 m ± DP
Colesterol total	10	198,10 ± 53,17	5	294,80 ± 73,93	6	295,33 ± 107,90
Colesterol HDL	10	54,20 ± 10,35	5	59,50 ± 58,50	9	59,50 ± 11,67
Colesterol LDL	10	127,10 ± 45,58	5	198,60 ± 75,33	6	206,50 ± 92,21
Triglicerídeos	10	101,50 ± 66,96	5	101,20 ± 43,33	5	78,80 ± 37,11
Glicemia	10	89,60 ± 7,21	6	90,50 ± 9,22	6	83,50 ± 6,47
Hba1c	9	4,95 ± 0,43	6	5,10 ± 0,32	6	4,78 ± 0,09
Insulina	8	12,46 ± 8,33	6	7,42 ± 3,51	5	8,57 ± 3,58
IGF-1	9	147,86 ± 45,89	6	118,93 ± 58,75	6	142,94 ± 83,94

DP= desvio padrão; n= número de pacientes; Hba1c= hemoglobina glicada; IGF-1= somatomedina C

Os resultados encontrados para a pesquisa de hormônios durante a realização do protocolo de DC encontram-se na tabela 13.

Tabela 13 - Resultados laboratoriais de níveis hormonais dos pacientes sob dieta cetogênica

	n	Pré-dieta m ± DP	n	Semana 12 m ± DP	n	Semana 24 m ± DP
Prolactina	9	12,72 ± 9,26	6	9,88 ± 10,12	5	13,76 ± 8,98
LH	7	7,64 ± 4,47	6	5,61 ± 3,75	6	6,84 ± 5,10
FSH	7	10,90 ± 15,70	5	6,17 ± 3,02	5	20,89 ± 22,87
Estradiol	7	83,37 ± 61,32	5	41,71 ± 30,56	5	31,98 ± 61,32
Testosterona	9	260,27 ± 271,03	6	317,70 ± 266,92	6	383,16 ± 315,68
TSH	8	3,80 ± 2,73	5	2,13 ± 0,71	5	2,07 ± 0,89
T4L	7	0,84 ± 0,09	6	0,94 ± 0,16	6	0,90 ± 0,19
Cortisol	9	11,00 ± 3,66	5	9,96 ± 2,25	6	14,38 ± 5,99

Androstenediona	8	1,98 ± 0,80	5	19,36 ± 40,60	6	1,73 ± 0,64
SDHEA	8	167,19 ± 83,37	6	138,36 ± 82,74	4	209,88 ± 175,40
Progesterona	5	118,57 ± 99,15	3	196,56 ± 11,36	2	281,10 ± 15,69

DP= desvio padrão; n= número de pacientes; LH= hormônio luteinizante; FSH= hormônio folículo estimulante; T4L= levotiroxina livre; DHEA= sulfato de deidroepiandrosterona

Os resultados encontrados para os demais testes laboratoriais realizados encontram-se na tabela 14.

Tabela 14- Resultados laboratoriais dos pacientes sob dieta cetogênica

	n	Pré-dieta m ± DP	n	Semana 12 m ± DP	n	Semana 24 m ± DP
Hemoglobina	10	13,94 ± 1,03	6	13,75 ± 0,93	6	14,20 ± 1,80
Hematócrito	10	41,00 ± 3,56	6	39,81 ± 3,91	6	41,43 ± 6,16
Leucograma	10	7400,00 ± 6693,87	6	5350,00 ± 1188,15	6	5248,33 ± 1311,75
Plaquetas	10	217.800,00 ± 59.574,04	6	239.666,66 ± 78.093,96	6	213.839,33 ± 60.041,37
AST	10	40,00 ± 28,51	6	19,33 ± 5,57	6	26,50 ± 10,01
ALT	6	41,40 ± 22,00	6	34,16 ± 13,33	6	33,16 ± 19,77
GGT	9	119,44 ± 82,47	6	3,83 ± 35,19	6	76,50 ± 37,56
FA	9	86,66 ± 29,38	5	66,20 ± 25,71	6	66,83 ± 30,47
Cálcio	8	9,38 ± 0,50	5	8,12 ± 1,77	6	22,56 ± 33,03
Cloro	7	107,71 ± 2,49	4	96,00 ± 7,34	5	97,20 ± 9,20
Sódio	9	140,00 ± 3,35	6	133,66 ± 8,21	6	134,83 ± 8,13
Magnésio	9	2,00 ± 0,26	6	8,35 - 9,91	6	1,96 ± 0,18
Potássio	8	8,82 ± 13,00	6	4,35 ± 0,25	6	4,32 ± 0,35
PCR	9	14,16 ± 4,23	5	6,08 ± 5,11	6	5,40 ± 4,76
Ureia	10	30,30 ± 13,71	5	32,33 ± 15,11	6	38,33 ± 14,65
Creatinina	10	0,80 ± 0,82	6	0,70 ± 0,65	6	0,75 ± 0,65
Ácido Úrico	8	3,98 ± 1,03	5	3,56 ± 1,28	6	3,46 ± 1,37
Vitamina B12	10	507,50 ± 186,68	5	699,80 ± 180,89	6	754,50 ± 494,60

Vitamina D	9	25,04 ± 11,03	6	32,66 ± 11,50	6	26,91 ± 11,15
------------	---	---------------	---	---------------	---	---------------

DP=desvio padrão; m= média; n= número de pacientes; AST= aspartato aminotransferase; ALT= alanina aminotransferase; GGT= gamaglutamiltranspeptidase; FA= fosfatase alcalina; PCR= proteína C reativa

6 DISCUSSÃO

Existem mais de 250 centros médicos especializados em DC dedicados a crianças com epilepsia no mundo todo. Entretanto, este acesso sempre foi bastante limitado para adultos até a última década e, principalmente, em países em desenvolvimento localizados na América Latina, África, Europa central e sudeste asiático (KOSSOFF et al., 2015; CERVENKA et al., 2016). Em relação a estudos clínicos, o número é ainda menor. Liu e colaboradores (2018), em uma revisão sistemática com meta-análise que reuniu todos os estudos clínicos relacionados à dieta cetogênica em adultos com epilepsias farmacorresistentes, encontrou apenas 16 estudos, todos abertos e prospectivos, realizados em países da América do Norte e Europa, que incluíram um total de 338 pacientes (4 a 106 pacientes incluídos em cada estudo, média = 21 pacientes por estudo), dos quais apenas 209 seguiram a dieta e foram incluídos na meta-análise (LIU et al., 2018).

O presente estudo é pioneiro no Brasil, incluindo 15 pacientes adultos farmacorresistentes, dos quais 14 prosseguiram com a DC por até 72 semanas (18 meses), tempo de seguimento superior à maioria dos estudos prévios, que tiveram a média de 13 meses de seguimento (LIU et al., 2018).

A maioria dos PCE possui crises que podem ser controladas através de FAEs, para os demais pacientes, a DC pode ser uma opção terapêutica paliativa. A existência de grande número de pacientes farmacorresistentes com poucas possibilidades terapêuticas levou à necessidade de se implementar um ambulatório para prover a DC a pacientes adultos no estado de SC, opção de tratamento inédita para pacientes usuários do Sistema único de Saúde (SUS) no estado.

O primeiro desafio deste projeto foi a adaptação de um protocolo de DC de boa qualidade para a realidade brasileira; proveniente de um centro com grande tradição. a Universidade Johns Hopkins, Baltimore, Estados Unidos, seguindo-se os consensos aprovados pela ILAE (KOSSOFF et al., 2015; KOSSOFF et al., 2018). O segundo desafio foi adaptar a DC para pacientes adultos atendidos pelo SUS, pessoas de baixo poder aquisitivo. Sabe-se que o custo de alimentos com carboidratos industrializados é menor que os alimentos utilizados na DC como proteínas e gorduras. Uma equipe de nutricionistas, docentes do Centro de Ciências da Saúde da UFSC, participantes deste projeto, procurou desenvolver receitas e cardápios individualizados, baseados em recordatórios alimentares, que proporcionaram uma dieta o mais semelhante possível à dieta prévia dos pacientes, adaptando

alimentos regionais e respeitando a condição social dos mesmos, o que tornou a adesão à dieta possível em nosso meio.

O principal objetivo deste trabalho foi testar a eficácia da DC no controle de crises epiléticas, 57% dos pacientes tiveram redução de mais de 50% na sua frequência mensal de crises, dos quais, 62% se tornaram livre de crises (seizure free). Este achado está de acordo com estudos anteriores em populações adultas: Sirven e colaboradores (SIRVEN, 1999), obtiveram 8 de 11 pacientes responsivos à dieta com redução de 50% de sua frequência usual de crises. Já no estudo de Kverneland et al. (2015) em pacientes com epilepsias generalizadas genéticas, apenas 4 de 13 pacientes apresentaram este resultado. Mosek et al. (2009), também acompanharam um pequeno número de pacientes com epilepsia farmacorresistente e apenas 2 de 9 pacientes obtiveram eficácia clínica.

A adesão ao tratamento é a principal dificuldade enfrentada por pacientes adultos. Os estudos com DC costumam ocorrer na população pediátrica e ter um maior número de participantes, porque a DAM é restritiva e pode ser pouco palatável, principalmente entre a população adulta, que possui livre arbítrio para escolher e preparar seus próprios alimentos. Dessa forma, é usual a descontinuidade do tratamento e a desistência do protocolo por parte de pacientes no mundo inteiro. Dos 14 pacientes que iniciaram nosso protocolo, 5 desistiram. Este dado também coincide com outros estudos. Dos 47 pacientes recrutados para o protocolo de DC de Mosek et al. (2009), 20 (43%) não cumpriam todos os requisitos (poucas crises por mês, uso de inibidores da anidrase carbônica), 18 (38%) desistiram de participar por não admitirem uma mudança tão brusca em sua dieta e 9 (19%) eram legíveis e aceitaram participar do estudo. Entretanto, um dos que iniciaram a dieta desistiu da mesma ainda em sua introdução por sofrer com diarreia, restando apenas 8 pacientes no protocolo. O mesmo ocorreu no estudo de Kverneland et al. (2015), dos 13 pacientes que foram incluídos no protocolo de dieta, 1 nunca iniciou, outro desistiu após duas semanas e outros 2 foram excluídos após comprovarem não aderência e mudança na posologia de seus medicamentos. Dos 9 pacientes restantes, 4 desistiram da dieta prematuramente porque não se encontravam mais motivados a continuar e um dos pacientes desistiu por piora na severidade de suas crises.

Embora nosso protocolo levasse em consideração o controle da cetonúria para acompanhamento da adesão, esta não pode ser feita por questões financeiras. Poucos pacientes tinham condições econômicas de comprar os testes e mesmo os que possuíam condições, encontraram dificuldades logísticas para a obtenção dos mesmos. Assim, o controle da adesão à dieta foi feito por meio de recordatório alimentar de 24 horas anteriores

ao dia da consulta, onde a equipe de Nutrição foi capaz de calcular a quantidade de carboidratos ingeridos em cada refeição. Outra forma encontrada para acompanhar a cetose foi a contínua perda de peso dos pacientes.

Um dos fatores que se mostrou imperativo na adesão e continuidade da dieta foi o que identificamos como "apoio familiar versus permanência no protocolo" - (χ^2 de Pearson; $p = 0,001$). Ainda mais importante que a ciência da redução da frequência de crises, o papel da família foi preponderante. A dieta exige preparações culinárias, planejamento de cardápio e uma grande mudança no dia-a-dia da alimentação do paciente e das pessoas que fazem parte do seu convívio. Além disso, muitos dos pacientes com epilepsias farmacorresistentes participantes deste protocolo possuem baixo nível intelectual e não conseguem preparar seus alimentos, pesar, calcular quantidades, o que são determinantes para o seguimento correto do protocolo, que exige uma quantidade máxima de 5 g de carboidrato nas principais refeições. Assim, as famílias mais engajadas, que se propuseram a preparar as refeições e muitas vezes substituir seus próprios alimentos por alimentos livres de carboidrato para auxiliar na realização da dieta de seu familiar doente, obtiveram melhor resultado e mantiveram o paciente com boa adesão. Este fator pode ser considerado como o mais importante para o bom prognóstico da dieta.

Os eventos adversos provocados pela dieta encontrados em nosso estudo foram leves e semelhantes aos encontrados em outros trabalhos. Os mais diagnosticados foram cefaleia, astenia, halitose, diarreia, constipação e emagrecimento. O emagrecimento foi visto de maneira positiva e trouxe satisfação para todos os pacientes. Estes mesmos eventos adversos são encontrados em outros estudos com pacientes adultos como o de Baborka (1930), Sirven et al. (1999), Mosek et al. (2009) e Kverneland et al. (2015). Como esperado, houve aumento do colesterol dos pacientes, entretanto, o que preocupou a maioria os pacientes afetados. O aumento do colesterol low density lipoproteins (LDL) possui correlação importante com doenças cardiovasculares demonstrada no estudo Framingham (DUNCAN; VASAN; XANTHAKIS, 2019), entretanto, o colesterol high density lipoprotein (HDL) também aumentou. A quase totalidade dos pacientes avaliados não possuía outro fator de risco cardiovascular e apenas um precisou fazer uso de 20 mg diárias de sinvastatina. Acreditamos que a grande preocupação com o aumento do colesterol se deva ao grande apelo da mídia a uma dieta saudável embora os pacientes tenham uma dieta individualizada, constante acompanhamento da equipe e terem sido instruídos previamente ao início do protocolo.

A dieta também avaliou outros parâmetros laboratoriais. Observamos aumento na dosagem de hormônios sexuais como testosterona, prolactina e deidroepiandrosterona, o que pode se dever indiretamente ao aumento do colesterol. Houve redução de glicemia, insulina, somatomedina C e triglicerídeos. Os níveis de eletrólitos foram mantidos dentro da normalidade de acordo a referência utilizada pelo Laboratório de Análises Clínicas do HU. Outro dado interessante foi o aumento da Vitamina B12, que também pode ter relação com o aumento da ingesta proteica e de gordura.

A dieta causou uma tendência de aumento na qualidade de vida dos pacientes. A qualidade de vida das pessoas com epilepsia pode ser prejudicada pelas crises, efeitos adversos dos medicamentos, mas sobretudo por vários problemas psicossociais, como o medo e vergonha das crises, diminuição da autoconfiança e auto-estima, modificações nas atividades cotidianas, dependência, estigma e discriminação, dificuldades de interação social, desemprego, subemprego que são algumas das vivências diárias desses indivíduos (DEVINSKY; PENRY, 1993).

A melhora cognitiva referida por alguns, aliada à redução das crises fez com que muitos pacientes obtivessem uma tendência de aumento no escore da escala QOLIE-31. Os 13 pacientes avaliados na fase pré-dieta apresentavam uma média de $51,04 \pm 20,40$ de escore de qualidade de vida e na semana 48 da dieta, este escore encontrava-se com uma média de $61,57 \pm 12,92$. Nossas evidências mostram que com o passar do tempo, esse escore continuou em uma curva ascendente. Estes escores são maiores do que os encontrados no estudo de Mosek et al. (2009), onde o escore basal de qualidade de vida era baixo, média de 42 ± 17 e após 8 semanas no protocolo atingiu uma média de 51 ± 22 em pacientes realizando a dieta. Assim como no estudo de Mosek et al. (2009), nossos pacientes referiram maior senso de alerta e concentração. Mas há o relato de conseguirem melhor expressão verbal, melhor capacidade de leitura e maior disposição para atividades ocupacionais e de vida diária. Embora a escala QOLIE-31 seja validada e adaptada culturalmente, diferenças culturais podem justificar a diferença entre nossos resultados e de outras populações.

Outro dado importante foi a tendência de redução dos escores na escala HADS tanto para depressão quanto para ansiedade encontrados ao longo da realização do protocolo. Comorbidades psiquiátricas são bastante frequentes entre os PCE e a HADS é útil pois, encara a ansiedade e a depressão como conceitos separados. Sob o aspecto fenomenológico, a ansiedade envolve sentimentos de medo, preocupação e apreensão, enquanto a depressão é dominada pela tristeza, pesar e desesperança. As epilepsias farmacorresistentes,

especialmente epilepsia do lobo temporal mesial, são as que possuem maior risco de desenvolver distúrbios psiquiátricos, com taxas de prevalência ao longo da vida de até 80% (GAITATZIS; TRIMBLE; SANDER, 2004). Entendemos que a melhora na frequência das crises e o protagonismo do paciente que passa a sentir maior autocontrole e participação ativa em relação ao tratamento das suas crises epiléticas através da DC possa ter contribuído em fornecer maior segurança aos pacientes a ponto de reduzirem suas preocupações e anseios com seu quadro patológico.

Há relatos anedóticos de que a realização da dieta cetogênica causa melhora na qualidade do sono do paciente, o que não foi corroborado em nosso estudo. Na escala SSS que quantifica níveis subjetivos de sonolência no momento da avaliação, nossos pacientes apresentaram um escore pré-dieta de $2,62 \pm 1,32$ que se manteve assim até a semana 48. Já na escala ESS que é o instrumento mais frequentemente utilizado para avaliação de sonolência diurna em PCE, os pacientes apresentavam escore médio pré-dieta acima de 10, que indica sonolência significativa (BERTOLAZI et al., 2009). No restante do tempo de seguimento, esse escore se manteve muito próximo dos níveis pré-dieta. A aplicação da escala PSQI se manteve durante todo o seguimento maior do que 5, o que indica pior qualidade de sono (BERTOLAZI et al., 2011). Quando questionados, os pacientes não perceberam alteração importante em relação ao sono e sonolência no período em que se mantiveram na dieta.

Os PCE apresentam alta incidência de distúrbios comportamentais associados. A presença de comorbidades pode piorar o prognóstico, tornando o tratamento difícil e muitas vezes ofuscando o diagnóstico de epilepsia. Na infância e adolescência, os transtornos neuropsiquiátricos mais observados em associação com epilepsia são TDAH, autismo, depressão e ansiedade. Em centros especializados de epilepsia, uma avaliação sistemática dos pacientes para o diagnóstico de sintomas de TDAH é raramente realizada (KONESKI; CASELLA, 2010).

Nossa investigação acerca dos sintomas de TDAH durante a realização do protocolo demonstrou altos escores na escala ASRS-18. Nossos resultados (acima de 24 pontos) são similares aos encontrados por Machado (2013) em população semelhante, onde a análise da escala ASRS-18, mostrou um valor de 28,11, também acima de 24 pontos, evidenciando comprometimento neuropsicológico em nossa casuística.

As atitudes e expectativas dos familiares podem influenciar a qualidade de vida do paciente e sua relação com a doença. A epilepsia é considerada com frequência uma situação difícil e estressante, tanto para o paciente, como para o cuidador (MORAN, 2002). A

sobrecarga do cuidador segundo Zarit, Reever e Bach-peterson (1980) é "a extensão na qual os cuidadores percebem sua emoção, saúde física, vida social e status, como um resultado dos cuidados para com seu familiar", o conceito de sobrecarga é resultado de um processo específico, subjetivo e interpretativo da doença crônica.

A sobrecarga do cuidador pode ser definida como um fenômeno que engloba diversas áreas da vida, da situação social da pessoa e resulta da busca de harmonia entre o tempo para a atenção com o paciente, condições financeiras, psicossociais e capacidade pessoal (SHERWOOD et al., 2005).

A sobrecarga do cuidador surge de duas maneiras. A primeira, que é objetiva, trata do tempo oferecido pelo cuidador para com as necessidades concretas, da vida diária do paciente, como por exemplo: supervisão das necessidades usuais como auxílio financeiro e acompanhamento na rotina médica (LEFLEY, 1996; SALES, 2003). A segunda, subjetiva, é definida como uma experiência estressora e emocional. Constituída pelos sentimentos de culpa do cuidador, estigma e preocupação excessiva com o familiar doente. Por vezes essa sobrecarga é tão intensa que leva a distúrbios emocionais, como a depressão, alterando a qualidade de vida de quem cuida e não apenas do membro doente (SALES, 2003).

Os acompanhantes dos pacientes em DC obtiveram um escore na escala ZCBI entre leve e moderado, o que pode levantar algumas hipóteses: a epilepsia é uma doença crônica, na qual encontramos relações familiares marcadas muitas vezes por superproteção e estigma onde paciente e cuidador desenvolvem um modo de interação complementar e dependente. Esse comportamento pode ser entendido como uma forma defensiva, que altera a percepção de autonomia do paciente. Muitas vezes, a família sobrecarregada com o paciente acaba se moldando à custa da epilepsia.

Nossos resultados são semelhantes aos encontrados no estudo de Westphal et al. (2005), que inclusive aponta que muitas vezes o cuidador pode ter um sentimento de gratificação no cuidar. Segundo este estudo, essa gratificação pode ter uma conotação negativa, estando atrelada ao comportamento complementar entre paciente e cuidador, pois, enquanto o primeiro é superprotegido e assim não necessita enfrentar as limitações impostas pela doença, o cuidador por sua vez, esquece de si, vive a vida do membro doente. As relações familiares passam a ter foco exclusivamente na doença. O paciente contrai uma "dívida eterna e insolúvel", pois depende dos outros membros da família para seu sustento e cuidado. É vital compreendermos a importância da doença para o paciente e para as pessoas do seu contexto familiar e como o funcionamento dessas relações família-paciente-doença

acontece. Após este entendimento é possível então propor medidas de enfrentamento que levem a uma melhor convivência entre o paciente e o cuidador, buscando melhorar nos dois elos da relação, um melhor *status* para o paciente e menos sobrecarga no cuidador.

Por fim, embora pioneiro no Brasil, o presente estudo possui diversas limitações: é um estudo de coorte, longitudinal, prospectivo, porém, não controlado e não randomizado, o baixo número de indivíduos inicialmente recrutados que prosseguiram no protocolo; o grande número de saídas precoces do estudo, seja por falta adesão, carência de apoio familiar, falta de motivação, falta de adaptação à DC, ineficácia ou efeitos adversos; e dificuldades metodológicas na quantificação da cetose (cetonúria) e adesão dos pacientes à análise laboratorial periódica. Mesmo assim, foi demonstrado que a DC é possível e pode ser exitosa dentro da realidade do SUS no Brasil, devendo ser expandida como política pública de saúde como uma alternativa terapêutica aos PCE farmacorresistente.

7 CONCLUSÃO

Estudamos uma população de pacientes com epilepsia farmacorresistente que foi submetida a um protocolo de DC. Após o período de seguimento dos pacientes conclui-se que:

1. A dieta foi eficaz na redução de pelo menos 50% da frequência usual de crises dos pacientes que foram aderentes ao tratamento.
2. A DC mostrou uma tendência de aumento na qualidade de vida dos pacientes em seguimento no protocolo.
3. A participação familiar foi um fator preditor de sucesso terapêutico.
4. A dieta cetogênica é um tratamento factível em pacientes atendidos pelo SUS, com recursos financeiros limitados, entretanto é um tratamento de difícil adesão e com grande chance de desistência.

REFERÊNCIAS

- BABORKA, Chifford. Epilepsy in adults: results of treatment by ketogenic diet in one hundred cases. **Archives of Clinical Neuropsychology**, Oxford, v. 1, n. 23, p.904-914, 1930.
- BERG, Anne et al. The epidemiology of epilepsy: past, present, and future. **Neurologic Clinics**, [s.l.], v. 14, p.383-391, mai. 1996.
- BERG, Anne et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? **Neurology**, [s.l.], v. 60, n. 2, p.186-190, 28 jan. 2003.
- BERTOLAZI, Alessandra Naimaier et al. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 35, n. 9, p.877-883, set. 2009.
- BERTOLAZI, Alessandra Naimaier et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Medicine**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.70-75, jan. 2011.
- BOTEGA, Neury José et al. Validação da escala hospitalar de ansiedade e depressão (HAD) em pacientes epiléticos ambulatoriais. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v.6, n.47, p.285-289, 1998.
- BRODIE, Martin J. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. **Neurology**, [s.l.], v. 78, n. 20, p.1548-1554, mai. 2012.
- BUSTAMANTE, Vera Terra; SAKAMOTO, Américo. Epilepsias do lobo temporal: características clínicas e semiologia crítica ao vídeo-EEG. In: YAKUBIAN, Elsa Márcia; SAKAMOTO, Américo Ceiki (Ed.). **Vídeo-eletrencefalografia: fundamentos e aplicação na investigação das epilepsias**. São Paulo: Lemos, 1999. p.73-81.
- CENDES, Fernando; KOBAYASHI, Eliane. Epilepsia do lobo temporal. In: GUERREIRO, Carlos et al. **Epilepsia**. São Paulo: Lemos, 2000. p.201-213.
- CERVENKA, Mackenzie C. et al. E-mail management of the Modified Atkins Diet for adults with epilepsy is feasible and effective. **Epilepsia**, [s.l.], v. 53, n. 4, p.728-732, fev. 2012.
- CERVENKA, Mackenzie C. et al. Worldwide Dietary Therapies for Adults With Epilepsy and Other Disorders. **Journal Of Child Neurology**, [s.l.], v. 28, n. 8, p.1034-1040, mai. 2013.
- CERVENKA, Mackenzie C.; KOSSOFF, Eric H. Dietary Treatment of Intractable Epilepsy. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, [s.l.], v. 19, p.756-766, jun. 2013.
- CERVENKA, Mackenzie C. et al. Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: Experience, efficacy and challenges. **Epilepsy & Behavior**, [s.l.], v. 58, p.61-68, mai. 2016.
- CERVENKA, Mackenzie C.; HENRY-BARRON, Bobbie J.; KOSSOFF, Eric H. Is there a role for diet monotherapy in adult epilepsy? **Epilepsy & Behavior Case Reports**, [s.l.], v. 7, p.6-9, 2017.

CRAMER, Joyce A. et al. Development and Cross-Cultural Translations of a 31-Item Quality of Life in Epilepsy Inventory. **Epilepsia**, [s.l.], v. 39, n. 1, p.81-88, jan. 1998.

ÇUBUKÇU, Duygu; GÜZEL, Orkide; ARSLAN, Nur. Effect of Ketogenic Diet on Motor Functions and Daily Living Activities of Children With Multidrug-Resistant Epilepsy: A Prospective Study. **Journal Of Child Neurology**, [s.l.], v. 33, n. 11, p.718-723, jul. 2018.

DUNCAN, Meredith S.; VASAN, Ramachandran S.; XANTHAKIS, Vanessa. Trajectories of Blood Lipid Concentrations Over the Adult Life Course and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: Observations From the Framingham Study Over 35 Years. **Journal Of The American Heart Association**, [s.l.], v. 8, n. 11, p.1-14, 4 jun. 2019.

DEVINSKY, Orrin; PENRY, J. Kiffin. Quality of Life in Epilepsy: The Clinician's View. **Epilepsia**, [s.l.], v. 34, n. 4, p.4-7, set. 1993.

DWIVEDI, Rekha et al. Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 377, n. 17, p.1639-1647, 26 out. 2017.

ENGEL, Jerome. Surgery for Seizures. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 334, n. 10, p.647-653, mar. 1996.

ENGEL, Jerome et al. Practice Parameter: Temporal Lobe and Localized Neocortical Resections for Epilepsy. **Epilepsia**, [s.l.], v. 44, n. 6, p.741-751, 9 jun. 2003.

ENGEL, Jerome. Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy. **Jama**, [s.l.], v. 307, n. 9, p.922-930, 7 mar. 2012.

ENGEL, Jerome. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? **Neurology**, [s.l.], v. 87, n. 23, p.2483-2489, 5 dez. 2016.

ENGLLOT, Dario J. et al. Rates and Predictors of Seizure Freedom With Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy. **Neurosurgery**, [s.l.], v. 79, n. 3, p.345-353, set. 2016.

EVANGELIOU, Athanasios et al. Application of a Ketogenic Diet in Children With Autistic Behavior: Pilot Study. **Journal Of Child Neurology**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.113-118, fev. 2003.

FELTON, Elizabeth A.; CERVENKA, Mackenzie C. Dietary therapy is the best option for refractory nonsurgical epilepsy. **Epilepsia**, [s.l.], v. 56, n. 9, p.1325-1329, 22 jul. 2015.

FISHER, Robert S. et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, [s.l.], v. 46, n. 4, p.470-472, abr. 2005.

FISHER, Robert S. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, [s.l.], v. 55, n. 4, p.475-482, abr. 2014.

FISHER, Robert S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, [s.l.], v. 58, n. 4, p.522-530, 8 mar. 2017.

- GAITATZIS, Athanasios; TRIMBLE, Michael R.; SANDER, Josemir W. The psychiatric comorbidity of epilepsy. **Acta Neurologica Scandinavica**, [s.l.], v. 110, n. 4, p.207-220, out. 2004.
- GILBERT, Donald L.; PYZIK, Paula L.; FREEMAN, John M. The Ketogenic Diet: Seizure Control Correlates Better With Serum β -Hydroxybutyrate Than With Urine Ketones. **Journal Of Child Neurology**, [s.l.], v. 15, n. 12, p.787-790, dez. 2000.
- HADER, Walter J. et al. Complications of epilepsy surgery-A systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. **Epilepsia**, [s.l.], v. 54, n. 5, p.840-847, 3 abr. 2013.
- HALLBÖÖK, Tove et al. The effects of the ketogenic diet on behavior and cognition. **Epilepsy Research**, [s.l.], v. 100, n. 3, p.304-309, jul. 2012.
- HODDES, Eric et al. Quantification of Sleepiness: A New Approach. **Psychophysiology**, [s.l.], v. 10, n. 4, p.431-436, jul. 1973.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde**. 2019. Disponível em: <https://ww2.ibge.gov.br/home/>. Acesso em: 29 mai. 2019.
- JABRE, Mazen G.; BEJJANI, Boulos-Paul. W. Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: A feasibility study. **Neurology**, [s.l.], v. 66, n. 4, p.617-617, fev. 2006.
- JANSSEN, Kitty C. et al. Validation of the Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents using Rasch analysis. **Sleep Medicine**, [s.l.], v. 33, p.30-35, mai. 2017.
- JETTÉ, Nathalie; SANDER, Josemir W; KEEZER, Mark R. Surgical treatment for epilepsy: the potential gap between evidence and practice. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 15, n. 9, p.982-994, ago. 2016.
- KAPOGIANNIS, Dimitrios; MATTSON, Mark P. Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.187-198, fev. 2011.
- KATARIA, Lynn; VAUGHN, Bradley V. Sleep and Epilepsy. **Sleep Medicine Clinics**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.25-38, mar. 2016.
- KLEIN, Pavel; TYRLIKOVA, Ivana; MATHEWS, Gregory C. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: A review. **Neurology**, [s.l.], v. 83, n. 21, p.1978-1985, 29 out. 2014.
- KEENE, Daniel L. A Systematic Review of the Use of the Ketogenic Diet in Childhood Epilepsy. **Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.1-5, jul. 2006.
- KONESKI, Julio A.S.; CASELLA, Erasmo B. Attention deficit and hyperactivity disorder in people with epilepsy: diagnosis and implications to the treatment. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 68, n. 1, p.107-114, fev. 2010.

- KOSSOFF, Eric H. et al. What are the minimum requirements for ketogenic diet services in resource-limited regions? Recommendations from the International League Against Epilepsy Task Force for Dietary Therapy. **Epilepsia**, [s.l.], v. 56, n. 9, p.1337-1342, mai. 2015.
- KOSSOFF, Eric H. et al. **The ketogenic and modified Atkins diet**. 6. ed. Nova Iorque: Demos, 2016. 376 p.
- KOSSOFF, Eric H. et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. **Epilepsia Open**, [s.l.], v. 3, n. 2, p.175-192, mai. 2018.
- KVERNELAND, Magnhild et al. A prospective study of the modified Atkins diet for adults with idiopathic generalized epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, [s.l.], v. 53, p.197-201, dez. 2015.
- KVERNELAND, Magnhild et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. **Epilepsia**, [s.l.], v. 59, n. 8, p.1567-1576, jun. 2018.
- KWAN, Patrick et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, [s.l.], v. 51, n. 6, p.1069-1077, nov. 2009.
- LEBEL, Denis et al. The Carbohydrate and Caloric Content of Concomitant Medications for Children with Epilepsy on the Ketogenic Diet. **Canadian Journal Of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques**, [s.l.], v. 28, n. 4, p.322-340, nov. 2001.
- LEFLEY, Harriet. *Family Caregiving in mental illness*. 1 ed. Thousand Oaks: Sage Publications, 1996.
- LIU, Hongyan et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. **Epilepsia Open**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.9-17, 19 fev. 2018.
- MACHADO, Gabriela. **Sintomas do Déficit de Atenção com Hiperatividade em Pacientes Adultos com Epilepsia**. 2013. 71 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado Profissionalizante em Cuidados Intensivos e Paliativos, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013.
- MATTOS, Paulo et al. Adaptação transcultural para o português da escala Adult Self-Report Scale para avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. **Archives Of Clinical Psychiatry**, [s.l.], v. 33, n. 4, p.188-194, 2006.
- MORAN, Nicholas F. Comprehensive Care for People with Epilepsy. **Postgraduate Medical Journal**, [s.l.], v. 78, n. 920, p.381-382, 1 jun. 2002.
- MOSEK, Amnon et al. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: A prospective pilot study. **Seizure**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.30-33, jan. 2009.

NEAL, Elizabeth G. et al. 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, mai. 2009.

NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO (NEPA). **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos**. 2011. Disponível em: <<http://www.unicamp.br/nepa/taco>>. Acesso em: 27 abr. 2017.

OWEN, Oliver. E. et al. Brain Metabolism during Fasting. **Journal Of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 46, n. 10, p.1589-1595, out. 1967.

PINHEIRO, Ana Beatriz Vieira et al. **Tabela de avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. 5. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005.

PRUDÊNCIO, Mariana Baldini et al. Ketogenic food pyramid for patients with refractory epilepsy: From theory to clinical practice. **Revista de Nutrição**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.99-108, fev. 2017.

REGER, Mark A. et al. Effects of β -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. **Neurobiology Of Aging**, [s.l.], v. 25, n. 3, p.311-314, mar. 2004.

SALES, Esther. Family burden and quality of life. **Quality Of Life Research**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.33-41, 2003.

SAMPAIO, Letícia Pereira de Brito et al. **ABC da Dieta Cetogênica para Epilepsia Refratária**. Rio de Janeiro: Doc Content, 2018. 220 p.

SANDER, Josemir W.; SHORVON, Simon D. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review.. **Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [s.l.], v. 50, n. 7, p.829-839, jul. 1987.

SCAZUFCA, Marcia. Brazilian version of the Burden Interview scale for the assessment of burden of care in carers of people with mental illnesses. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 24, n. 1, p.12-17, mar. 2002.

SCHEFFER, Ingrid E. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, [s.l.], v. 58, n. 4, p.512-521, mar. 2017.

SHERWOOD, Paula R. et al. Caregiver Burden and Depressive Symptoms. **Journal Of Aging And Health**, [s.l.], v. 17, n. 2, p.125-147, abr. 2005.

SCHOELER, Natasha, CROSS, J Helen. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. **Practical Neurology**, [s.l.], v. 16, n. 3, p.208-214, fev. 2016.

SHARMA, Suvasini et al. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial. **Epilepsia**, [s.l.], v. 54, n. 3, p.481-486, jan. 2013.

SHORVON, Simon. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. **Epilepsia**, [s.l.], v.2, n. 37, p.S1-S3, 1996.

SIQUEIRA, Heloise Helena et al. Self-reported adherence among people with epilepsy in Brazil. **Epilepsy & Behavior**, [s.l.], p.1-8, out. 2019.

SIVA, Nayanah. Can ketogenic diet slow progression of ALS? **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 5, n. 6, p.476-476, jun. 2006.

SILVA, Tatiana Indelicato da et al. Tradução e adaptação cultural do Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31). **Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology**, [s.l.], v. 12, n. 2, p.107-110, jun. 2006.

SIRVEN, Joseph et al. The Ketogenic Diet for Intractable Epilepsy in Adults: Preliminary Results. **Epilepsia**, [s.l.], v. 40, n. 12, p.1721-1726, dez. 1999.

THURMAN, David J. et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. **Epilepsia**, [s.l.], v. 52, p.2-26, set. 2011.

TREVISOL-BITTENCOURT, Paulo Cesar et al. Condições mais frequentes em um ambulatório de perícia neurológica. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 59, n. 2, p.214-218, jun. 2001.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE (USDA). **USDA Food Composition Database**. Disponível em: <<https://ndb.nal.usda.gov/ndb/>>. Acesso em: 27 abr. 2017.

WESTPHAL, Ana Carolina et al. Comparação da qualidade de vida e sobrecarga dos cuidadores de pacientes com epilepsia por esclerose mesial temporal e epilepsia mioclônica juvenil. **Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology**, [s.l.], v. 11, n. 2, p.71-76, 2005.

WHELESS, James W.. History of the ketogenic diet. **Epilepsia**, [s.l.], v. 49, p.3-5, nov. 2008.

WIEBE, Samuel et al. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 345, n. 5, p.311-318, 2 ago. 2001.

WILDER, Russel. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. **Mayo Clinic Bulletin**, v. 2, p.307-8, 1921.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: preventing and managing the global epidemic - report of a WHO consultation**. 2000. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/42330>>. Acesso em: 26 jun. 2017.

YE, Fang et al. 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.

YOO, Ji Yeoun; PANOV, Fedor. Identification and Treatment of Drug-Resistant Epilepsy. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, [s.l.], v. 25, n. 2, p.362-380, abr. 2019.

ZABOTTO, Cláudia Botelho. **Registro fotográfico para inquéritos dietéticos**. Campinas: Unicamp, 1996. 74 p.

ZARIT, S. H.; REEVER, K. E.; BACH-PETERSON, J.. Relatives of the Impaired Elderly: Correlates of Feelings of Burden. **The Gerontologist**, [s.l.], v. 20, n. 6, p.649-655, 1 dez. 1980.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido



UFSC

**Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde - Departamento de Clínica Médica
Campus Universitário - Trindade - Florianópolis-SC**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - PACIENTES

Eu _____ (nome do paciente) entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia. O objetivo geral é ajudar (em associação aos medicamentos que você já utiliza normalmente) a melhorar o controle das crises epilépticas do meu tipo de epilepsia participando do estudo: **“DIETA CETOGÊNICA EM PACIENTES ADULTOS COM EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EM UM PAÍS EM DESENVOLVIMENTO”**. As informações médicas a meu respeito, que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com epilepsia. Estou ciente que, concordando em participar deste estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a meu respeito e dos meus antecedentes médicos.

Este é um documento chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Ele contém uma explicação dos procedimentos que serão realizados durante o estudo e do tratamento que você poderá vir a fazer.

Antes que você decida participar deste estudo, é importante que você leia com atenção as informações que serão apresentadas e após todas as suas dúvidas terem sido esclarecidas, caso você decida participar, será solicitado que você assine este termo de consentimento (ver última página) e você terá direito a uma cópia do mesmo para você levar para casa. Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será impresso em duas vias rubricadas em todas as suas páginas e assinadas ao seu término pelo convidado a participar da pesquisa, assim como pelo pesquisador responsável ou pela pessoa por ele delegada, ficando uma em poder do participante.

A participação no estudo é voluntária e depende exclusivamente da sua vontade, você está livre para retirar-se do mesmo a qualquer momento, sem multas nem perda dos benefícios aos quais você já teria direito.

Quais os objetivos do estudo?

A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico que compromete a qualidade de vida de 2-5% da população mundial. Desses, 20-30% não obtêm controle satisfatório das crises epiléticas mesmo com o advento de modernos fármacos antiepiléticos e diversas modalidades de tratamento cirúrgico. Assim sendo, nos últimos anos, observou-se o ressurgimento da dieta cetogênica (DC) como alternativa terapêutica para estes pacientes com epilepsia farmacorresistentes e não-candidatos cirúrgicos, sendo a variante mais utilizada atualmente, a dieta Atkins modificada que caracteriza-se por uma menor restrição alimentar e maior tolerabilidade e efetividade. Inicialmente indicada para a população pediátrica, com efetividade em torno de 30-60% na redução de pelo menos 50% da frequência de crises epiléticas após 6 meses de tratamento, ainda são escassos os estudos acerca da DC em pacientes adolescentes e adultos. Há poucos centros de referência para o tratamento das epilepsias no Brasil e no mundo que oferecem a DC, a maioria concentrados nos EUA. Desse modo, é objetivo deste projeto implementar um centro de referência em DC para adultos com epilepsia farmacorresistente em SC, pioneiro no Brasil, e fornecer esta alternativa terapêutica para os pacientes atendidos em nossa instituição com epilepsia de difícil controle. Além disso, mediremos a eficácia clínica e segurança da DC e seus impactos sobre a qualidade de vida da pessoa com epilepsia.

Eu posso participar do estudo?

Para participar do estudo, você deverá preencher alguns requisitos, chamados de critérios de inclusão e exclusão, que serão avaliados e discutidos pelo médico.

Eu deixarei de me tratar com os medicamentos que já tomo para a epilepsia?

Não. Os medicamentos que você já utiliza para epilepsia, serão registrados nas consultas e, deverão ser utilizados da mesma forma que você já vinha tomando anteriormente, conforme orientação médica.

O que eu terei que fazer?

Durante o estudo, você deverá comparecer ao consultório em cerca de oito visitas ao longo de até 2 anos de estudo. As visitas terão sua duração variada, porém é previsto que você não permanecerá no centro por mais de 3 horas, a partir do início da sua avaliação.

É importante, para os resultados do estudo, sua adesão ao programa de visitas. No caso de não poder comparecer à data marcada, por favor, contate o seu médico e verifique a possibilidade de retornar o quanto antes para a realização da visita.

Durante o estudo serão feitas coletas de sangue para exames laboratoriais que irão garantir que você não apresente risco aumentado de desenvolver complicações, e que não há contra-indicações médicas à sua participação nesse estudo e para as mulheres capazes de engravidar, poderá ser solicitado o teste de gravidez (beta-HCG).

Você será orientado quanto às tomadas dos medicamentos, e também o registro da dieta e das crises que deverá ser feito no diário que será entregue a você durante as visitas.

Serão realizados os seguintes procedimentos durante o estudo:

1. Fase pré-dieta (Semana -8) - Visita 1**a) Avaliação nutricional**

- ✓ Peso, altura e índice de massa corpórea
- ✓ Registro alimentar dos últimos 3 dias para cálculo da ingestão calórica habitual pré-dieta
- ✓ Entrevista (paciente + cuidador) com médico, nutricionista e psicóloga do estudo em uma sessão instrucional de 60-90 min. sobre a DC, com fornecimento de manual/material suplementar por escrito, bem como levantamento de preferências alimentares/práticas (p. ex. religiosas) que possam interferir na dieta, alergias, intolerâncias e aversões
- ✓ O paciente será instruído a comparecer no Dia 0 tendo feito jejum absoluto – sem ingestão de água e alimentos – prévio de 12 horas
- ✓ Nos intervalos entre as consultas, os pacientes terão acesso irrestrito 24h/7d/semana à equipe através do fornecimento dos contatos telefônicos e de e-mail dos mesmos, para esclarecimento de dúvidas, relatos de eventos adversos, comunicação de uso de medicamentos não previstos no protocolo, internações ou outras eventualidades

b) Avaliação laboratorial

- ✓ Hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, bicarbonato (CO₂), cloreto, cálcio, glicemia de jejum, perfil lipídico, vitamina D, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina
- ✓ Eletrólitos: sódio, potássio, bicarbonato, cálcio, magnésio e fosfato
- ✓ Zinco, selênio, carnitina
- ✓ Níveis séricos dos medicamentos antiepilépticos
- ✓ Beta-HCG (para mulheres em idade fértil)
- ✓ Perfil hormonal

c) Rastreamento para fatores de risco cardiovascular e cerebrovascular, história de nefrolitíase

d) Realização de questionários: avaliação neuropsicológica, QOLIE-31, HADS, ASRS-18, ZCBI, ESS ou ESS-CHAD, SSS, PSQI

e) Entrega de uma agenda para registro de diário alimentar, diário de crises, registro do ciclo menstrual e indicação para paciente adquirir fitas de cetonúria e balança de cozinha de precisão a 1 g.

2. Fase da dieta (Dia 0) - Visita 2**a) Prescrição da dieta**

- ✓ Dieta de Atkins Modificada limitada a 20 g de carboidratos/dia - plano alimentar calculado e planejado de maneira individualizada
- ✓ Ingestão de gorduras *ad libitum*
- ✓ Suplementação de multivitamínicos e minerais (Centrum^(R) + Vitamina D e Cálcio)
- ✓ Hidratação à vontade
- ✓ Esclarece-se também a necessidade de fazer mais um jejum absoluto de 12 horas na noite seguinte ao início da dieta cetogênica, para favorecer a cetose necessária para o bom funcionamento da terapêutica dietética
- ✓ Inicialmente, nos primeiros 3 meses da dieta, não haverá alteração da terapêutica farmacológica prévia dos pacientes, portanto o cálculo dos carboidratos encontrados nos medicamentos de uso regular serão considerados nos cálculos do plano alimentar individual

b) Monitorização

- ✓ Diário de crises

- ✓ Adesão: cetonúria diariamente até 40 mg/dl, depois 2x/semana - Será mantida mensalmente a distribuição de tiras reagentes para análise de urina, bem como será fornecida uma escala de cores possíveis como resultado desta averiguação, proporcionando um resultado entre 0, 5, 15, 40, 80 e 160 mg/dl (concentração urinária do corpo cetônico ácido acetoacético), sendo que este último valor deixará a fita de cor púrpura escura; espera-se durante a realização da dieta a manutenção de medição de cetonúria entre 80 e 160 mg/dl para um bom controle de crises³⁶
- ✓ Pesagens semanais e registro em agenda
- ✓ Registro menstrual e registro em agenda

3. Fase de seguimento I (Semanas 4, 12, 24, 48, 72 e 96) - Visitas 3-8

a) Monitorização

- ✓ Será considerada eficácia clínica a redução de $\geq 50\%$ de crises epiléticas a partir da linha de base (fase pré-dieta) e paciente livre de crises se não apresentar nenhuma crise epilética a partir do dia 0.
- ✓ Cetonúria
- ✓ Registro alimentar e adesão ao tratamento
- ✓ Mensuração do índice de massa corpórea
- ✓ Efeitos adversos
- ✓ Realização de questionários: avaliação neuropsicológica (semanas 48 e 96), QOLIE-31, HADS, ASRS-18, ZCBI, ESS ou ESS-CHAD, SSS, PSQI (semanas 12, 24, 48, 72 e 96)
- ✓ b) Avaliação laboratorial (semanas 12, 24, 48, 72 e 96)
 - ✓ Hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, bicarbonato (CO₂), cloreto, cálcio, glicemia de jejum, perfil lipídico, vitamina D, vitamina B12, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina
 - ✓ Zinco, selênio, carnitina
 - ✓ Níveis séricos dos FAEs
 - ✓ Beta-HCG (para mulheres em idade fértil)
 - ✓ Perfil hormonal
- c) Realização de exames (semanas 12, 24, 48, 72 e 96)
 - ✓ USG de vias urinárias, eletrocardiograma

4. Fase de seguimento II (Semanas 8, 16, 20, 28, 32, 36, 40 e 44)

a) Contato telefônico

- ✓ Serão realizados contatos telefônicos com os pacientes com o objetivo de esclarecimento ativo de dúvidas, monitorização de critérios de descontinuação e presença de efeitos adversos

Detalhes sobre todos os procedimentos (testes, tratamentos, exercícios etc.).

Terei de responder a perguntas sobre minha doença e autorizo o uso de dados epidemiológicos que constam no meu prontuário médico.

Meu sangue serão coletados para análises laboratoriais, ou seja, substâncias produzidas pelo meu corpo que possam ter relação com minha epilepsia. A coleta será feita através de punção venosa, ou seja, retirada de sangue da minha veia através de uma agulha. Em geral esta punção é feita no braço/antebraço.

O que acontecerá se eu não quiser participar do estudo?

Nada. Você continuará sendo tratado neste mesmo serviço com a mesma atenção que lhe foi dada até hoje. Você não abrirá mão de seus direitos legais ao assinar este termo de consentimento.

Posso desistir do estudo a qualquer momento?

Sim, você é totalmente livre para desistir do estudo a qualquer momento, não devendo temer quaisquer consequências negativas.

Como serão coletados os dados?

Serão coletados pelo seu médico durante suas consultas de acompanhamento ambulatorial. Toda a informação obtida a partir de sua participação neste estudo será tratada de forma confidencial, ficando sua identidade, sob todas as hipóteses, mantida em sigilo.

Serão coletadas informações sobre o início e características do quadro clínico, antecedentes pessoais e familiares, medicamentos usados, exames complementares e outras informações referentes à evolução da doença.

Local onde será realizado:

No Hospital / Instituição onde faço as minhas consultas de acompanhamento.

Eu serei de alguma forma ressarcido pelas despesas decorrentes da participação neste estudo?

De acordo com a Resolução No. 466, de 12 de dezembro de 2012, ressarcimento corresponde à compensação material, exclusivamente de despesas do participante e seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação, sendo de responsabilidade do pesquisador e sua equipe. Não haverá ônus econômico-financeiro adicional ao paciente ou familiares.

Não vou pagar nada e também não receberei dinheiro por minha participação na pesquisa, conforme previsto pelas leis brasileiras. O custo de quaisquer medicamentos não relacionados ao estudo que você venha a usar durante o estudo será de sua responsabilidade.

Compensação e tratamento por lesões médicas

Se ocorrer alguma lesão imediata ou tardia relacionada à participação deste estudo, previsível ou não, você receberá assistência integral e imediata (inclusive a medicação necessária, assistência médica ou de enfermagem), pelo tempo que for necessário. Os custos dessas despesas serão de responsabilidade da equipe do estudo, as instituições e/ou organizações envolvidas, bem como os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no termo de consentimento livre e esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador e sua equipe e das instituições envolvidas nas diferentes fases

da pesquisa. Ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, você não abre mão de nenhum direito ao qual já teria direito, inclusive o direito de obter indenização por qualquer lesão decorrente da participação no estudo. Em caso de incidentes, procure assistência médica imediatamente e entre em contato com o médico do estudo o quanto antes. Ele (a) dará a você todas as informações necessárias.

Quais os riscos e desconfortos que podem ocorrer?

Poderei sentir o desconforto natural de uma coleta de sangue, porém, trata-se de um procedimento sem maiores riscos. Poderão ocorrer, menos frequentemente, irritação no local da punção (flebite) e extravasamento de sangue (formação de hematoma). Os exames poderão ser realizados entre 15-30 minutos. Pode ocorrer tontura durante ou pouco após a coleta de sangue.

Outros riscos de participar deste estudo são os decorrentes da possibilidade de apresentar efeitos colaterais relacionados à dieta cetogênica. Os mais conhecidos são: efeitos gastrointestinais como náusea e vômitos, refluxo gastroesofageano, constipação ("prisão de ventre") ou diarreia, dor abdominal, flatulência ("peidos"), fraqueza, letargia, irregularidade menstrual, nefrolitíase ("pedra nos rins"), acidose metabólica, perda de peso, hiperuricemia ("ácido úrico alto"), osteopenia ("fraqueza nos ossos") e hiperlipidemia ("colesterol alto"). Outro efeito adverso potencial é a deficiência vitamínica e de minerais (principalmente hipovitaminose D, hipocalcemia, hipomagnesemia, deficiência de zinco e selênio) secundária à restrição de carboidratos, o que pode ser prontamente corrigida pela reposição através de suplementos alimentares.

Não é esperado que você venha a sofrer algum problema de saúde por participar deste estudo. Porém, em casos de eventuais danos à sua saúde causados comprovadamente pela dieta cetogênica, você será indenizado de acordo com a legislação vigente e receberá tratamento adequado, sem custo algum, independentemente de tratar-se de riscos previstos ou não.

Assim é importante que você relate todos os eventos adversos imediatamente para o médico do estudo, de forma que as ações necessárias possam ser tomadas para minimizar os efeitos das condições adversas descritas nessa seção. Seu quadro clínico pode não melhorar ou pode piorar durante a participação neste estudo. Esta dieta deverá ser utilizada somente pela pessoa a quem ela foi prescrita. Pode haver riscos também que, no momento, não podem ser previstos. Novos achados significativos que podem se desenvolver durante o estudo e afetar sua vontade de continuar participando deste estudo serão informados a você pelo médico do estudo ou sua equipe. Assim como todas as medicações, podem ocorrer eventos adversos e eventos adversos adicionais, inclusive eventos de longo prazo, que atualmente são desconhecidos.

Você pode apresentar leve desconforto ou irritação durante a colocação e/ou remoção dos adesivos dos eletrodos do eletrocardiograma. O eletrocardiograma e a ultrassonografia abdominal não causarão quaisquer desconfortos adicionais.

Seguir as instruções do médico do estudo e da equipe do estudo sobre como tomar as medicações do estudo e o que fazer durante os procedimentos do estudo pode ajudar a minimizar os eventos adversos descritos acima.

O efeito da dieta cetogênica sobre o feto é incerto, mas pode ser prejudicial. Como a segurança da dieta cetogênica durante a gestação e amamentação é desconhecida, gestantes e lactantes não podem participar deste estudo, para a segurança do bebê. Se você for mulher em idade fértil (que pode engravidar), você deverá apresentar um teste de gravidez negativo no início e durante todo o estudo, a fim de continuar a participação, para sua própria segurança.

Existem tratamentos alternativos?

Sim. Existem medicamentos de baixo custo normalmente utilizados e com poucos riscos de serem tóxicos ao seu organismo. Seu médico poderá indicar a associação ou o uso de outros medicamentos que possam ser mais eficazes e mais seguros para a redução de suas crises, bem como outros procedimentos caso haja necessidade, como estimulação do nervo vago, cirurgia de epilepsia, dentre outros.

Você poderá discutir em detalhes com o seu médico todas essas possibilidades.

Quais os meus benefícios e vantagens em fazer parte deste estudo?

Compreendo que a participação neste estudo poderá trazer mudanças benéficas ao meu diagnóstico e tratamento. Ao participar deste estudo, você terá a oportunidade de ter um melhor controle de suas crises epiléticas. Além disso, esta pesquisa pode oferecer vantagens para outras pessoas com epilepsia, possibilitando um melhor diagnóstico e um tratamento mais adequado.

Com quem poderei entrar em contato se não me sentir bem durante o tratamento?

No caso de você precisar de orientações ou esclarecimentos de qualquer dúvida, ou tenha algum efeito colateral, você deverá entrar em contato com o médico do estudo, conforme abaixo, o mais breve possível:

Dra. Katia Lin - investigadora principal
Hospital Universitário - Departamento de Clínica Médica / CCS - UFSC
Rua Prof. Maria Flora Pausewang, S/N - Caixa Postal 5199 - 3 andar
Campus Universitário - Trindade - CEP: 88040-900 - Florianópolis, SC, Brasil
Telefone: 48-37219134 / 48-37212037

Telefone 24 horas: 48-999360851

Este estudo está de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde (resolução 466/2012) que asseguram proteção aos voluntários envolvidos em estudos clínicos e será conduzido de acordo com Boas Práticas Clínicas. Se você tiver quaisquer dúvidas sobre os seus direitos como um sujeito de pesquisa ou sobre a ética do estudo, favor contactar o:

CEPSH - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC
Reitoria II - Rua Desembargador Vitor Lima, N. 222, 4 andar, sala 401
Campus Universitário - Trindade - CEP 88040-400
Florianópolis SC
Telefone: 48-37216094
E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

O que acontecerá quando este estudo terminar?

Após o final do estudo, seu médico irá garantir o seu retorno aos cuidados usuais praticados nessa instituição. Caso seja demonstrado que há mais benefícios do que riscos para você, de acordo com o julgamento do seu médico e se você aceitar, você poderá continuar a dieta cetogênica sob supervisão médica.

Termo de consentimento livre e esclarecido

Declaro que fui informado(a) sobre todos os procedimentos da pesquisa e que recebi, de forma clara e objetiva, todas as explicações pertinentes ao projeto e que todos os dados ao meu respeito serão sigilosos.

Declaro que estou ciente da confidencialidade e privacidade dos meus dados conforme descrito anteriormente neste documento.

Declaro que fui informado que posso me retirar do estudo a qualquer momento.

Declaro que estou ciente que receberei uma via original assinada e datada deste termo de consentimento livre e esclarecido antes do início da minha participação no estudo. Outra via original será guardada pelo médico do estudo.

Nome por extenso: _____

RG: _____

Local e Data: _____ (Cidade), _____ / _____ / _____

Assinatura do paciente e/ou responsável: _____

Nome e RG do médico que aplicou o TCLE: _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO deste paciente e/ou representante legal para participação neste estudo, confirmo que este termo de consentimento livre e esclarecido está em conformidade com os itens IV.3 e IV.4 da resolução do CNS N. 466, datada de 12 de dezembro de 2012.

Assinatura do médico que aplicou o TCLE

Cronograma de avaliações do estudo KETODIET FLORIPA

Avaliações	Fase pré-dieta		Início da dieta													
	V1	V2	V3	CT	V4	CT	V5	CT	CT	CT	CT	V6	V7	V8		
Consulta*																
Semana	-8	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	72	96
Assinatura TCLE	X															
Critérios de inclusão/exclusão	X															
Registro alimentar ^a		X														
Histórico médico, epilepsia, FAEs e outros medicamentos	X															
Rastreamento fatores de risco cardiovascular, cerebrovascular e nefrolitase	X															
Entrevista ^b	X															
DEXA ^c		X	X		X		X					X		X		X
Peso corporal	X	X	X		X		X					X		X		X
Altura	X	X	X		X		X					X		X		X
IMC	X	X	X		X		X					X		X		X
Testes laboratoriais ^d	X				X		X					X		X		X
Biomarcadores ^e		X														
Cetonúria		X	X		X		X					X		X		X
QOLIE-31-P	X				X		X					X		X		X
HADS	X				X		X					X		X		X
ASRS-18	X				X		X					X		X		X
ZCBI	X				X		X					X		X		X
ESS ou ESS-CHAD	X				X		X					X		X		X

ANEXO A – Documento de aprovação do Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DIETA CETOGENICA EM PACIENTES ADULTOS COM EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EM UM PAÍS EM DESENVOLVIMENTO

Pesquisador: Katia Lin

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 75879417.8.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.620.242

Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte longitudinal, prospectivo, aberto e multicêntrico de um grupo de 50 pacientes com diagnóstico bem estabelecido de epilepsia farmacorresistente de acordo com os critérios da ILAE que possuam história clínica compatível, semiologia de crises epiléticas, eletrencefalografia e ressonância magnética (RM) de encéfalo, seguidos por pelo menos 1 ano, recrutados consecutivamente em dois centros de referência para o tratamento compreensivo das epilepsias, localizados no Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) e Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC). Todos os pacientes serão avaliados e submetidos à DC no HU/UFSC, que preenche todos os critérios mínimos para a implementação da DC de acordo com a ILAE. Todos os PCE farmacorresistentes, não-candidatos cirúrgicos e/ou candidatos cirúrgicos, mas que não desejam ou não possam ser submetidos à cirurgia e/ou PCE já operados, mas que não obtiveram controle satisfatório das crises, também serão convidados a participar do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Em virtude da carência de estudos sobre a DC na população adolescente e adulta, o objetivo geral deste projeto é implementar um centro de referência em DC para PCE adultos farmacorresistentes em SC, pioneiro no Brasil, e desenvolver subprojetos de pesquisa multicêntricos visando analisar

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-8094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.620.242

uma coorte aberta, a longo prazo destes pacientes, tendo como desfechos a eficácia clínica e a segurança da DC; os impactos da DC sobre aspectos cognitivos, atencionais, psiquiátricos, de sono, sociais, qualidade de vida e na sobrecarga do cuidador; bem como identificar fatores preditivos de melhor resposta à DC.

Objetivo Secundário:

- Subprojeto 1: Implementação do Centro de Referência em DC para PCE adultos farmacorresistentes de Santa Catarina. Avaliação dos efeitos da DC no estado nutricional e parâmetros metabólicos. A proposta deste atendimento consiste na utilização da DAM, com implementação ambulatorial como alternativa terapêutica para PCE farmacorresistentes adultos no Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC) localizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) e análise da sua eficácia, adesão e segurança, bem como avaliação de seus efeitos no estado nutricional e metabolismo individuais.

- Subprojeto 2: Efeitos da DC no comportamento, comorbidades psiquiátricas, qualidade de vida e atenção dos PCE adultos farmacorresistentes e sobrecarga do cuidador. Avaliação bianual dos PCE submetidos à DC através de questionários padronizados, amplamente utilizados internacionalmente, previamente validados no Brasil: HADS, QOLIE-31, ASRS-18, ZCBI.

- Subprojeto 3: Avaliação neuropsicológica longitudinal de PCE adultos farmacorresistentes submetidos à DC. Realização de anamnese psicológica/neuropsicológica e aplicação de testes neuropsicológicos para avaliação cognitiva longitudinal dos PCE submetidos à DC antes, um ano e dois anos depois de instituída a DC.

- Subprojeto 4: Qualidade do sono em PCE adultos farmacorresistentes submetidos à DC. Avaliação bianual da qualidade de sono dos PCE submetidos à DC através de questionários padronizados, amplamente utilizados internacionalmente, previamente validados no Brasil: ESS ou ESS-CHAD, SSS, PSQI.

- Subprojeto 5: Perfil hormonal (inclusive esteróides sexuais) em PCE adultos farmacorresistentes submetidos à DC. Registro mensal do ciclo menstrual e dosagem periódica (vide protocolo) de hormônios como prolactina, LH, FSH, estradiol, testosterona, androstenediona, SDHEA, 17-alfa-

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-8094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.620.242

hidroxiprogesterona, cortisol, TSH e T4 livre.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados, tanto no projeto quanto no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto vem assinada pelo pesquisador responsável e pelo coordenador do curso de graduação em medicina. Consta declaração da instituição autorizando a pesquisa nos termos da res. 466/12. O cronograma prevê o recrutamento dos participantes a partir de abril de 2017 até julho de 2018. O orçamento é de R\$ 65.270,00 com financiamento próprio (projeto de pesquisa). O TCLE está muito bem redigido e contempla essencialmente todas as exigências da res. 466/12.

Recomendações:

Reformatar o TCLE para fazer com que as assinaturas do participante e do pesquisador estejam na mesma página (item IV.5.d da res. 466/12).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_984565.pdf	12/04/2018 11:08:16		Aceito
Outros	RESPOSTAPENDENCIAS_CEP_Lin.pdf	12/04/2018 11:07:17	Katia Lin	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DC_V3.pdf	09/04/2018 15:07:32	Katia Lin	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declara_instituicao_projeto_dieta_cetogenica.pdf	02/09/2017 17:46:19	Katia Lin	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PQ2_KETODIET_Katia_Lin_CEP_P_25082017.pdf	29/08/2017 14:17:29	Katia Lin	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-8094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.620.242

Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Katia_Lin.pdf	25/08/2017 12:09:44	Katia Lin	Aceito
----------------	------------------------------	------------------------	-----------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

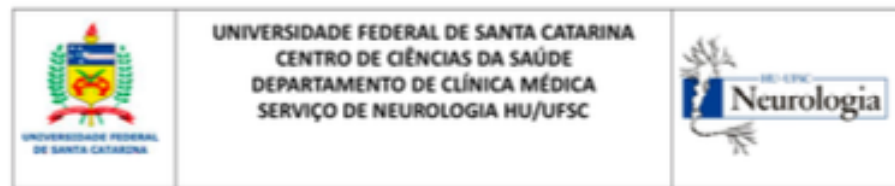
Não

FLORIANOPOLIS, 25 de Abril de 2018

Assinado por:
Luiz Eduardo Toledo
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO B – Questionários utilizados no protocolo de pesquisa



PROTOCOLO DIETA CETOGENICA - CONSULTA 1

Data: __/__/____

Nome Completo: _____

Telefone: (__ __) _____ / (__ __) _____

Idade: ____ anos Sexo: Masculino FemininoEstado Civil: Casado (a) Solteiro (a) Viúvo (a) Divorciado (a) Relação Estável Outro: _____

Escolaridade: ____ anos

Profissão: _____

(Se aposentado, desempregado ou diversas profissões, preencher com profissão predominante durante a vida)

Posse de itens

Quantidade de Itens	0	1	2	3	4
Banheiro					
Empregados Domésticos*					
Automóveis					
Microcomputador (PC, notebook, netbook ou laptop. Não considerar tablets)					
Lava-louça					
Geladeira					
Freezer (aparelho independente ou parte de geladeira duplex)					
Lava-roupas					
DVD					
Forno de micro-ondas					
Motocicleta					
Secadora de roupas (aparelho independente ou parte de máquina "lava e seca")					

*considerar os empregados que trabalharem ao menos 5x/semana na casa: babás, faxineiras, motoristas, etc.

Grau de escolaridade do chefe de família:

- Analfabeto / Fundamental 1 incompleto (1ª – 4ª série)
- Fundamental 1 completo (1ª – 4ª série) / Fundamental 2 incompleto (5ª – 8ª série)
- Fundamental 2 completo (5ª – 8ª série) / Ensino Médio incompleto
- Ensino Médio completo / Ensino Superior incompleto
- Ensino Superior completo

Água do domicílio proveniente de (marcar "X" na resposta)	
<input type="checkbox"/>	Rede de distribuição (CASAN, por exemplo)
<input type="checkbox"/>	Poço, nascente ou outro

Trecho da rua do domicílio (marcar "X" na resposta)	
<input type="checkbox"/>	Asfaltada ou pavimentada
<input type="checkbox"/>	Terra, cascalho ou outro (sem pavimento ou asfalto)

FASE PRÉ-DIETA:

Síndrome epiléptica: _____

EEG: _____

RMN: _____

TIPOS DE CRISE, FREQUÊNCIA MENSAL E DATA DA ÚLTIMA CRISE:

Presença	Tipo de crise	Frequência	Data da última crise
<input type="checkbox"/>	Parcial simples		
<input type="checkbox"/>	Parcial complexa		
<input type="checkbox"/>	Secundariamente generalizada		

Medicações e dosagens das drogas antiepilépticas segundo o paciente/prontuário. (Nome genérico, posologia diária em mg por dose, frequência de uso – 2x/dia, 3x/dia, etc.)

a - _____

b - _____

c - _____

d - _____

FASE PRÉ-DIETA - VISITA 1**a) Avaliação Laboratorial:**

Hb:	Cálcio:	FA:	T4L:
Ht:	Fosfato:	Zinco:	Cortisol:
Leucócitos:	Glicemia:	Selênio:	Androstenediona:
Plaquetas:	Colesterol total:	Carnitina:	SDHEA:
Ureia:	HDL:	B-HCG:	Progesterona:

Creatinina:	LDL:	Prolactina:	Nível sérico:
Sódio:	Triglicédeos:	LH:	
Potássio:	AST:	FSH:	Nível sérico:
Magnésio:	ALT:	Estradiol:	
Bicarbonato:	Vitamina D:	Testosterona:	Nível Sérico:
Cloreto:	GamaGT:	TSH:	

b) Rastreamento de fatores de risco cardiovascular ou cerebrovascular:

c) Rastreamento de fatores de risco cardiovascular:

1 - ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO - PSQI

As questões seguintes referem-se aos seus hábitos de sono durante o mês passado. Suas respostas devem demonstrar, da forma mais precisa possível, o que aconteceu na maioria dos dias e noites apenas desse mês. Por favor, responda a todas as questões.

- 1) Durante o mês passado, a que horas você costumava dormir? _____.
- 2) Durante o mês passado, quanto tempo você levava pra pegar no sono? _____.
- 3) Durante o mês passado, a que horas você costumava acordar? _____.
- 4) Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente dormiu à noite? _____

Para cada uma das questões abaixo, marque a melhor resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas de sono porque:

a. Não conseguia dormir em 30 minutos após estar deitado na cama

nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

b. Despertou no meio da noite ou de madrugada

nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

c. Teve que levantar à noite para ir ao banheiro

nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

d) Não conseguia respirar de forma satisfatória

nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

e) Tossia ou roncava alto

nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

f) Sentia muito frio

nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

g) Sentia muito calor

nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

h) Tinha sonhos ruins

nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

i) Tinha dor

nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

j) outra razão (por favor, descreva): _____

k) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas com o sono por essa causa acima?

nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

6) Durante o mês passado, como você avaliaria a qualidade geral do seu sono?

muito bom b o m r u i m muito ruim

7) Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para ajudar no sono?

nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

8) Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeições, ou envolvido em atividades sociais?

nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

9) Durante o mês passado, quanto foi problemático para você manter-se suficientemente entusiasmado ao realizar suas atividades?

nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

10) Você divide com alguém o mesmo quarto ou a mesma cama?

- mora só divide o mesmo quarto, mas não a mesma cama a mesma cama

Se você divide com alguém o quarto ou a cama, pergunte a ele(a) com qual frequência durante o último mês você tem tido:

a) Ronco alto

- nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

b) Longas pausas na respiração enquanto estava dormindo

- nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

c) Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo

- nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante a noite?

- nunca 1 ou 2 vezes/semana menos de 1 vez/semana 3 ou mais vezes/semana

e) Outras problemas durante o sono (por favor, descreva): _____

2 - ESCALA DE SONOLÊNCIA DE STANFORD - SSS

No momento, qual o seu grau de sonolência? Assinale com um "X" o que é mais parecido com o que você está sentindo agora.

Grau de Sonolência

- Sente-se ativo, bem disposto
- Relaxado, acordado e responsivo, mas não está completamente alerta
- Sonolento, mas acordado
- Sonolento quase dormindo, sem interesse em permanecer acordado, pensamento lento
- Prefere estar deitado, luta contra o sono
- Encontra-se perdendo a luta contra o sono, na iminência do sono

3 - ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH - ESS

Qual é a chance de você cochilar ou adormecer nas situações apresentadas a seguir?

- 0 - Nenhuma chance de cochilar
 1 - Pequena chance de cochilar
 2 - Moderada chance de cochilar
 3 - Alta chance de cochilar

	0	1	2	3
Sentado e lendo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vendo televisão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentado em algum lugar público sem atividade (sala de espera, cinema, teatro, reunião)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando 1 hora sem parar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Deitado para descansar à tarde quando as circunstâncias permitem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentado e conversando com alguém	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentado calmamente, após um almoço sem álcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se estiver de carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito intenso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4 - ESCALA DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE - ASRS18

- 0 - Nunca
 1 - Raramente
 2 - Algumas vezes
 3 - Frequentemente
 4 - Muito frequentemente

	0	1	2	3	4
1. Com que frequência você comete erros por falta de atenção quando tem de trabalhar num projeto chato ou difícil?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Com que frequência você tem dificuldade para manter a atenção quando está fazendo um trabalho chato ou repetitivo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Com que frequência você tem dificuldade para se concentrar no que as pessoas dizem, mesmo quando elas estão falando diretamente com você?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Com que frequência você deixa um projeto pela metade depois de já ter feito as partes mais difíceis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Com que frequência você tem dificuldade para fazer um trabalho que exige organização?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Quando você precisa fazer algo que exige muita concentração, com que frequência você evita ou adia o início?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Com que frequência você coloca as coisas fora do lugar ou tem dificuldade de encontrar as coisas em casa ou no trabalho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Com que frequência você se distrai com atividades ou barulho à sua volta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Com que frequência você tem dificuldade para lembrar de compromissos ou obrigações?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PARTE A - TOTAL

1. Com que frequência você fica se mexendo na cadeira ou balançando as mãos ou os pés quando precisa ficar sentado (a) por muito tempo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Com que frequência você se levanta da cadeira em reuniões ou em outras situações onde deveria ficar sentado (a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Com que frequência você se sente inquieto (a) ou agitado (a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Com que frequência você tem dificuldade para sossegar e relaxar quando tem tempo livre para você?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Com que frequência você se sente ativo (a) demais e necessitando fazer coisas, como se estivesse "com o motor ligado"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Com que frequência você se pega falando demais em situações sociais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Quando você está conversando, com que frequência você se pega terminando as frases das pessoas antes delas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Com que frequência você tem dificuldade para esperar nas situações onde cada um tem a sua vez?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Com que frequência você interrompe os outros quando eles estão ocupados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PARTE B - TOTAL

5 - ESCALA HADS - ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo.

Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA.

Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as repostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito.

Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A 1) Eu me sinto tenso ou contraído:

- De vez em quando
- Boa parte do tempo
- De vez em quando
- Nunca

D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- Sim, do mesmo jeito que antes
- Não tanto quanto antes
- Só um pouco
- Já não sinto mais prazer em nada

A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- Sim, de um jeito muito forte
- Sim, mas não tão forte
- Um pouco, mas isso não me preocupa
- Não sinto nada disso

D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- Sim, do mesmo jeito que antes
- Atualmente um pouco menos
- Atualmente bem menos
- Não consigo mais

A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- A maior parte do tempo
- Boa parte do tempo
- De vez em quando
- Raramente

D 6) Eu me sinto alegre:

- Nunca
- Poucas vezes
- Muitas vezes
- A maior parte do tempo

A 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- Sim, quase sempre
- Muitas vezes
- Poucas vezes
- Nunca

D 8) Estou lento para pensar e fazer as coisas:

- Quase sempre
- Muitas vezes
- De vez em quando
- Nunca

A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- Nunca
- Só de vez em quando
- Muitas vezes
- Quase sempre

D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- Completamente
- Não estou mais me cuidando como deveria
- Talvez não tanto quanto antes
- Me cuido do mesmo jeito que antes

A 11) Eu me sinto inquieto, como se não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- Sim, demais
- Bastante
- Um pouco
- Não me sinto assim

D 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- Do mesmo jeito que antes
- Um pouco menos do que antes
- Bem menos do que antes
- Quase sempre

A 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- A quase todo o momento
- Várias vezes
- De vez em quando
- Não me sinto assim

D 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:

- Quase sempre
- Várias vezes
- Poucas vezes
- Quase nunca

14. Como tem sido sua **Qualidade de Vida** nas últimas 4 semanas, ou seja, como as coisas têm sido pra você? Circule na escala um número que varia de 1 (excelente) a 5 (péssima).

1	Excelente
2	Muito Boa
3	Nem boa nem ruim
4	Muito ruim
5	Péssima

15. Nas últimas 4 semanas, você teve problemas com sua memória? Problema para lembrar das coisas?

Assinale o que for mais parecido com o que você esteja passando.

- Sim, bastante problema
- Sim, algum problema
- Sim, só um pouco de problema
- Não, nenhum problema

16. Nas últimas 4 semanas, você teve problemas com sua memória no seu trabalho ou atividades diárias? Lembrar das coisas que as pessoas disseram.

Assinale o que for mais parecido com o que você esteja passando.

- O tempo todo
- A maior parte do tempo
- Uma boa parte do tempo
- Alguma parte do tempo
- uma pequena parte do tempo
- Nunca

As perguntas seguintes estão relacionadas a **problemas de concentração**.

Nas últimas semanas, com que frequência você teve problemas para concentrar-se (ou seja, manter-se pensando em uma determinada atividade) e o quanto esses problemas interferiram no seu dia a dia.

Para cada questão indique a resposta que mais se aproxime de **como tem se sentido**. Marque um "X" na opção mais adequada.

	O tempo todo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
17. Problemas para se concentrar durante uma leitura.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Problemas para manter sua atenção em alguma atividade por algum tempo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

As questões seguintes relacionam-se com problemas que a **epilepsia** ou a **medicação** podem ter causado em certas atividades, nas **últimas 4 semanas**. Marque um "X" na opção mais adequada.

19. No lazer:

- Sim, bastante
- Sim, moderadamente
- Sim, só um pouco
- Sim, às vezes
- Não, nenhum

20. Na direção de veículos:

- Sim, bastante
- Sim, moderadamente
- Sim, só um pouco
- Sim, às vezes
- Não, nenhum

As perguntas a seguir estão relacionadas em como você tem se sendo em relação às suas crises.

Marque um "X" na opção que mais lhe agrada.

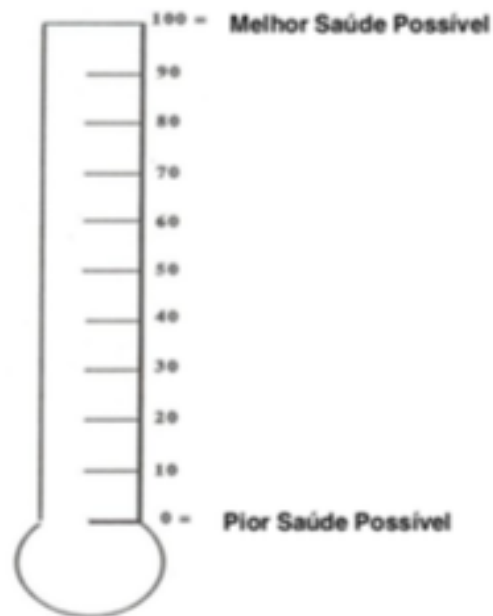
	Sim, bastante	Sim, moderadamente	Sim, só um pouco	Sim. Às vezes.	Não, nenhum.
21. Você tem medo de ter outra crise nas próximas 4 semanas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Você se preocupa em se machucar durante uma crise?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Você se preocupa em passar vergonha ou ter problemas sociais devido às crises?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Você se preocupa pelos efeitos colaterais que a medicação possa causar? Ou seja, que possa fazer mal para seu organismo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Indique o quanto os seguintes itens abaixo o incomodam.

Circule um número na escala que varia de 1 (não incomoda) a 5 (incomoda extremamente).

	Sim, incomoda extremamente	Sim, incomoda bastante	Sim, incomoda só um pouco	Sim. Incomoda às vezes	Não incomoda
25. As crises epilépticas	1	2	3	4	5
26. Problemas de memória, ou seja, dificuldade para lembrar das coisas.	1	2	3	4	5
27. Dificuldade no trabalho.	1	2	3	4	5
28. Dificuldades sociais, ou seja, sentir-se impedido de se relacionar com outras pessoas ou fazer atividades fora de casa.	1	2	3	4	5
29. Efeitos colaterais da medicação no organismo?	1	2	3	4	5
30. Efeitos colaterais da medicação no raciocínio, para pensar e se concentrar?	1	2	3	4	5

31. Quanto você acha que sua saúde está boa ou ruim? No termômetro abaixo a melhor saúde possível corresponde a 100 e a pior saúde possível corresponde a 0. Circule um número na escala que melhor indica como você se sente em relação a sua saúde. Ao responder, considere a epilepsia como sendo parte da sua saúde.



	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA SERVIÇO DE NEUROLOGIA HU/UFSC	
---	--	---

PROTOCOLO DIETA CETOGÊNICA - CONSULTAS 2 () e 3 ()

Data: ___/___/___

Nome Completo: _____
 Telefone: (___) _____ / (___) _____ Prontoário: _____
 Idade: _____ anos

TIPOS DE CRISE, FREQUÊNCIA MENSAL E DATA DA ÚLTIMA CRISE:

Presença	Tipo de crise	Frequência	Data da última crise
	Parcial simples		
	Parcial complexa		
	S e c u n d a r i a m e n t e generalizada		
	Outras		

Medicações e dosagens das drogas antiepilépticas segundo o paciente/prontuário.

Nome genérico, posologia diária em mg por dose, frequência de uso – 2x/dia, 3x/dia, etc.)

- a - _____
 b - _____
 c - _____
 d - _____

Avaliação médica / dados relevantes desde a última visita:

(lembrar de incluir registro de novas crises epilépticas, novos eventos adversos (EA))

Diário de Crises

O Sujeito retornou o diário entregue na última consulta preenchido corretamente?

Sim Não

Diário de Crises

O Sujeito ao receber novo diário foi orientado quanto ao preenchimento correto bem como o retorno do mesmo na próxima consulta?

Sim Não

Suplementação de multivitamínicos e minerais

Sim Não

Critérios de retirada:

- Retirada de consentimento: sujeito de pesquisa que por qualquer motivo retirar o consentimento livre e esclarecido;
- Abandono e/ou violação de protocolo (por exemplo, incapacidade de registro de crises, incapacidade de adesão à dieta ou exames de monitorização, mudança de FAEs nos três primeiros meses da dieta);
- Perda de seguimento: não retorno do sujeito de pesquisa na data prevista da visita e após pelo menos 2 tentativas de contato telefônico e/ou por telegrama;
- Qualquer condição clínica que, a critério do médico pesquisador, impeça a continuidade do sujeito da pesquisa no protocolo, descrevendo o motivo, com respectiva comprovação;
- Evento adverso que impossibilite a continuidade do estudo, inclusive, gestação;
- Diagnóstico de doença no decorrer do estudo que faça parte dos critérios de exclusão.

Observações adicionais:
