

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE NUTRIÇÃO

Débora Íris Silva Rios

**Avaliação dos efeitos da dieta cetogênica sobre marcadores inflamatórios
e sua relação com o perfil de consumo de lipídios e redução de danos
inflamatórios**

Florianópolis

2022

Débora Íris Silva Rios

Avaliação dos efeitos da dieta cetogênica sobre marcadores inflamatórios e sua relação com o perfil de consumo de lipídios e redução de danos inflamatórios

Trabalho de conclusão de curso, em formato de artigo científico, apresentado ao curso de graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Dra. Débora Kurrle Rieger Venske

Colaboradores: Dra. Bruna Cunha Mendes

Florianópolis

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Silva Rios, Débora Íris

Avaliação dos efeitos da dieta cetogênica sobre
marcadores inflamatórios e sua relação com o perfil de
consumo de lipídios e redução de danos inflamatórios /
Débora Íris Silva Rios ; orientador, Débora Kurrle Rieger
Venske , 2022.

44 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Epilepsia Farmacorresistente. 3. Dieta
Cetogênica. 4. Perfil inflamatório. 5. Perfil de consumo de
lipídeos. I. , Débora Kurrle Rieger Venske. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Nutrição. III. Título.

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DA ORIENTADORA

Eu, Débora Kurrle Rieger Venske, professora do Curso de Graduação em Nutrição, lotada no Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), declaro anuência com esta versão final do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) da aluna Débora Íris Silva Rios, submetida ao Repositório Institucional da UFSC.

Florianópolis, 12 de dezembro de 2022.

Profa. Dra. Kurrle Rieger Venske
Orientadora do TCC

AGRADECIMENTOS

A Deus. Pelo seu infinito amor. Por ser minha certeza inabalável. Por me ensinar, dentre tantas coisas, que tudo ocorre em um tempo absolutamente perfeito. Até mesmo quando não entendemos. Todos os trajetos que a graduação tomou ao longo desses anos são reflexo dos planos maiores que Ele tem. Nunca estive sozinha, Deus cuida de mim, e sou tão grata por compreender tudo isso.

Aos meus amados e batalhadores pais, Andreia e Sérgio, que com muita luta, abdições e amor investiram seu tempo e dinheiro na minha educação e nos meus estudos. Muitas foram as formas e manifestações de apoio não somente durante essa jornada acadêmica, mas em toda a minha vida. Vocês fizeram tudo que podiam fazer, com as ferramentas que tinham, e eu reconheço isso todos os dias.

Às minhas amadas tia Irene e Vó Elvina, que mais do que acreditarem nas minhas escolhas, sempre incentivaram, integralmente, minha dedicação aos estudos. Muito do que sou hoje tive referência de vocês. E é muito bom olhar pra minha trajetória e enxergar vocês como pilares. Tenho certeza que esse momento seria muito significativo para você, Vó.

Ao meu namorado Isaque, companheiro de todas as horas. Companheiro da minha vida. Por todas as suas formas de apoio diárias, com doses extras de amor e alegria. Sou grata pela sua vida, sou grata pelo seu olhar de amor. Sou grata por você lembrar inúmeras vezes que não importa o tamanho do desafio, eu sou capaz.

Família, tudo que sou e que tenho é fruto do que construímos e partilhamos juntos. Tudo que teremos seremos nós e nossas memórias. Essa memória não é minha, ela é nossa.

Às minhas grandes amigas Rhamany Karsten e Ana Valerim que iniciaram seus trabalhos de conclusão de curso no mesmo momento que eu, e juntas compartilhamos medos, ansios, lágrimas e todas as formas de apoio, até mesmo com um silêncio. Ter vocês comigo nesse período fez toda a diferença.

Às minhas amigas Aline Bonani, Camila de Oliveira e Fernanda Borges. Talvez vocês nem imaginem o quanto uma única palavra e olhar de vocês foi importante neste último ano.

Aos colegas de faculdade Karla Azevedo, Sabrina Saturnino, Luiza Gomes, Milena Laurentino e Bruno Zirke. Foi um feliz encontro conhecê-los no último ano de graduação, compartilhar conhecimento, rir de nós mesmos e crescer junto com vocês. Obrigada por todas as vezes que me escutaram. Por se importarem. Por serem pessoas que apoiam outras pessoas. O desejo do meu coração é um futuro brilhante para cada um de vocês.

À professora orientadora Débora Venske, que nos últimos anos partilhados, muito me ensinou. Contribuindo não apenas nesse processo de orientação para meu crescimento profissional, mas sendo uma pessoa de falas e gestos muito significativos que irão refletir para sempre na pessoa que tenho me tornado. Obrigada pela sugestão e construção conjunta do tema, com brilho nos olhos e propósito. Obrigada pela

oportunidade de aprender com você, com sua paciência, compreensão, correções e adequações. Obrigada por me acolher em um dia da minha vida que nada eu sentia, e que parecia que jamais sentiria. Seu conhecimento, domínio e lucidez técnicos são enormes, seu coração ainda mais. É uma honra aprender com uma referência como você.

À nutricionista mestre e doutoranda Bruna Mendes. Não sei como teria sido sem você. Sua disposição e auxílio foram primordiais. Você esteve presente em todos os momentos, ensinando e compartilhando. Você é uma referência pessoal e profissional para mim. Eu gostaria que todo mundo tivesse uma Bruna Mendes em suas vidas.

À nutricionista mestre e doutoranda Maiara Lima por ter aceitado o convite para ser minha banca de avaliação e assim fez, com seus trabalhos relacionados ao estudo de dieta cetogênica em pacientes com epilepsia farmacorresistente, e experiência na área de nutrição, importantes contribuições no trabalho. Muito obrigada por fazer parte desse ciclo que se encerra.

À absolutamente todos os professores que lecionaram nessa caminhada do ensino superior. Todos. Sem exceção. Muito me ensinaram. Muito contribuíram para que eu chegasse até aqui e enxergasse a nutrição como hoje enxergo. Olho para tudo que aprendi com vocês e fico genuinamente emocionada.

À sociedade brasileira que investiu em meus estudos através dessa graduação em uma universidade pública gratuita, e de qualidade.

À Universidade Federal de Santa Catarina, pela oportunidade de realização de um sonho no curso de bacharelado em nutrição, nessa instituição.

RESUMO

Introdução: A epilepsia é uma doença neurológica multifacetada, caracterizada por crises espontâneas recorrentes. Quando as medidas terapêuticas farmacológicas para o tratamento não respondem em alguns pacientes, a dieta cetogênica (DC) pode ser útil no controle de crises e na promoção da melhoria da qualidade de vida desses pacientes farmacorresistentes. Entretanto, o tratamento dietoterápico cetogênico pode apresentar efeitos em marcadores inflamatórios, sendo a composição de lipídeos da dieta um ponto possível a ser manejado para redução de danos inflamatórios. Compreender interações entre os efeitos da dieta cetogênica (DC) e os marcadores inflamatórios, e a sua relação com o perfil de consumo de lipídeos da dieta, considerando a redução no número de crises destes pacientes é importante para melhorias nas orientações dietoterápicas na doença. **Objetivo:** Avaliar os impactos da dieta cetogênica sobre marcadores inflamatórios, relacionando o perfil de consumo de lipídeos com a redução de crises em pacientes com epilepsia farmacorresistentes. **Método:** Estudo observacional, de coorte longitudinal, retrospectivo, realizado no ambulatório de dieta cetogênica para pacientes com epilepsia farmacorresistente do Hospital Universitário da UFSC (HU/UFSC). Foram coletados dados sócio-demográficos, diário de crises, realizada análise do perfil de consumo de lipídeos e coleta do biomarcador inflamatório PCR-us. Foram realizadas coletas no período pré-dieta, 12 e 24 semanas após seguimento do protocolo dietético. As variáveis foram apresentadas em média e desvio padrão para dados paramétricos e mediana e intervalo interquartil para dados não-paramétricos. **Resultados:** A média de idade dos indivíduos foi de $32 \pm 8,96$, sendo 71,42% (10/14) do sexo masculino, com escolaridade de $10,54 \pm 3,91$ anos. Foi observado que a concentração de PCR-us não apresentou redução significativa ($p=0,675$) entre 12 e 24 semanas. A distribuição de consumo do valor energético total de lipídios foi de 23,34% de ácidos graxos monoinsaturados, seguido de 22,27% de ácidos graxos saturados, 9,10% de ácidos graxos poli-insaturados, 5,28% de colesterol e 1,16% de gordura trans. A mediana de crises tônico-clônica generalizadas reduziu de 3,30 (2,00-11,56) crises/mês no período de 12 semanas para 0,00 (0,00-1,00) crises/mês em 24 semanas ($p=0,0417$). Houve correlação estatisticamente significativa entre o biomarcador inflamatório PCR-us e o número de crises focais parciais disceptivas ($r=0,7856$; $p=0,0298$). **Conclusão:** Na amostra analisada foi observado correlação entre

o biomarcador inflamatório PCR-us e número de crises, assim como a melhora do número de crises através de tratamento dietoterápico DAM.

Palavras-chave: Epilepsia Farmacorresistente. Dieta Cetogênica. Perfil inflamatório. Perfil de consumo de lipídeos. Redução de crises.

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a multifaceted neurological disease characterized by recurrent spontaneous seizures. When pharmacological therapeutic measures for the treatment do not respond in some patients, the ketogenic diet (KD) can be useful in controlling crises and promoting the improvement of the quality of life of these drug-resistant patients. However, ketogenic diet therapy may have effects on inflammatory markers, with dietary lipid composition being a possible point to be managed to reduce inflammatory damage. Understanding interactions between the effects of the ketogenic diet (CD) and inflammatory markers, and their relationship with the profile of dietary lipid consumption, considering the reduction in the number of crises in these patients, is important for improvements in dietary guidelines for the disease. **Objective:** To evaluate the impacts of the ketogenic diet on inflammatory markers, relating the lipid consumption profile with the reduction of seizures in patients with drug-resistant epilepsy. **Method:** Observational, longitudinal, retrospective cohort study, carried out at the ketogenic diet clinic for patients with drug-resistant epilepsy at the University Hospital of UFSC (HU/UFSC). Socio-demographic data, crisis diary, analysis of the lipid consumption profile and collection of the inflammatory biomarker CRP-us were collected. Collections were performed in the pre-diet period, 12 and 24 weeks after following the dietary protocol. Variables are presented as mean and standard deviation for parametric data and median and interquartile range for non-parametric data. **Results:** The average age of the individuals was 32 ± 8.96 , 71.42% (10/14) were male, with 10.54 ± 3.91 years of schooling. It was observed that the hs-CRP concentration did not present a significant reduction ($p=0.675$) between 12 and 24 weeks. The consumption distribution of the total energy value of lipids was 23.34% of monounsaturated fatty acids, followed by 22.27% of saturated fatty acids, 9.10% of polyunsaturated fatty acids, 5.28% of cholesterol and 1.16% trans fat. The median of generalized tonic-clonic seizures decreased from 3.30 (2.00-11.56) seizures/month in the 12-week period to 0.00 (0.00-1.00) seizures/month in 24 weeks ($p=0.0417$). There was a statistically significant correlation between the hs-CRP inflammatory biomarker and the number of dysperceptive partial focal seizures ($r=0.7856$; $p=0.0298$). **Conclusion:** In the analyzed sample, a correlation was observed between the hs-CRP inflammatory biomarker and the number of crises, as well as the improvement of the number of crises through dietary treatment ADM.

Keywords: Pharmacoresistant Epilepsy. Ketogenic Diet. Inflammatory profile. Lipid consumption profile. Crisis reduction.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 PERGUNTA DE PARTIDA..... | 16 |
| 3 OBJETIVOS..... | 16 |
| 3.1 Objetivo Geral | 16 |
| 3.2 Objetivos Específicos | 16 |
| 4 MÉTODO..... | 17 |
| 4.1 Delineamento, localização e amostra..... | 17 |
| 4.2 Amostra | 17 |
| 4.3 Variáveis Analisadas | 17 |
| 4.4 Protocolo Dietoterápico..... | 18 |
| 4.5 Adesão e Consumo Alimentar..... | 18 |
| 4.6 Exame Laboratorial | 18 |
| 4.6.1 Dosagem Biomarcador Inflamatório PCR-us | 19 |
| 4.7 Determinação do Número de Crises..... | 19 |
| 4.8 Análise Estatística | 20 |
| 5 RESULTADOS | 21 |
| 5.1 PERFIL DEMOGRÁFICO | 21 |
| 5.2 Efeito da DAM Sobre o Perfil Inflamatório (PCR-us)..... | 22 |
| 5.3 Avaliação do Consumo Alimentar | 23 |
| 5.3.1 Avaliação do Consumo Alimentar de Lipídeos | 25 |
| 5.4 Efeito da DAM Sobre o Número de Crises..... | 28 |
| 5.5 Relação Entre o Perfil Inflamatório (PCR-us) e o Perfil de Consumo de Lipídeos..... | 29 |
| 5.5.1 PCR x Ácidos Graxos Saturados..... | 29 |
| 5.5.2 PCR x Ácidos Graxos Poliinsaturados..... | 29 |
| 5.5.3 PCR x Ácidos Graxos Monoinsaturados..... | 30 |

| | |
|---|----|
| 5.5.4 PCR x Colesterol..... | 30 |
| 5.5.5 PCR x Gordura Trans..... | 31 |
| 5.6 Relação entre o Perfil Inflamatório (PCR-us) e o Número de Crises CTCG.... | 33 |
| 5.7 Relação entre o Perfil Inflamatório (PCR-us) e o Número de Crises Parciais (CPC)..... | 34 |
| 6 DISCUSSÃO..... | 36 |
| 7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO | 41 |
| 8 CONCLUSÃO | 42 |
| 9 REFERÊNCIAS..... | 43 |

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença neurológica grave, multifacetada, caracterizada por crises espontâneas recorrentes (RANA; MUSTO, 2018). Afetando aproximadamente 70 milhões de pessoas em todo o mundo, a epilepsia está associada a um maior risco de morbidade e mortalidade e pode afetar gravemente a qualidade de vida de pacientes. Embora a terapia com drogas anticrises (AC) seja eficaz para interromper as convulsões na maioria dos casos de epilepsia, cerca de 30% a 40% dos pacientes com epilepsia não respondem aos AC (KALILANI; SUN; PELGRIMS; NOACK-RINK; VILLANUEVA, 2018).

Na última década, evidências clínicas e estudos experimentais indicam que a inflamação do cérebro é uma característica intrínseca do tecido cerebral patológico hiperexcitável em pacientes com epilepsia farmacorresistentes de etiologias diferentes (VEZZANI; FRIEDMAN; DINGLELINE, 2013). Esse processo envolve uma série de mecanismos que iniciam através de uma lesão cerebral que induz a inflamação central, prejudicando a sinalização neuronal. Além disso, os distúrbios inflamatórios sistêmicos geram inflamação periférica que pode contribuir ainda mais para o acúmulo de mediadores inflamatórios no sistema nervoso central (SNC). As inflamações periféricas e centrais prejudicam a integridade da barreira hematoencefálica (BBB) devido à regulação positiva de mediadores inflamatórios permitindo a infiltração de leucócitos que gera hiperexcitabilidade neuronal e regula positivamente os mediadores inflamatórios. A inflamação periférica e central desregulada e a quebra da barreira hematoencefálica levam a mudanças morfológicas sinápticas dentro do hipocampo e, em última instância, ao desenvolvimento de epilepsia (RANA; MUSTO, 2018).

Quando os pacientes não respondem às medidas terapêuticas para o tratamento das epilepsias, tais como os AEDs, uma dieta cetogênica (DC) parece ser útil no controle de muitos tipos de crises epiléticas (MARTIN; JACKSON; LEVY; COOPER, 2016). A estratégia nutricional tem se consolidado na literatura e na prática clínica como uma alternativa terapêutica validada para redução no número de crises e promoção da melhoria da qualidade de vida dos pacientes farmacorresistentes.

Atualmente, a estratégia nutricional através da DC apresenta diversas variações disponíveis que, apesar de não perderem sua característica principal, a composição e distribuição dos macronutrientes são alteradas. Todos os protocolos são uma variação da dieta cetogênica clássica (DCC), que consistem em uma dieta rica em gorduras,

moderada em proteínas e pobre em carboidratos. Sua distribuição apresenta-se em 3-4:1, sendo 3 a 4 gramas de gordura para cada grama de carboidratos e proteínas combinados. Esta proporção é o que define o índice cetogênico.

Nos demais protocolos a principal diferença estão nas proporções de gordura para carboidratos e proteínas: a dieta de Atkins modificada (DAM), 1:1 a 2:1 e mais recentemente, a dieta de baixo índice glicêmico (DBIG) - consumo entre 40 e 60 gramas de carboidrato ao dia, favorecendo aqueles que provoquem mudanças relativamente pequenas na glicemia. Já dieta de triglicerídeos de cadeia média (DMCT) preconiza que 60% da energia consumida seja proveniente de triglicerídeos de cadeia média. Entretanto, na prática, é mais comum usar proporções menores de TCM (40% a 50%) associada a fontes de ácidos graxos de cadeia longa, buscando o melhor equilíbrio entre tolerância gastrointestinal e obtenção de cetose adequada (KOSSOFF; RHO, 2009).

O foco deste estudo é na variação de Dieta de Atkins modificada (DAM), cujo índice cetogênico é de 1-2:1 e ingestão máxima de 20 g/dia de carboidrato. A DAM visa proporcionar maior flexibilidade e palatabilidade, com uma proporção de 1-2:1 de gordura para carboidratos e proteínas, e contém cerca de 65% de gordura, 25% de proteína e 10% de carboidrato (PAYNE; CROSS; SANDER; SISODIYA, 2011). A DAM não exige pesagem de alimentos em grama, ou restrição de calorias, proteínas ou líquidos, e pode ser uma boa opção para pacientes que não conseguem tolerar uma dieta mais restritiva como a dieta cetogênica clássica (DCC) (CERVENKA; TERAQ; BOSARGE; HENRY; KLEES; MORRISON; KOSSOFF, 2012). Todas as variações apresentam predominância de um alto percentual de lipídeos, restrita ingestão de proteínas e baixa ingestão de carboidratos, que se fazem necessários para atingir um estado de cetose.

Yudkoff e colaboradores (2008) defendem que o estado de cetose aumenta a conversão do glutamato em glutamina nos astrócitos, a qual é absorvida pelos neurônios e convertida, eventualmente, em GABA (preferencialmente sobre o aspartato), aumentando a inibição neuronal, sugerindo umas das hipóteses associadas à supressão das crises epiléticas via sistema GABAérgico.

Dentre os protocolos disponíveis de DC trazemos como discussão a composição de lipídeos dos protocolos aplicados nesses estudos, visto que os ácidos graxos podem influenciar muitas propriedades celulares, resultando em metabolismo alterado, expressão gênica, capacidade de resposta aos hormônios e padrões de produção de substâncias biologicamente ativas.

Calder (2015) apresenta associação positiva entre ácidos graxos saturados circulantes e marcadores de inflamação, como Proteína-C reativa (PCR) e Interleucina-6 (IL-6). Logo, por meio dessas ações, os ácidos graxos podem afetar a função fisiológica, saúde e bem-estar e risco de doenças. Promovendo regulação positiva da expressão de uma série de genes envolvidos em inflamação, incluindo ciclooxigenase-2 e várias citocinas pró-inflamatórias.

Nesse sentido, essa pesquisa teve como objetivo avaliar o efeito da dieta cetogênica (DC) em biomarcador inflamatório PCR-us nos pacientes com epilepsia farmacorresistente, e a sua relação com o perfil de consumo de lipídeos da dieta e a redução no número de crises, sendo exposição principal o consumo da Dieta Atkins Modificada (DAM). Os desfechos estudados foram às alterações nas concentrações séricas relacionadas ao perfil inflamatório, no perfil de consumo alimentar de lipídios e no perfil de crises epiléticas.

2 PERGUNTA DE PARTIDA

Qual o efeito da dieta cetogênica (DC) em marcadores inflamatórios em pacientes com epilepsia farmacorresistente, e a sua relação com o perfil de consumo de lipídeos da dieta e a redução do número de crises?

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os impactos da DC sobre marcadores inflamatórios em pacientes com epilepsia farmacorresistentes atendidos no ambulatório de DC do Hospital Universitário da UFSC, no município de Florianópolis. E avaliar a sua relação com o perfil de consumo de lipídeos e a redução de crises.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o marcador inflamatório PCR, antes e após 12 e 24 semanas de DC;

Avaliar o perfil de consumo de lipídios pelos pacientes em DC (gordura saturada, colesterol, gorduras poliinsaturada e gorduras mono insaturadas)

Avaliar o número de crises epiléticas, antes e após 12 e 24 semanas de DC;

Avaliar a correlação entre o perfil inflamatório e o perfil de consumo de lipídeos;

Avaliar a correlação entre o perfil inflamatório e a redução do número de crises;

4 MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO, LOCALIZAÇÃO E AMOSTRA DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, de coorte longitudinal, retrospectivo com dados referentes a pacientes com diagnóstico bem estabelecido de epilepsia farmacorresistente (FR). Os dados coletados a partir de prontuários foram referentes aos atendimentos de pacientes acompanhados no centro de referência para tratamento de epilepsia FR, Ambulatório de Dieta Cetogênica vinculado ao Ambulatório de Epilepsia do HU-UFSC.

4.2 AMOSTRA

Um grupo de 14 pacientes, com amostra não probabilística por conveniência e saturação temporal, maiores de 18 anos, convidados a participar mediante assinatura do TCLE, de ambos os sexos, com diagnóstico definido e comprovado de epilepsia, seguidos por pelo menos 1 ano de atendimento ambulatorial neurológico, não-candidatos cirúrgicos ou já operados, mas sem controle satisfatório das crises, e que cumprem os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Os critérios de exclusão são: Gestantes, nutrízes e pacientes com doenças contra-indicadas à DC, crise de origem não-epiléptica e indivíduos incapazes de preencher um diário de crises ou de compreender instruções médico-nutricionais não foram incluídos. Pacientes com perda de segmento também não foram avaliados.

Para a amostra não probabilística deste artigo, foram analisados os dados coletados no ambulatório de epilepsia do HU-UFSC, entre dezembro de 2017 a outubro de 2018. O tamanho amostral foi definido por conveniência e saturação temporal.

4.3 VARIÁVEIS ANALISADAS

Foram coletadas variáveis sócio-demográficas, tais como escolaridade, idade e sexo para caracterização da amostra de estudo. Também foram avaliadas variáveis clínicas: biomarcador inflamatório PCR-us, número de crises focais parciais disceptivas, número de crises generalizadas, tipo de medicação utilizada e consumo alimentar nos momentos pré-dieta, 12 e 24 semanas.

4.4 PROTOCOLO DIETOTERÁPICO

O tratamento dietoterápico dos pacientes avaliados seguiu a dieta cetogênica de Atkins Modificada (DAM) com protocolo adaptado da *Johns Hopkins AdultEpilepsy Diet Center Modified Atkins Diet*. O presente estudo analisou os dados do momento pré dieta, 12 e 24 semanas após intervenção, com prescrição de plano alimentar planejado e calculado de maneira individualizada e material suplementar de orientações da DAM limitada a 20 gramas de carboidratos/dia, ingestão de gorduras *ad libitum*, suplementação de multivitamínicos e minerais e hidratação *ad libitum*. O consumo de gorduras foi incentivado.

4.5 ADESÃO E CONSUMO ALIMENTAR

Através dos dados do consumo alimentar foi possível monitorar a adesão dos pacientes por meio de Recordatórios de 24h (R24h). Sendo critério para avaliar a adesão, ingestão igual ou inferior a 20 gramas de carboidratos por dia. Para o teor de gorduras totais da dieta, o esperado era um teor de lipídeos igual ou superior a 60% do valor energético total, independente dos tipos de ácidos graxos predominantes na dieta. Para estabelecer o consumo médio de cada paciente, os recordatórios foram aplicados no momento pré-dieta, 12 e 24 semanas após início do tratamento. O instrumento também auxiliou para observar e avaliar a composição nutricional dos lipídeos da dieta dos pacientes. Para avaliação de consumo alimentar foram consideradas as variáveis: valor energético total (kcal), carboidratos (%), proteína (%), gorduras totais (g), colesterol (mg), ácidos graxos saturados (g), ácidos graxos monoinsaturados (g) e ácidos graxos poli-insaturados (g). Os dados dos R24h foram analisados através do relatório do software NDSR (Nutrition Data System for Research®) versão grad pack 2017 (NCC Food and Nutrient Database, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA).

4.6 EXAME LABORATORIAL

Todos os pacientes foram encaminhados para a coleta de sangue para a realização de exames bioquímicos. O sangue coletado e os exames foram realizados por

profissional treinado do Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC, seguindo os protocolos já estabelecidos pelo serviço: pacientes em jejum de 12 horas.

Posteriormente, o sangue coletado foi processado para separação de soro e plasma sanguíneo para dosagem e avaliação dos exames bioquímicos através do método ELISA, utilizando os respectivos kits específicos para cada biomarcador, pelo Laboratório de Nutrição Experimental do Departamento de Nutrição da UFSC.

4.6.1 DOSAGEM BIOMARCADOR INFLAMATÓRIO PCR-us

Para avaliar os efeitos da estratégia nutricional DAM em marcadores inflamatórios dos pacientes com epilepsia farmacorresistente, foi analisado o biomarcador de perfil metabólico concentração sérica da Proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) (mensurada no soro pelo método turbidimétrico no equipamento Dimension RXL® (Siemens Healthcare S.A., Newark, EUA).

As concentrações séricas do biomarcador inflamatório Proteína C Reativa ultrasensível (PCR-us) foram coletadas nos momentos pré-dieta, com 12 e 24 semanas. Os valores foram expressos em mg/L.

4.7 DETERMINAÇÃO DO NÚMERO DE CRISES

A determinação do número de crises ocorreu por meio de registro dos pacientes em agenda específica para essa finalidade. Os dados foram informados pelo próprio paciente ou responsável e repassadas pelo profissional ao questionário de cada consulta. Avaliar o número de crises epiléticas é importante para determinar a efetividade da dietoterapia. Com o intuito de determinar a efetividade do tratamento dietoterápico, foi contabilizada a quantidade de crises epiléticas por mês e avaliado se houve controle de crises (redução maior ou igual a 50% de crises entre o momento pré-dieta e após 12 e 24 semanas).

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados através de uma tabela no Excel e analisados no software R Studio for Windows. Todos os gráficos foram elaborados através do programa GraphPadPrism. Para significância estatística foi considerado um valor de $p < 0,05$.

A distribuição dos dados foi realizada pelo teste Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas normais foram apresentadas como média \pm desvio padrão e as não normais como mediana e [intervalo interquartil]. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência.

Para as análises de correlação foi utilizado o coeficiente de Person ou Spearman, conforme a distribuição da amostra, sendo os resultados expressos em r . Foi estabelecido como correlação linear forte $0,70 < r < 0,90$.

Nesta pesquisa, foi considerado como intervenção principal o consumo da dieta Atkins Modificada (DAM). Os desfechos estudados foram as alterações nas concentrações séricas relacionadas ao perfil inflamatório, e no perfil de crises epiléticas associados ao perfil de consumo de lipídios.

5 RESULTADOS

5.1 PERFIL DEMOGRÁFICO

Foram incluídos 14 pacientes diagnosticados com epilepsia FR. Destes, 4 pacientes eram do sexo feminino (28,57%) e 10 (71,43%) do sexo masculino. Sendo pacientes FR, todos eram polimedicados com FAEs, tais como: Carbamazepina; Levetiracetam; Clobazam; Ácido Valpróico; Lamotrigina; Oxcarbazepina; Lacosamida; Fenobarbital e Fenitoína. A média de escolaridade foi de 10,54±3,91 anos. Os dados demográficos dos pacientes que seguiram o protocolo DAM encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 – Características sócio-demográficas e fármacos antiepiléticos (FAEs) dos pacientes incluídos no estudo (n=14), Florianópolis. 2017-2019.

| <i>Características gerais</i> | Frequência ou Média ± Desvio Padrão |
|-------------------------------|--|
| Idade (anos) | 32±8,96 |
| Sexo | F 4 (28,57%) M 10 (71,42%) |
| Escolaridade (anos) | 10,54±3,91 |
| FAEs utilizados | CBZ, LEV, CLB, VPA, LTG, CLO, OXCBZ, LCM, PB e PHT |

F: feminino; M: masculino; CBZ: Carbamazepina; LEV: Levetiracetam; CLB: Clobazam; VPA: Ácido Valpróico; LTG: Lamotrigina; OXCBZ: Oxcarbazepina; LCM: Lacosamida; PB: Fenobarbital; PHT: Fenitoína;

5.2 Efeito da DAM sobre o perfil inflamatório (PCR-us)

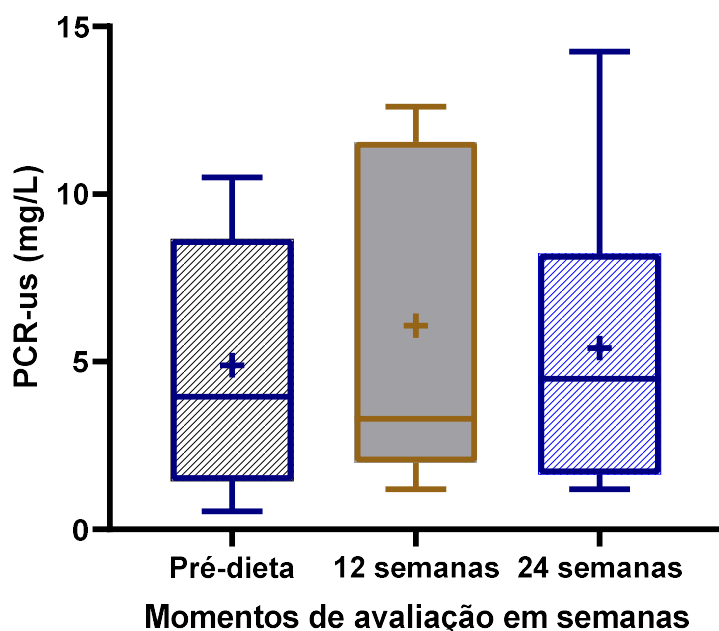
Os efeitos da DAM não mostram alterações significativas no perfil inflamatório ao longo do período de intervenção dietoterápica. Não houve redução significativa no PCR-us ($p=0.675$) entre 12 e 24 semanas. Entretanto, o mesmo deve ser estudado e monitorado em maior tempo. Na tabela 3 apresentam-se os resultados citados:

Tabela 2 - Proteína C Reativa Ultrassensível (PCR-us) dos pacientes sob dieta cetogênica, segundo tempo de intervenção. Florianópolis, 2017-2019.

| | Pré-Dieta | | 12 Semanas | | 24 Semanas | |
|---------------|-----------|------------------|------------|-----------------|------------|------------------|
| | N | Mediana [IQR] | N | Mediana [IQR] | N | Mediana [IQR] |
| PCR-us (mg/L) | 9 | 4,23 [1,60-8,70] | 5 | 3,30[2,80-0,50] | 6 | 4,50 [2,20-6,05] |

PCR-us = Proteína C Reativa Ultrassensível; Dados laboratoriais descritos em mediana e intervalo interquartil (IQR);N = Número de pacientes.

Figura 1 – Mudanças no perfil inflamatório, segundo tempo de intervenção. Florianópolis, 2017-2019.

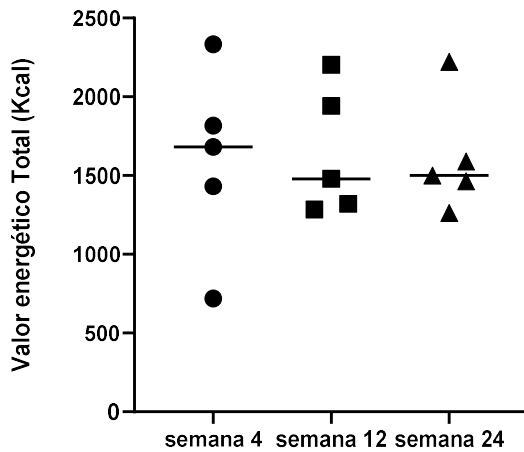


Representação Box-Plot para mudanças no perfil inflamatório, segundo tempo de intervenção, Florianópolis, 2017-2019.

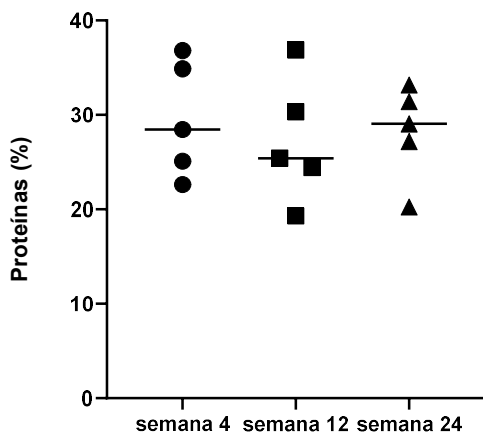
5.3 Avaliação do consumo alimentar

Através dos gráficos abaixo foi possível avaliar os dados de consumo alimentar de cinco pacientes (figura 3). Nas semanas 12 e 24, quatro pacientes (80%) tiveram menos que 10% de calorias do valor energético total advindas de carboidratos (< 20 gramas), e três pacientes (60%) com consumo de ácidos graxos totais acima de 60% do valor energético total, sendo estes, parâmetros estabelecidos para a DAM. Conforme esperado, observou-se aumento no consumo de ácidos graxos totais, em detrimento da redução no consumo de carboidratos e proteínas.

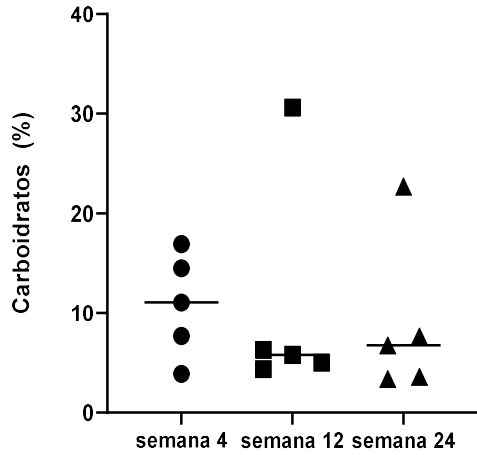
Figura 2 – Indicadores de consumo alimentar, segundo tempo de intervenção do VET, CHO, PTN e AGT. Florianópolis, 2017-2019.



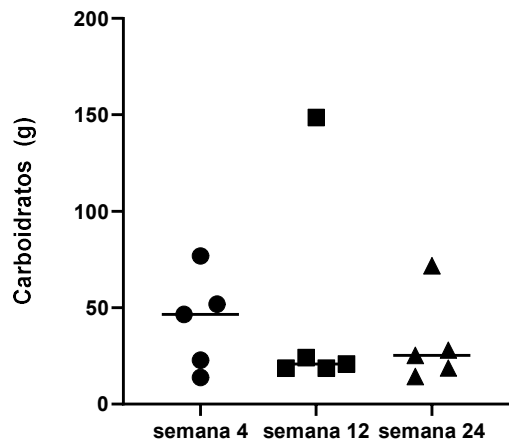
Valor energético total, em quilocalorias. Semana 4 (1.597±591) (p=0,8983) | Semana 12 (1.646±407,20) (p=0,2794) | Semana 24 (1.608±363,50) (p=0,1756). Valores apresentados de média±DP e p-value. Gráficos de consumo alimentar dos participantes em tratamento dietoterápico (n=5). A linha horizontal representa a mediana.



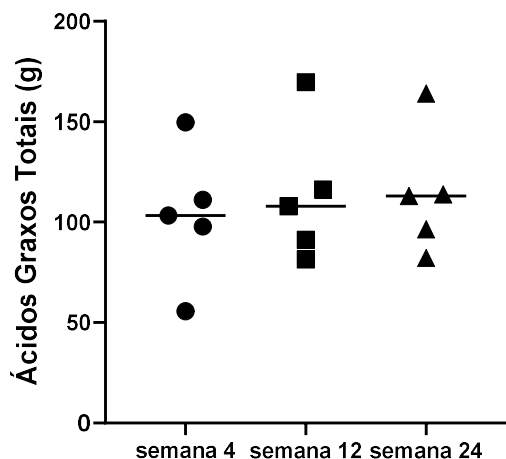
Consumo de proteínas diárias, em porcentagem. Semana 4 ($29,59 \pm 6,13$) ($p=0,5674$) | Semana 12 ($27,28 \pm 6,66$) ($p=0,8894$) | Semana 24 ($28,21 \pm 5,0000$) ($p=0,5541$). Valores apresentados de média \pm DP e p-value. Gráficos de consumo alimentar dos participantes em tratamento dietoterápico ($n=5$). A linha horizontal representa a mediana.



Consumo de carboidratos diários, em porcentagem. Semana 4 ($10,81 \pm 5,20$) ($p=0,9213$) | Semana 12 ($10,42 \pm 11,31$) ($p=0,0010$)* | Semana 24 ($8,82 \pm 7,99$) ($p=0,0291$)*. Valores apresentados de média \pm DP e p-value. Gráficos de consumo alimentar dos participantes em tratamento dietoterápico ($n=5$). A linha horizontal representa a mediana.



Consumo de carboidratos diários, em gramas. Semana 4 ($43,26 \pm 20,80$) ($p=0,9213$) | Semana 12 ($41,68 \pm 45,24$) ($p=0,0010$)* | Semana 24 ($35,27 \pm 31,97$) ($p=0,0291$). Valores apresentados de média \pm DP e p-value. Gráficos de consumo alimentar dos participantes em tratamento dietoterápico ($n=5$). A linha horizontal representa a mediana.

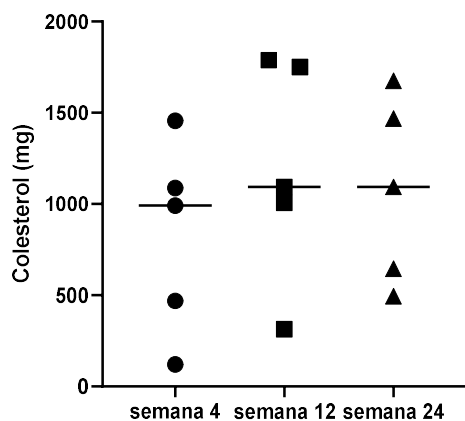


Consumo de Ácidos Graxos Totais diários, em gramas. Semana 4 ($103,50 \pm 33,64$) ($p=0,7870$) | Semana 12 ($113,30 \pm 34,35$) ($p=0,3394$) | Semana 24 ($113,90 \pm 30,89$) ($p=0,3965$). Valores apresentados de média \pm DP e p-value. Gráficos de consumo alimentar dos participantes em tratamento dietoterápico ($n=5$). A linha horizontal representa a mediana.

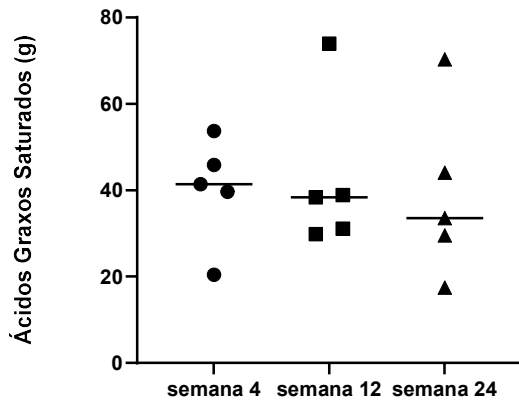
5.3.1 Avaliação do consumo alimentar de Lipídeos

Os gráficos abaixo demonstram que o maior consumo de lipídeos, foi consumido através dos ácidos graxos monoinsaturados (23,34%) do valor energético total, seguido dos ácidos graxos saturados (22,27%), ácidos graxos poli-insaturados (9,10%), colesterol (5,28%) e gordura trans (1,16%).

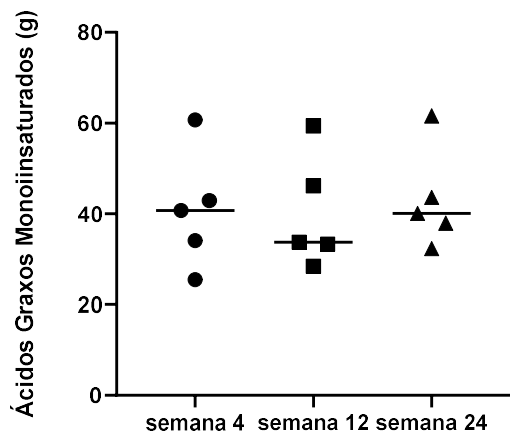
Figura 3 - Consumo alimentar de lipídeos, segundo tempo de intervenção (Colesterol, Ácidos Graxos Saturados, Ácidos Graxos Monoinsaturados, Ácidos Graxos Poliinsaturados e Gordura Trans. Florianópolis, 2017-2019



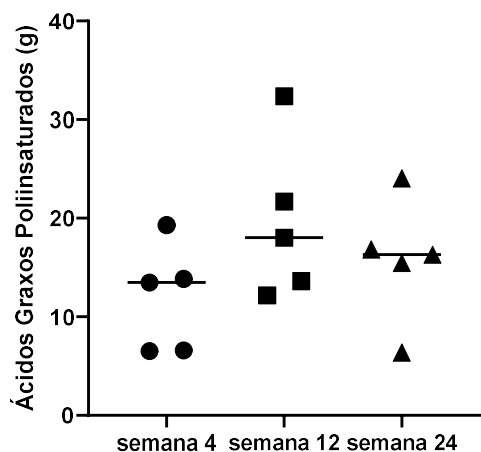
Consumo de Colesterol diário, em miligramas. Semana 4 ($824,80 \pm 529,00$) ($p=0,8227$) | Semana 12 ($1.190,00 \pm 609,20$) ($p=0,4498$) | Semana 24 ($1.075,00 \pm 509,80$) ($p=0,6176$). Valores apresentados de média±DP e p-value. Gráficos de consumo alimentar dos participantes em tratamento dietoterápico (n=5). A linha horizontal representa a mediana.



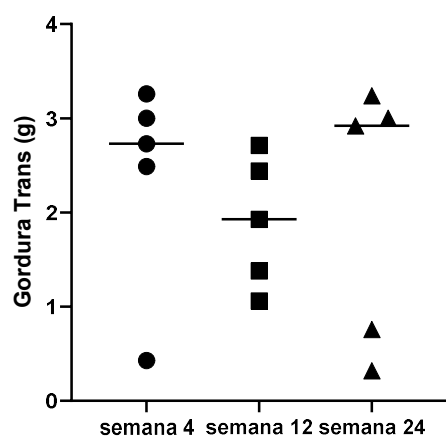
Consumo de Ácidos Graxos Saturados diários, em gramas. Semana 4 ($40,21 \pm 12,31$) ($p=0,5241$) | Semana 12 ($42,43 \pm 18,07$) ($p=0,0259$)* | Semana 24 ($38,98 \pm 19,92$) ($p=0,6591$). Valores apresentados de média±DP e p-value. Gráficos de consumo alimentar dos participantes em tratamento dietoterápico (n=5). A linha horizontal representa a mediana.



Consumo de Ácidos Graxos Monoinsaturados diários, em gramas. Semana 4 ($40,79 \pm 13,05$) ($p=0,8006$) | Semana 12 ($40,21 \pm 12,57$) ($p=0,3418$) | Semana 24 ($43,12 \pm 11,11$) ($p=0,2976$). Valores apresentados de média±DP e p-value. Gráficos de consumo alimentar dos participantes em tratamento dietoterápico (n=5). A linha horizontal representa a mediana.



Consumo de Ácidos Graxos Poliinsaturados diários, em gramas. Semana 4 ($11,96 \pm 5,44$) ($p=0,3508$) | Semana 12 ($19,59 \pm 8,07$) ($p=0,4432$) | Semana 24 ($15,81 \pm 6,286$) ($p=0,5388$). Valores apresentados de média \pm DP e p-value. Gráficos de consumo alimentar dos participantes em tratamento dietoterápico ($n=5$). A linha horizontal representa a mediana.



Consumo de gordura trans, em gramas. Semana 4 ($2,382 \pm 1,129$) ($p=0,0646$) | Semana 12 ($1,904 \pm 0,6936$) ($p=0,7407$) | Semana 24 ($2,048 \pm 1,390$) ($p=0,0756$). Valores apresentados de média \pm DP e p-value. Gráficos de consumo alimentar dos participantes em tratamento dietoterápico ($n=5$). A linha horizontal representa a mediana.

Tabela 3 – Indicadores de consumo alimentar de lipídeos, segundo tempo de intervenção, de Ácidos Graxos Mono Insaturados, Ácidos Graxos Poli-insaturados, Ácidos Graxos Saturados, Ácidos Graxos Totais, Colesterol e Gordura Trans. Florianópolis/SC – 2017/2019.

| Variáveis | Grupos | | | |
|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|
| | Pré-dieta | Semana 12 | Semana 24 | p-valor |

| | | | | |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|---------------|
| Ácidos Graxos Totais (g) | 103,50±33,64 | 113,30±34,35 | 113,90±30,89 | 0,4073 |
| Ácidos Graxos Mono Insaturados (g) | 40,79±13,05 | 40,21±12,57 | 43,12±11,11 | 0,3338 |
| Ácidos Graxos Poli-insaturados (g) | 11,96±5,44 | 19,59±8,07 | 15,81±6,29 | 0,3338 |
| Ácidos Graxos Saturados (g) | 40,21±12,31 | 38,36 (30,49-56,41) | 38,98±19,92 | 0,8901 |
| Colesterol (mg) | 824,8±529,0 | 1.190±609,2 | 1.075±509,8 | 0,2482 |
| Gordura Trans (g) | 2,38±1,13 | 1,90±0,69 | 2,05±1,39 | 0,5110 |

p-value em relação ao pré-dieta e semana 24. N = 5 pacientes.

Na tabela 3 estão dispostos os dados indicadores de consumo alimentar de lipídios dos pacientes expostos a DAM. A maior média de consumo de ácidos graxos mono insaturados foi de 43,12±11,11, na semana 24 de tratamento. Assim como a média de ácidos graxos poli-insaturados (15,81±6,29). A média do consumo de ácidos graxos saturados foi de 40,21±12,31, no momento pré-dieta, apresentando declínio no consumo ao longo da intervenção.

Dos cinco pacientes avaliados, cerca de 5,28% do consumo do valor energético total foram de colesterol e 1,16% de gordura trans. Não houve diferença significativa de consumo de lipídios entre as semanas.

5.4 Efeito da DAM sobre o número de crises

Ainda que a mediana de crises focais parciais disceptivas era de 10,00 (1,00-30,00) no período pré-dieta e reduziu para 3,30 (2,00-11,56) crises em 12 semanas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos do protocolo de acordo com o teste de Wilcoxon para as crises focais disceptivas (p=0,6688). Uma redução significativa de crises tônico-clônica generalizadas (CTCG) foi observada entre 12 e 24 semanas de tratamento com a DAM (p=0,0417). A mediana de CTCG era de 3,30 (2,00-11,56) crises/mês no período de 12 semanas e reduziu para 0,00 (0,00-1,00)

crises/mês em 24 semanas. Os resultados e características da frequência de crises epiléticas registradas pelos pacientes durante o protocolo DAM estão dispostos na tabela 4.

Tabela 4 – Frequência e redução de crises dos participantes durante intervenção DAM, Florianópolis, 2017-2019.

| Período de intervenção | CPC (m±DP ou mediana [IQR]) | CTCG (m±DP ou mediana [IQR]) |
|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Pré-dieta (n=14) | 10,00 (1,00-30,00) | 0,00 (0,00-10,00) |
| Semana 12 (n=7) | 3,30 (2,00-11,56) | 3,30 (2,00-11,56) |
| Semana 24 (n=7) | 5,41±4,68 | 0,00 (0,00-1,00)* |

CPC = crises focal parciaisdisperceptivas; CTCG = crises generalizadas;m = média; DP = desvio padrão; IQR = intervalo interquartil. *Diferença significativa em relação à semana 12 (p<0,05).

5.5 Relação entre o perfil inflamatório (PCR-us) e o perfil de consumo de Lipídeos

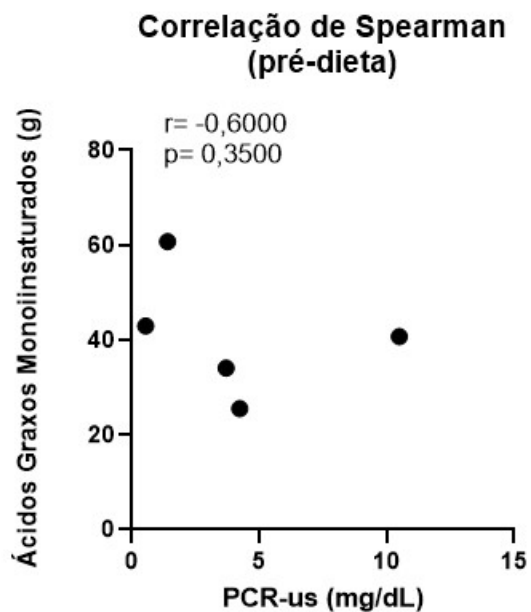
5.5.1 PCR x Ácidos Graxos Saturados

A distribuição das amostras das variáveis PCR-us e Ácidos Graxos Saturados no momento pré-dieta são não-paramétricas segundo o Teste de Shapiro-Wilk. O coeficiente de correlação de Spearman mostrou uma correlação linear desprezível e negativa entre as variáveis dependentes ($r=-0,2000$ $p = 0,7833$). Não houve outras correlações significativas entre as variáveis nas semanas 12 e 24.

5.5.2 PCR x Ácidos Graxos Poliinsaturados

A distribuição das amostras das variáveis PCR-us e Ácidos Graxos Poliinsaturados na semana 12 é paramétrica, segundo Teste de Shapiro-Wilk. Na semana 12, o coeficiente de correlação de Person mostrou uma correlação linear desprezível entre as variáveis dependentes ($r=0,1000$ e $p = 0,9500$). No momento pré-dieta e na semana 24 não houve outras correlações entre as variáveis.

5.5.3 PCR x Ácidos Graxos Monoinsaturados

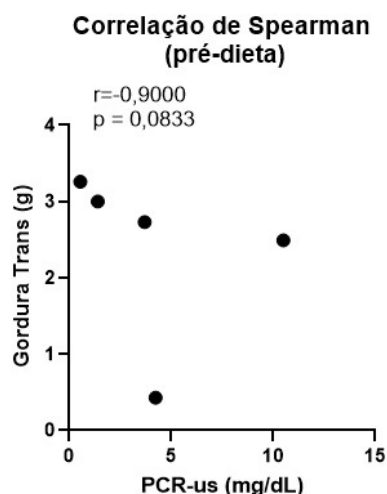


A distribuição das amostras das variáveis PCR-us e Ácidos Graxos Monoinsaturados no momento pré-dieta são não-paramétricas segundo o Teste de Shapiro-Wilk. O coeficiente de correlação de Spearman mostrou uma correlação linear moderada e negativa entre as variáveis dependentes ($r = -0,6000$ $p = 0,3500$). Não houve outras correlações significativas entre as variáveis nas semanas 12 e 24.

5.5.4 PCR x Colesterol

Não houve correlações significativas entre as variáveis nos momentos pré-dieta, semana 12 e semana 24.

5.5.5 PCR x Gordura Trans



A distribuição das amostras das variáveis PCR-us e Gordura Trans no momento pré-dieta são não-paramétricas segundo o Teste de Shapiro-Wilk. O coeficiente de correlação de Spearman mostrou uma correlação linear forte e negativa entre as variáveis dependentes ($r = -0,9000$ $p = 0,0833$). Não houve outras correlações significativas entre as variáveis nas semanas 12 e 24.

Tabela 5 – Correlação de Person e de Spearman entre variáveis de ácidos graxos saturados, poliinsaturados, monoinsaturados, colesterol, gordura trans e PCR no momento pré-dieta

| <i>Correlações Pré-Dieta</i> | |
|---|-----------------------------------|
| | PCR-us |
| | <i>Coefficiente de Correlação</i> |
| Ácidos Graxos Totais (g) | -0,2000 |
| Ácidos Graxos Mono Insaturados (g) | -0,6000 |
| Ácidos Graxos Poli-insaturados (g) | 0,1000 |
| Ácidos Graxos Saturados (g) | -0,2000 |
| Colesterol (mg) | 0,000 |
| Gordura Trans (g) | -0,9000 |

Correlações 12 semanas

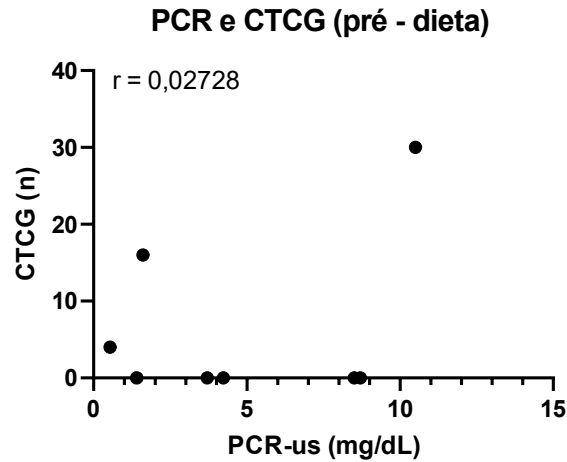
| | PCR-us |
|---|---------------|
| Ácidos Graxos Totais (g) | -0,4944 |
| Ácidos Graxos Mono Insaturados (g) | -0,2170 |
| Ácidos Graxos Poli-insaturados (g) | -0,4198 |
| Ácidos Graxos Saturados (g) | -0,4000 |
| Colesterol (mg) | -0,3968 |
| Gordura Trans (g) | - 0,1969 |

Correlações 24 semanas

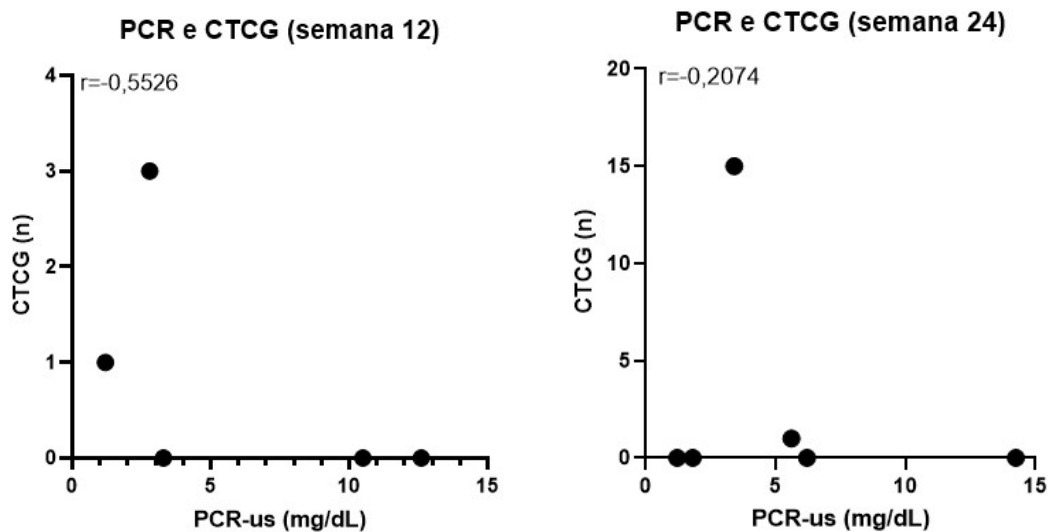
| | PCR-us |
|---|---------------|
| Ácidos Graxos Totais (g) | -0,2667 |
| Ácidos Graxos Mono Insaturados (g) | 0,3431 |
| Ácidos Graxos Poli-insaturados (g) | -0,1131 |
| Ácidos Graxos Saturados (g) | -0,3491 |
| Colesterol (mg) | -0,2684 |
| Gordura Trans (g) | -0,5379 |

A correlação é linear forte $0,70 < r < 0,90$.

5.6 Relação entre o perfil inflamatório (PCR-us) e o número de crises CTCG

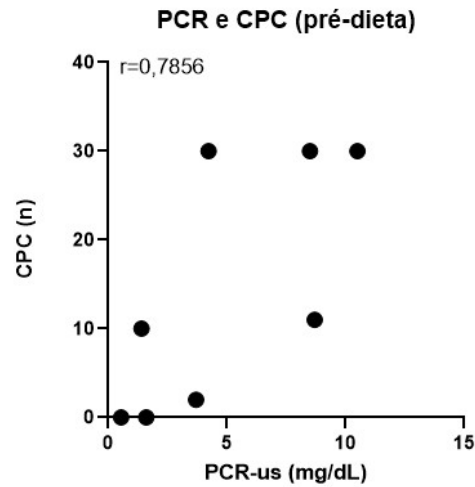


A distribuição das amostras das variáveis PCR-us e CTCG no momento pré-dieta são não-paramétricas segundo o Teste de Shapiro-Wilk. O coeficiente de correlação de Spearman mostrou uma correlação linear desprezível entre as variáveis dependentes ($r=0,02728$ e $p = 0,9762$).

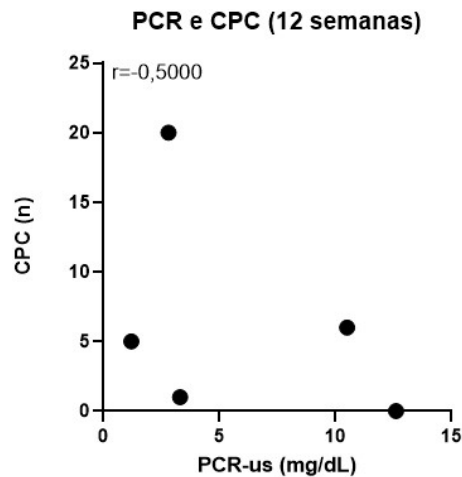


A distribuição das amostras das variáveis PCR-us e CTCG nas semanas 12 e 24 são paramétricas segundo Teste de Shapiro-Wilk. Na semana 12, o coeficiente de correlação de Person mostrou uma correlação linear moderada e negativa entre as variáveis dependentes ($r=-0,5526$ e $p= 0,3341$). Na semana 24 os resultados encontrados foram uma correlação linear desprezível e negativa entre as variáveis ($r=-0,2074$ e $p=0,6933$).

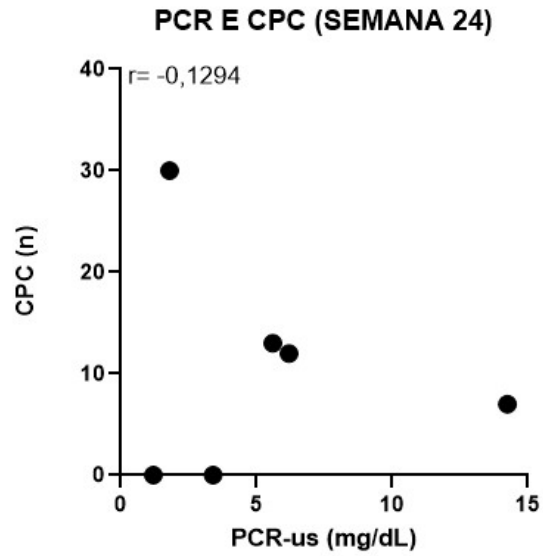
5.7 Relação entre o perfil inflamatório (PCR-us) e o número de crises parciais (CPC)



A distribuição das amostras das variáveis PCR-us e CPC no momento pré-dieta são não-paramétricas segundo o Teste de Shapiro-Wilk. O coeficiente de correlação de Spearman mostrou uma correlação linear forte e positiva entre as variáveis dependentes ($r=0,7856$ e $p = 0,0298$).



A distribuição das amostras das variáveis PCR-us e CPC na semana 12 são não-paramétricas segundo o Teste de Shapiro-Wilk. O coeficiente de correlação de Spearman mostrou uma correlação linear forte e positiva entre as variáveis dependentes ($r=-0,5000$ e $p = 0,4500$).



A distribuição das amostras das variáveis PCR-us e CPC na semana 24 são paramétricas segundo o Teste de Shapiro-Wilk. O coeficiente de correlação de Person mostrou uma correlação linear desprezível e negativa entre as variáveis dependentes ($r = -0,1294$ e $p = 0,8071$).

6 DISCUSSÃO

O impacto da epilepsia na qualidade de vida de uma pessoa pode ser significativo por causa de profundas adversidades sociais, físicas e consequências psicológicas da epilepsia e seus tratamentos (SAADI; PATENAUDE; MATEEN, 2016). Pesquisas relacionadas ao tema evidenciam a importância do cuidado nutricional adequado após o diagnóstico.

O presente estudo de coorte retrospectivo teve como objetivo avaliar o efeito da DAM sobre o perfil inflamatório e estabelecer a correlação entre o biomarcador PCR-us, número de crises e o perfil de consumo de lipídios em pacientes com EFR. Como resultados principais, obteve-se uma correlação linear forte e positiva entre PCR-us e número de crises parciais disceptivas (CPC) e diminuição do número de crises tônico-clônica generalizadas entre 12 e 24 semanas. Esses resultados corroboram com achados na literatura.

A inflamação exibe um efeito regulador na fisiopatologia da epilepsia de diferentes tipos (HAGHIKIA et al, 2008). Observações crescentes sugerem fortemente que a ativação anormal de processos inflamatórios críticos contribui para a epileptogênese, um processo gradual pelo qual um cérebro neurotípico se transforma no cérebro epilético (MUKHTAR, 2020). Segundo Gabay (1999), o PCR-us é um dos biomarcadores mais comuns de inflamação, e amplamente utilizado para investigar o grau de inflamação. Níveis aumentados de PCR durante a resposta de fase aguda podem estar associados a resultados de curto e longo prazo, como epilepsia pós-AVC, refletindo a potencial associação entre os níveis de PCR e epilepsia (DI NAPOLI et al, 2018). Na presente amostra, os efeitos da DAM não mostram alterações significativas no perfil inflamatório ao longo do período de intervenção dietoterápica. Não houve redução significativa no PCR-us ($p = 0.675$) entre 12 e 24 semanas. Poucos estudos publicados sobre este assunto sugerem tanto crônica quanto aguda elevação da PCR-us em pacientes com epilepsia farmacorresistentes. Em estudo prospectivo, Faria et al. (2020) avaliou os níveis séricos de PCR-us de 58 pacientes farmacorresistentes internados em unidade de monitoramento de epilepsia. Destes, apenas 2 pacientes (4,3%) apresentaram aumento significativo (acima de 50%) na PCR-us. O estudo de Mohorko et al. (2010) parece contrapor esses resultados. Em uma intervenção não controlada com 35 adultos, foi observado que bioquimicamente, houve uma queda significativa no PCR ($p = 0,007$) nas primeiras 2 semanas; em seguida, todos os

parâmetros listados retornaram à linha de base. Um efeito significativo de tempo e sexo ($p < 0,05$ para ambos) foi encontrado para os níveis de PCR. Um aumento significativo nos níveis de PCR em todos os participantes e mulheres ($p < 0,01$ para ambos) estava presente somente após uma semana de intervenção, quando comparado com o basal. Essa diferença estatística pode estar associada às mulheres apresentarem maiores níveis de adiposidade do que os homens e por isso terem maiores níveis de PCR, ou porque elas tiveram crises próximo ao início da intervenção dietoterápica, visto que em ambos os estudos o parâmetro bioquímico apresentou comportamento semelhante, após aumento transitório dos níveis de PCR, o nível desse marcador de inflamação sistêmica, retornou a valores próximos à linha de base. A diminuição da PCR após o período de adaptação aponta para melhora do estado inflamatório após a intervenção. Perticone et al. (2019) demonstram uma maior redução da inflamação ($p < 0,0001$) no início e após 12 meses de tratamento dietético em pacientes submetidos a uma dieta cetogênica de baixa caloria (VLCD). Em uma revisão sistemática e metanálise realizada por Zhong et al. (2019), com 1.918 indivíduos de 16 estudos caso-controle, comparando níveis de PCR-us no sangue periférico em pacientes com EFR e controles saudáveis, encontrou-se indicação de associação significativa entre inflamação e epilepsia. Os resultados combinados indicaram que os pacientes epiléticos aumentaram significativamente os níveis de PCR no sangue periférico em comparação com controles saudáveis (SMD = 0,43; IC 95%: 0,19–0,67). Embora heterogeneidade significativa entre os estudos da metanálise realizada, os níveis elevados de PCR-us em pacientes com epilepsia indicam uma associação significativa entre inflamação e epilepsia, as crises epiléticas podem estar associadas à resposta inflamatória.

Em 2015, Ishikawa et al. encontraram níveis de PCR-us significativamente maiores no grupo de pacientes com crises motoras generalizadas diárias ($0,149 \pm 0,161$ mg/dL) do que no grupo com crises intermitentes, sugerindo que as crises resultam em níveis elevados de IL-6, levando ao aumento da PCR. Em estudo experimental feito com ratos Wistar, ratos controle apresentaram níveis séricos de PCR variando de $6,8 \pm 1,5$ a $10,3 \pm 3,3$ ng/ml. E, após a indução de estado epilético, a concentração de PCR aumentou. Os animais que apresentaram convulsões espontâneas (90 dias após estado epilético) apresentaram alta concentração de PCR, quando comparados aos níveis de controle (GOUVEIA et al., 2015).

Neste estudo, a DAM não alterou significativamente as concentrações séricas de PCR-us, mostrando que mesmo com aumento do teor total de gordura ao longo dos

meses, os ácidos graxos da dieta presente no protocolo podem não provocar alterações significativas no perfil inflamatório. A avaliação do consumo alimentar mostrou algumas mudanças em relação ao consumo de macronutrientes e ácidos graxos durante o período de intervenção e mostrou que cerca de 23,34% do valor energético total consumido, foi advindo de ácidos graxos monoinsaturados, seguido dos ácidos graxos saturados (22,27%), ácidos graxos poli-insaturados (9,10%), colesterol (5,28%) e gordura trans (1,16%). Os participantes não apresentaram diferença significativa em relação ao consumo energético, porém houve aumento do consumo dos ácidos graxos, redução do consumo de carboidratos e de proteínas, conforme esperado. Este estudo também estabeleceu a correlação entre o perfil inflamatório e o perfil de consumo de lipídios em pacientes com EFR. Na amostra de pacientes estudados observou-se, no momento pré-dieta, correlação linear moderada e negativa entre ácidos graxos monoinsaturados e o biomarcador PCR-us ($r=-0,6000$; $p = 0,3500$) e correlação linear forte e negativa entre gordura trans e o biomarcador PCR-us ($r= -0,9000$; $p= 0,0833$). Não foram encontradas correlações mais fortes entre os outros tipos de ácidos graxos. A dieta cetogênica é uma das terapias mais eficazes para epilepsia intratável. Tendo os diferentes ácidos graxos funções distintas e efeitos que influenciam a saúde, o bem-estar e o risco de doenças, este estudo avaliou o consumo para analisar correlação entre as variáveis observadas. Em 2015, Calder cita que há algumas evidências que ácidos graxos saturados aumentam a inflamação e riscos cardiovasculares, enquanto os ácidos graxos monoinsaturados e poliinsaturados parecem estar menos associados a riscos cardiovasculares, sendo o ômega-3 sugestivos para prevenção e tratamento de várias doenças metabólicas e inflamatórias. Neste mesmo estudo, as gorduras trans que foram exploradas têm um perfil ruim, aumentam o colesterol LDL e diminuem o colesterol HDL, aumentando o risco de doenças cardiovasculares e promovendo inflamação susceptível de desempenhar um papel em doenças metabólicas. Calder também sugere recomendações nutricionais de eliminação da ingestão de ácidos graxos trans produzidos industrialmente, limitação da ingestão dos ácidos graxos saturados e consumo de ácidos graxos monoinsaturados e poliinsaturados. Estudos experimentais demonstraram efeitos anticonvulsivantes de PUFA. No entanto, as propriedades anticonvulsivantes do PUFA em ensaios clínicos são conflitantes (PORTA, 2009). Lauritzen et al. (2000), sugerem um potencial valor terapêutico dos ácidos graxos poliinsaturados para patologias cerebrais, mostrando que o ácido graxo poliinsaturado previne a morte neuronal em um modelo animal de isquemia global transitória.

Neste estudo, em 12 semanas de tratamento dietoterápico, 55% (5/9) dos pacientes obtiveram redução na frequência de crises focais parciais dispercetivas igual ou superior a 50% e 22% (2/9) dos pacientes se tornaram livres de crises em 24 semanas. Entretanto, essa redução de crises não se mostrou estatisticamente significativa ($p=0,6688$). Rezaei et al. (2019) revelaram em meta-análise com 70 estudos uma tendência não significativa para uma maior eficácia da DAM no em 12 semanas e em 24 semanas ($p > 0,05$). A porcentagem de pacientes respondentes que atingiram $\geq 50\%$ de redução das convulsões foi de 55, 47% , 42 e 29% em 1, 3 e 6 meses respectivamente. O presente estudo também avaliou a correlação entre o biomarcador inflamatório PCR-us em pacientes adultos com EFR e em tratamento dietoterápico DAM com o número de crises. Para crises CTCG este resultado não foi encontrado na amostra de pacientes estudados, com correlações lineares desprezíveis entre as variáveis dependentes no momento pré-dieta ($r=0,02728$) e nas semanas 12 e 24 ($r=-0,5526$ e $r=-0,2074$) respectivamente. Entretanto, para crises CPC, no momento pré-dieta as variáveis dependentes apresentaram correlação linear forte e positiva ($r=0,7856$). Uma redução significativa de crises tônico-clônica generalizadas (CTCG) foi observada entre 12 e 24 semanas de tratamento com a DAM ($p=0,0417$). Estes resultados corroboram com os dados encontrados em estudos anteriores. Em ensaio clínico randomizado com 214 pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, 58 pacientes foram aleatoriamente designados para receber a dieta DAM e em 24 semanas após a intervenção, a proporção de pacientes com redução de convulsões superior a 50% foi de 51,9% (27/52) com frequência média diária de crises 4 (0,5-10) (SONDHI, 2020). Em 2018, Jagadish et. al observaram 61% e 54% de pacientes com redução de crises superior a 50% em 3 e 6 meses, respectivamente. Uma meta-análise realizada por Herdeson et al. (2006), com uma amostra de 1.084 pacientes com EFR que seguiram protocolos de dieta cetogênica, mostrou que a DC se mostrou eficaz para a redução do número de crises na epilepsia refratária. Em ensaio clínico com 45 crianças, 45,5% das crianças tratadas com DAM tiveram mais de 50% de resposta às terapias e foram consideradas respondedoras a dieta (POORSHIRI ET AL., 2019). Cervenka et al., (2016) observou aumento ou estabilização no período de 24 semanas, sem elucidar o porquê do fato, divergindo dos achados em nosso trabalho. Ensaios controlados randomizados discutidos em revisão mostram resultados promissores para o uso de dieta cetogênica, mas encontram limitações semelhantes com este estudo como o número

limitado de estudos, pequenos tamanhos de amostra que resultam em uma baixa qualidade geral de evidência (MARTIN; JACKSON; LEVY; COOPER, 2016).

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Sendo uma intervenção realizada a nível ambulatorial, como limitações no presente estudo retrospectivo, destaca-se o viés de coleta e de transcrição dos dados dos prontuários dos pacientes. Apesar de ter sido feito em um ambulatório de dieta cetogênica referência para o tratamento de pacientes com EFR do Hospital Universitário UFSC (HU/UFSC), o pequeno tamanho amostral também é fator limitante. A ausência de dados completos de alguns pacientes devido à falta em alguma das consultas atrapalha a compreensão adequada dos resultados de alguns pacientes. Ressalta-se que faltas às consultas podem ser interpretadas como baixa adesão e dificuldade de seguimento, considerando as questões de restrição e monotonia alimentar, efeitos colaterais e palatabilidade da dieta, falta de motivação, custo elevado para realizar o protocolo dietoterápico e distância do HU com deslocamentos distantes por longo tempo para acompanhamento clínico na DC.

Pode-se destacar como ponto forte que este estudo apresenta dados e resultados de correlação e perfil de consumo de lipídeos pouco presentes na literatura científica para pacientes EFR, e que buscou entender, a nível ambulatorial, os desfechos clínicos gerados pelo protocolo dietoterápico em pacientes com EFR, e que podem contribuir para construção de novas orientações nutricionais.

8 CONCLUSÃO

O presente estudo investigou os efeitos no biomarcador inflamatório PCR-us com protocolo DAM em um grupo de pacientes acompanhados no ambulatório de dieta cetogênica para pacientes com epilepsia farmacorresistente. No grupo investigado, o tratamento dietoterápico não apresentou mudanças significativas no biomarcador inflamatório PCR-us, mas mostrou correlação linear forte entre o biomarcador e o número de crises. Assim como, a melhora do número de crises através da DAM.

Ademais, não foram encontradas associações estatisticamente significativas. Entretanto, os dados encontrados e discutidos evidenciam a necessidade de coortes maiores e com dados de acompanhamento para ajudar a esclarecer a relevância clínica desses achados, melhorando o protocolo DAM e orientações nutricionais, com incentivo de alimentos ricos em fontes de ácidos graxos mono e poli-insaturados e redução do consumo de ácidos graxos saturados e gordura trans para pacientes com epilepsia farmacorresistente.

9 REFERÊNCIAS

- Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. **JPEN J Parenter Enteral Nutr.** 2015 Sep;39(1 Suppl):18S-32S. doi: 10.1177/0148607115595980. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26177664.
- CERVENKA, Mackenzie C.; TERAQ, Natalie N.; BOSARGE, Jennifer L.; HENRY, Bobbie J.; KLEES, Angela A.; MORRISON, Peter F.; KOSSOFF, Eric H..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, 14 fev. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03406.x>.
- Di Napoli M, Slevin M, Popa-Wagner A, Singh P, Lattanzi S, Divani AA. Proteína C reativa monomérica e hemorragia cerebral: da bancada à beira do leito. *Frente Immunol.* (2018) 9 :1921. 10.3389/fimmu.2018.01921
- Faria MT, Rego R, Rocha H, Sá F, Farinha R, Oliveira A, Barata P, Alves D, Pereira J, Rocha-Gonçalves F, Gonçalves H, Martins E. cTnI, BNP and CRP profiling after seizures in patients with drug-resistant epilepsy. **Seizure.** 2020 Aug;80:100-108. doi: 10.1016/j.seizure.2020.06.003. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32563168.
- Gabay C, Kushner I. Proteínas de fase aguda e outras respostas sistêmicas à inflamação. *N Engl J Med.* (1999) 340 :448-54. 10.1056/NEJM199902113400607
- GOUVEIA, Telma Luciana Furtado; SOUSA, Paula Viviane Vieira de; ALMEIDA, Sandro Soares de; NEJM, Mariana Bocca; BRITO, Joise Marques Vieira de; CYSNEIROS, Roberta Monterazzo; BRITO, Marlon Vilela de; SALU, Bruno Ramos; OLIVA, Maria Luiza Vilela; SCORZA, Fúlvio Alexandre. High serum levels of proinflammatory markers during epileptogenesis. Can omega-3 fatty acid administration reduce this process? **Epilepsy & Behavior**, [S.L.], v. 51, p. 300-305, out. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.07.021>.
- Haghikia A., Ladage K., Hinkerohe D., Vollmar P., Heupel K., Dermietzel R., et ai. (2008). Implicações das propriedades antiinflamatórias do fármaco anticonvulsivante levetiracetam em astrócitos. *J. Neurosci. Res.* 86 (8), 1781-1788. 10.1002/jnr.21639
- Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. **J Child Neurol.** 2006 Mar;21(3):193-8. doi: 10.2310/7010.2006.00044. PMID: 16901419.
- Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Kobayashi M. Increased interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent,

refractory generalized motor seizures. **Seizure**. 2015 Feb;25:136-40. doi: 10.1016/j.seizure.2014.10.007. Epub 2014 Oct 17. PMID: 25455727.

Jagdish S, Payne ET, Wong-Kisiel L, Nickels KC, Eckert S, Wirrell EC. The Ketogenic and Modified Atkins Diet Therapy for Children With Refractory Epilepsy of Genetic Etiology. **Pediatr Neurol**. 2019 May;94:32-37. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.12.012. Epub 2018 Dec 29. PMID: 30803845.

KALILANI, Linda; SUN, Xuezheng; PELGRIMS, Barbara; NOACK-RINK, Matthias; VILLANUEVA, Vicente. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. **Epilepsia**, [S.L.], v. 59, n. 12, p. 2179-2193, 13 nov. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.14596>.

KOSSOFF, Eric H.; RHO, Jong M.. Ketogenic diets: evidence for short- and long-term efficacy. **Neurotherapeutics**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 406-414, abr. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2009.01.005>.

Lauritzen I, Blondeau N, Heurteaux C, Widmann C, Romey G, Lazdunski M. Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. **EMBO J**. 2000 Apr 17;19(8):1784-93. doi: 10.1093/emboj/19.8.1784. PMID: 10775263; PMCID: PMC302016.

Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Dieta cetogênica e outros tratamentos dietéticos para epilepsia. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2016, Edição 2. Art. Nº: CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903.pub3. Acesso em 17 de outubro de 2022.

Mohorko N, Černelič-Bizjak M, Poklar-Vatovec T, Grom G, Kenig S, Petelin A, Jenko-Pražnikar Z. Weight loss, improved physical performance, cognitive function, eating behavior, and metabolic profile in a 12-week ketogenic diet in obese adults. **Nutr Res**. 2019 Feb;62:64-77. doi: 10.1016/j.nutres.2018.11.007. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30803508.

MUKHTAR, Iqra. Inflammatory and immune mechanisms underlying epileptogenesis and epilepsy: from pathogenesis to treatment target. **Seizure**, [S.L.], v. 82, p. 65-79, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.015>.

PAYNE, Natasha E.; CROSS, J. Helen; SANDER, Josemir W.; SISODIYA, Sanjay M.. The ketogenic and related diets in adolescents and adults-A review. **Epilepsia**, [S.L.], v. 52, n. 11, p. 1941-1948, 17 out. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03287.x>.

Perticone M, Maio R, Sciacqua A, Suraci E, Pinto A, Pujia R, Zito R, Gigliotti S, Sesti G, Perticone F. Ketogenic Diet-Induced Weight Loss is Associated with an Increase in Vitamin D Levels in Obese Adults. **Molecules**. 2019 Jul 9;24(13):2499. doi: 10.3390/molecules24132499. PMID: 31323907; PMCID: PMC6651455.

PORTA, Natacha; VALLÉE, Louis; BOUTRY, Elisabeth; FONTAINE, Monique; DESSEIN, Anne-Frédérique; JORIOT, Sylvie; CUISSET, Jean-Marie; CUVELLIER, Jean-Christophe; AUVIN, Stéphane. Comparison of seizure reduction and serum fatty acid levels after receiving the ketogenic and modified Atkins diet. **Seizure**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 359-364, jun. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2009.01.004>.

Poorshiri B, Barzegar M, Tahmasebi S, Shiva S, Raeisi S, Ebadi Z. The efficacy comparison of classic ketogenic diet and modified Atkins diet in children with refractory epilepsy: a clinical trial. **Acta Neurol Belg**. 2021 Apr;121(2):483-487. doi: 10.1007/s13760-019-01225-0. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31677042.

Rana, A., Musto, A.E. The role of inflammation in the development of epilepsy. **J Neuroinflammation** 15, 144 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1192-7>

Rezaei S, Abdurahman AA, Saghazadeh A, Badv RS, Mahmoudi M. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. **Nutr Neurosci**. 2019 May;22(5):317-334. doi: 10.1080/1028415X.2017.1387721. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29069983.

SAADI, Altaf; PATENAUDE, Bryan; MATEEN, Farrah J.. Quality of life in epilepsy—31 inventory (QOLIE-31) scores: a global comparison. **Epilepsy & Behavior**, [S.L.], v. 65, p. 13-17, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.032>.

Sondhi V, Agarwala A, Pandey RM, Chakrabarty B, Jauhari P, Lodha R, Toteja GS, Sharma S, Paul VK, Kossoff E, Gulati S. Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Pediatr**. 2020 Oct 1;174(10):944-951. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2282. PMID: 32761191; PMCID: PMC7400196.

SOURBRON, Jo; KLINKENBERG, Sylvia; VAN KUIJK, Sander M. J.; LAGAE, Lieven; LAMBRECHTS, Danielle; BRAAKMAN, Hilde M. H.; MAJOIE, Marian. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis.

Child'S Nervous System, [S.L.], v. 36, n. 6, p. 1099-1109, 16 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-020-04578-7>.

VEZZANI, Annamaria; FRIEDMAN, Alon; DINGLEDINE, Raymond J.. The role of inflammation in epileptogenesis. **Neuropharmacology**, [S.L.], v. 69, p. 16-24, jun. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.04.004>.

ZHONG, Rui; CHEN, Qingling; LI, Mengmeng; ZHANG, Xinyue; LIN, Weihong. Elevated Blood C-Reactive Protein Levels in Patients With Epilepsy: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers In Neurology**, [S.L.], v. 10, p. 1-10, 18 set. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.00974>.