

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

Rodrigo Santos Lima
Izabela Maria Celestino Gonçalves
Humberto Antônio Colonelli Coimbra

**DIETA CETOGÊNICA E EPILEPSIA: ALTERAÇÕES NO
ORGANISMO E INFLUÊNCIA NO CONTROLE DOS EVENTOS
EPILEPTICOS**

SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2024

AGRADECIMENTOS

Queremos expressar nossa profunda gratidão a todas as pessoas que tornaram possível a conclusão deste trabalho. De um modo todo especial agradecemos a Deus por nos conceder sabedoria, discernimento e perseverança durante todo o processo de pesquisa e redação. Agradecemos também às nossas famílias, cujo apoio inabalável e incentivo constante foram fundamentais em cada etapa deste projeto. Suas palavras de encorajamento e amor nos deram força nos momentos de desafio e nos inspiraram a alcançar nossos objetivos acadêmicos.

Gostaríamos também de estender nossos sinceros agradecimentos ao nosso coorientador, Luiz Canton, cuja orientação especializada e insights valiosos foram essenciais para a conclusão deste trabalho. Sua dedicação em nos guiar através das complexidades da pesquisa científica foi verdadeiramente inestimável e nos ajudou a alcançar um nível mais profundo de compreensão e análise.

Por fim, queremos expressar nossa gratidão à nossa estimada professora Larissa Pereira e a todo o corpo docente do UNIPTAN | Afya, cujo apoio contínuo e orientação acadêmica foram fundamentais. A paixão pelo ensino e seu compromisso com a excelência acadêmica nos inspiraram a buscar a excelência em nosso próprio trabalho.

Assim, agradecemos a todos e todas que de forma direta ou indiretamente contribuíram para este momento. Nosso trabalho não teria sido possível sem o apoio e colaboração de cada um de vocês.

Rodrigo Santos Lima
Izabela Maria Celestino Gonçalves
Humberto Antônio Colonelli Coimbra

**DIETA CETOGÊNICA E EPILEPSIA: ALTERAÇÕES NO
ORGANISMO E INFLUÊNCIA NO CONTROLE DOS EVENTOS
EPILEPTICOS**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina
do Centro Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientadora: Profa. Dra. Larissa Mirelle de Oliveira
Pereira

SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2024

Rodrigo Santos Lima
Izabela Maria Celestino Gonçalves
Humberto Antônio Colonelli Coimbra

**DIETA CETOGÊNICA E EPILEPSIA: ALTERAÇÕES NO
ORGANISMO E INFLUÊNCIA NO CONTROLE DOS EVENTOS
EPILEPTICOS**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina
do Centro Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientadora: Profa. Dra. Larissa Mirelle de Oliveira
Pereira

Colaborador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Canton Santos

São João del Rei, junho de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira - Doutora (UNIPTAN)

Luiz Eduardo Canton Santos – Doutor (LANEC-UFSJ)

Samyra Giarola Cecílio – Doutora (UNIPTAN)

RESUMO

A epilepsia é uma condição neurológica crônica que pode afetar toda e qualquer pessoa. Ela tem por característica o funcionamento anormal do tecido cerebral; e sua fisiopatologia está associada à hiperexcitabilidade síncrona em eventos repetidos e intervalados. Face as limitações das intervenções farmacológicas como viés de tratamento (alto custo, seletiva distribuição e efeitos adversos associados), a comunidade científica vem estudando hábitos de vida promissores como estratégia de cuidado preventivo e reativo. Dentre os instrumentos não-farmacológicos em evidência, ganha protagonismo a dieta cetogênica. Estudos apontam que uma alimentação que privilegia a ingestão de gorduras não-saturadas em detrimento de carboidratos e proteínas, está associada à prevenção da hiperexcitabilidade neuronal, à perda ponderal, à redução da inflamação difusa do organismo, à melhora no controle sérico da glicose e à modulação da microbiota intestinal. Estes gatilhos metabólicos favorecem a prevenção e o controle dos eventos epiléticos, alguns por vias já estabelecidas e outras ainda em investigação. O presente trabalho é construído na forma de uma revisão bibliográfica narrativa, tendo por objetivo identificar as alterações metabólicas desencadeadas pela dieta cetogênica, e analisar como essas se relacionam com o controle de eventos epiléticos. Os textos de pesquisa foram selecionados em língua portuguesa e inglesa a partir de plataformas e revistas científicas disponibilizadas na rede mundial de computadores.

Palavras-chave: Eventos epiléticos. Dieta cetogênica. Metabolismo. Controle. Tratamento.

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic neurological condition that can affect any and all people. It is characterized by the abnormal functioning of brain tissue; and its pathophysiology is associated with synchronous hyperexcitability in repeated and interval events. In view of the limitations of pharmacological interventions as treatment biases (high cost, selective distribution and associated adverse effects), the scientific community has been studying promising lifestyle habits as a preventive and reactive care strategy. Among the non-pharmacological instruments in evidence, the ketogenic diet gains prominence. Studies indicate that a diet that favors the intake of unsaturated fats to the detriment of carbohydrates and proteins is associated with the prevention of neuronal hyperexcitability, weight loss, reduction of diffuse inflammation in the body, improvement in serum glucose control and modulation of the intestinal microbiota. These metabolic triggers favor the prevention and control of epileptic events, some by already established means and others still under investigation. The present work is constructed in the form of a narrative literature review, with the objective of identifying the metabolic changes triggered by the ketogenic diet, and analyzing how these are related to the control of epileptic events. The research texts were selected in Portuguese and English from platforms and scientific journals available on the world wide web.

Keywords: *Epileptic events. Ketogenic diet. Metabolism. Control. Treatment.*

SUMÁRIO

| | |
|------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 9 |
| 2 METODOLOGIA..... | 12 |
| 3 RESULTADOS | 13 |
| 4 DISCUSSÃO | 27 |
| 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 34 |
| REFERÊNCIAS | 36 |

ÍNDICE DE TABELAS DIETA CETOGÊNICA E EPILEPSIA: ALTERAÇÕES NO ORGANISMO E INFLUÊNCIA NO CONTROLE DOS EVENTOS EPILÉPTICOS

Lima, RS.¹
Gonçalves, IMC.¹
Colonelli, HAC¹
Santos, LEC².
Pereira, LMO³.

RESUMO

A epilepsia é uma condição neurológica crônica que pode afetar toda e qualquer pessoa. Ela tem por característica o funcionamento anormal do tecido cerebral; e sua fisiopatologia está associada à hiperexcitabilidade síncrona em eventos repetidos e intervalados. Face às limitações das intervenções farmacológicas como viés de tratamento (alto custo, seletiva distribuição e efeitos adversos associados), a comunidade científica vem estudando hábitos de vida promissores como estratégia de cuidado preventivo e reativo. Dentre os instrumentos não-farmacológicos em evidência, ganha protagonismo a dieta cetogênica. Estudos apontam que uma alimentação que privilegia a ingestão de gorduras não-saturadas em detrimento de carboidratos e proteínas, está associada à prevenção da hiperexcitabilidade neuronal, à perda ponderal, à redução da inflamação difusa do organismo, à melhora no controle sérico da glicose e à modulação da microbiota intestinal. Estes gatilhos metabólicos favorecem a prevenção e o controle dos eventos epiléticos, alguns por vias já estabelecidas e outras ainda em investigação. O presente trabalho é construído na forma de uma revisão bibliográfica narrativa, tendo por objetivo identificar as alterações metabólicas desencadeadas pela dieta cetogênica, e analisar como essas se relacionam com o controle de eventos epiléticos. Os textos de pesquisa foram selecionados em língua portuguesa e inglesa a partir de plataformas e revistas científicas disponibilizadas na rede mundial de computadores.

Palavras-chave: Eventos epiléticos. Dieta cetogênica. Metabolismo. Controle. Tratamento.

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic neurological condition that can affect any and all people. It is characterized by the abnormal functioning of brain tissue; and its pathophysiology is associated with synchronous hyperexcitability in repeated and interval events. In view of the limitations of pharmacological interventions as treatment biases (high cost, selective distribution and associated adverse effects), the scientific community has been studying promising lifestyle habits as a preventive and reactive care strategy. Among the non-pharmacological instruments in evidence, the ketogenic diet gains prominence. Studies indicate that a diet that favors the intake of unsaturated fats to the detriment of carbohydrates and proteins is associated with the prevention of neuronal hyperexcitability, weight loss, reduction of diffuse inflammation in the body, improvement in serum glucose control and modulation of the intestinal microbiota. These metabolic triggers favor the prevention and control of epileptic events, some by already established means and others still under investigation. The present work is constructed in the form of a narrative literature review, with the objective of identifying the metabolic changes triggered by the ketogenic diet, and analyzing how these are related to the control of epileptic events. The research texts were selected in Portuguese and English from platforms and scientific journals available on the world wide web.

Keywords: Epileptic events. Ketogenic diet. Metabolism. Control. Treatment

¹Graduandos do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN. E-mail: izabelamaria.cel@gmail.com

² Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN.

³ Professora do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN.

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma desordem neurológica crônica caracterizada por episódios súbitos de atividade elétrica excessiva no cérebro. Esses episódios podem variar amplamente em apresentação e severidade, desde breves períodos de ausência e confusão, até convulsões tônico-clônicas graves. A etiologia da epilepsia é multifatorial, incluindo predisposição genética, lesões cerebrais, infecções, malformações no desenvolvimento cerebral e condições metabólicas¹.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde², estima-se que 50.000.000 (cinquenta milhões) de pessoas em todo o mundo convivam com este quadro; e, sem qualquer dúvida, uma patologia que atinge cerca de 2% (dois por cento) da população mundial é significativamente relevante para fins de estudos científicos.

Esta condição representa um significativo desafio para a saúde pública devido à sua alta prevalência e impacto substancial na qualidade de vida dos indivíduos afetados. A carga da epilepsia não se limita apenas às crises epiléticas, mas também inclui comorbidades psiquiátricas, estigma social, e limitações no acesso a oportunidades educacionais e de emprego. Esses fatores contribuem para uma qualidade de vida reduzida e maiores custos econômicos, tanto diretos – associados ao tratamento médico – quanto indiretos, decorrentes da perda de produtividade e do suporte social necessário³.

Os métodos tradicionais de tratamento da epilepsia envolvem principalmente o uso de medicamentos antiepiléticos (MAEs), que são eficazes em controlar as crises. Esses medicamentos funcionam modulando a excitabilidade neuronal e prevenindo a ocorrência de descargas elétricas anormais no cérebro. Entre os MAEs mais utilizados estão a carbamazepina, valproato, lamotrigina, levetiracetam e fenitoína³.

Outra estratégia de tratamento é a intervenção cirúrgica, uma opção para pacientes com epilepsia refratária, ou seja, aqueles que não respondem aos MAEs. A cirurgia visa remover ou isolar a área do cérebro onde as crises se originam, e procedimentos como a lobectomia temporal e a calosotomia são exemplos comuns⁴.

A terapia farmacológica e a cirurgia para epilepsia, embora eficazes, enfrentam vários desafios que limitam sua aplicabilidade e sucesso. Cerca de 30% dos pacientes com epilepsia são resistentes aos medicamentos antiepiléticos, tornando-os incapazes de alcançar o controle adequado das crises, o que representa um obstáculo significativo na gestão da doença. Os MAEs frequentemente causam efeitos colaterais adversos, como fadiga, tontura, e alterações

cognitivas, que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes e levar à baixa adesão ao tratamento⁵.

Da mesma forma, a cirurgia, que pode ser uma solução para a epilepsia refratária, não é adequada para todos os pacientes. A seleção criteriosa dos candidatos cirúrgicos é essencial, pois a intervenção envolve riscos significativos, incluindo déficits neurológicos permanentes. Outra preocupação é que a disponibilidade de recursos e a experiência necessária para realizar tais procedimentos cirúrgicos limitam o acesso em muitas regiões do mundo, especialmente em países de baixa e média renda. Estudos recentes destacam a necessidade de abordagens mais personalizadas e de avanços tecnológicos para superar essas limitações e melhorar os resultados para os pacientes com epilepsia⁶.

Ainda, em países de baixa e média renda, a lacuna de tratamento é particularmente pronunciada, com uma grande proporção de pacientes sem acesso a diagnósticos precisos e terapias adequadas. Intervenções em saúde pública, como programas de educação, treinamento de profissionais de saúde e melhoria no acesso a tratamentos, são essenciais para reduzir a carga da epilepsia e melhorar os resultados para os pacientes⁵.

Neste contexto, uma abordagem que vem ganhando destaque é a da dieta cetogênica, uma dinâmica alimentar rica em gorduras e pobre em carboidratos, que tem se mostrado eficaz em reduzir a frequência das crises. Esta dieta induz um estado de cetose no organismo, o que tem sido associado à redução da frequência e severidade das crises epiléticas. Estudos indicam que até 50% dos pacientes pediátricos que seguem rigorosamente a dieta cetogênica experimentam uma redução significativa nas crises, e cerca de 10-15% podem alcançar uma remissão completa das crises⁷.

Estudos sugerem que os corpos cetônicos, como o beta-hidroxibutirato, possuem propriedades anticonvulsivantes, modulando neurotransmissores excitatórios e inibitórios no cérebro, como o glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA), respectivamente. Além disso, a cetose pode influenciar canais iônicos e melhorar a função mitocondrial, reduzindo a excitabilidade neuronal que leva às crises epiléticas. Evidências clínicas indicam que a dieta cetogênica pode reduzir significativamente a frequência das crises em até 50% dos pacientes, com alguns alcançando remissão completa, o que demonstra seu potencial como uma opção terapêutica valiosa e complementar aos tratamentos convencionais⁸.

Este trabalho, construído na forma de uma revisão bibliográfica narrativa, buscou discutir e compilar informações, com o objetivo de identificar as alterações metabólicas

desencadeadas pela dieta cetogênica, e analisar como estas se relacionam com o controle de eventos epiléticos.

A partir disso, observou-se que quatro fatores metabólicos são destacados na correlação e influência da dieta cetogênica para prevenção e controle dos eventos epiléticos: a modificação da microbiota intestinal, a estabilização dos níveis de glicose, a modulação do sistema nervoso central e a redução da hiperexcitabilidade neuronal^{9,10}.

A investigação destas vias metabólicas e seus gatilhos é fundamental, uma vez que desmistificar os tratamentos não-farmacológicos com grande potencial de oferecer qualidade de vida ao paciente portador do distúrbio neuronal e às pessoas do seu entorno, é, também, uma forma de ampliar o acesso a instrumentos de intervenção terapêutica e favorecer a discussão sobre estratégias alternativas de tratamento.

Assim, este trabalho é importante para simplificar o conhecimento dos mecanismos bioquímicos que participam da via patológica hiperexcitável no cérebro dos pacientes epiléticos, bem como esclarecer o método de controle baseado na adaptação alimentar. Em outra perspectiva, este trabalho também permite que pais, pacientes, familiares e amigos se sintam seguros nos critérios de eleição terapêutica.

2 METODOLOGIA

Esta pesquisa se constitui em uma revisão bibliográfica de forma narrativa, que compreende identificar as alterações no metabolismo a partir da dieta cetogênica e quais as suas influências no controle e remissão de eventos epiléticos.

Este trabalho foi desempenhado em quatro etapas: (1) pesquisa ampla de literatura em bases de textos científicos de língua portuguesa e inglesa; (2) leitura e seleção das referências mais relevantes ao recorte de pesquisa proposto; (3) análise dos textos e seleção das citações para composição final da pesquisa; (4) consolidação das citações de maneira narrativa para responder à seguinte pergunta norteadora: quais são as variações que a dieta cetogênica estimula no organismo humano e quais são as correlações destas com o controle e/ou regressão dos eventos epiléticos?

Tendo em vista o interesse na compreensão ampla do fenômeno da cetogenia e seus mecanismos de influência nas disfunções neuronais, não foi elencado, a critério de seleção dos textos, características como idade, gênero e etnia dos grupos de pesquisa originalmente analisados nos artigos e livros de texto.

O período de abrangência para a busca foi fixado entre 2014-2024. Nas bases de dados, as palavras-chave utilizadas compreenderam um termo principal e três termos associados, como demonstrado no Quadro 1. Os descritores da pesquisa foram combinados por meio do operador booleano AND e a busca foi realizada em inglês e em português.

Quadro 1 - Termos utilizados na busca em bancos de dados.

| Grupo 1: Termos principais | Grupo 2: termos associados |
|----------------------------|---|
| Epilepsia | Dieta cetogênica Metabolismo Tratamento |

Fonte: os autores.

3 RESULTADOS

Por meio de consulta às plataformas e portais de busca encontrou-se 351.947 trabalhos relacionados à dieta cetogênica e epilepsia sem aplicação da cronologia da busca. A plataforma *Wiley Online Library* demonstrou ter a maior representatividade dentre as publicações inicialmente resgatadas. Em seguida, a PubMed e, por fim, o LILACS, como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Número de estudos por base/portal.

| | Fontes da Pesquisa | Número de trabalhos registrados |
|---|-----------------------------|---------------------------------|
| 1 | <i>Wiley Online Library</i> | 213.487 |
| 2 | Pub med | 137.219 |
| 3 | LILACS | 1241 |

Fonte: conforme as bases em maio 2024.

Dos 351.947 trabalhos encontrados, foram considerados 125.543 textos para esta revisão, sendo o estudo mais antigo no período fixado para a busca 2014 e o mais recente, 2024.

3.1 Seleção de Estudos

A Tabela 2 apresenta o total de referências obtidas na busca inicial, utilizando os termos chave e a Figura 1, evidencia o mecanismo de seleção dos textos considerados para esta revisão.

Tabela 2 - Resultado da combinação do termo principal Eplepsia com os demais termos associados. A combinação foi realizada utilizando o operador (Op.) booleano “AND”

| Grupo 1 | Grupo 2 | Op. | Artigos identificados antes da aplicação da cronologia | | |
|--------------|------------------|-----|--|----------------|----------------------|
| | | | LILACS | PUBMED | Wiley Online Library |
| Epilepsia | Dieta Cetogênica | AND | 58 | 2.263 | 3.051 |
| | Metabolismo | | 132 | 38.800 | 60.088 |
| | Tratamento | | 1.051 | 96.156 | 150.348 |
| TOTAL | | | 1241 | 137.219 | 213.487 |

Fonte: conforme as bases de dados em maio 2024.

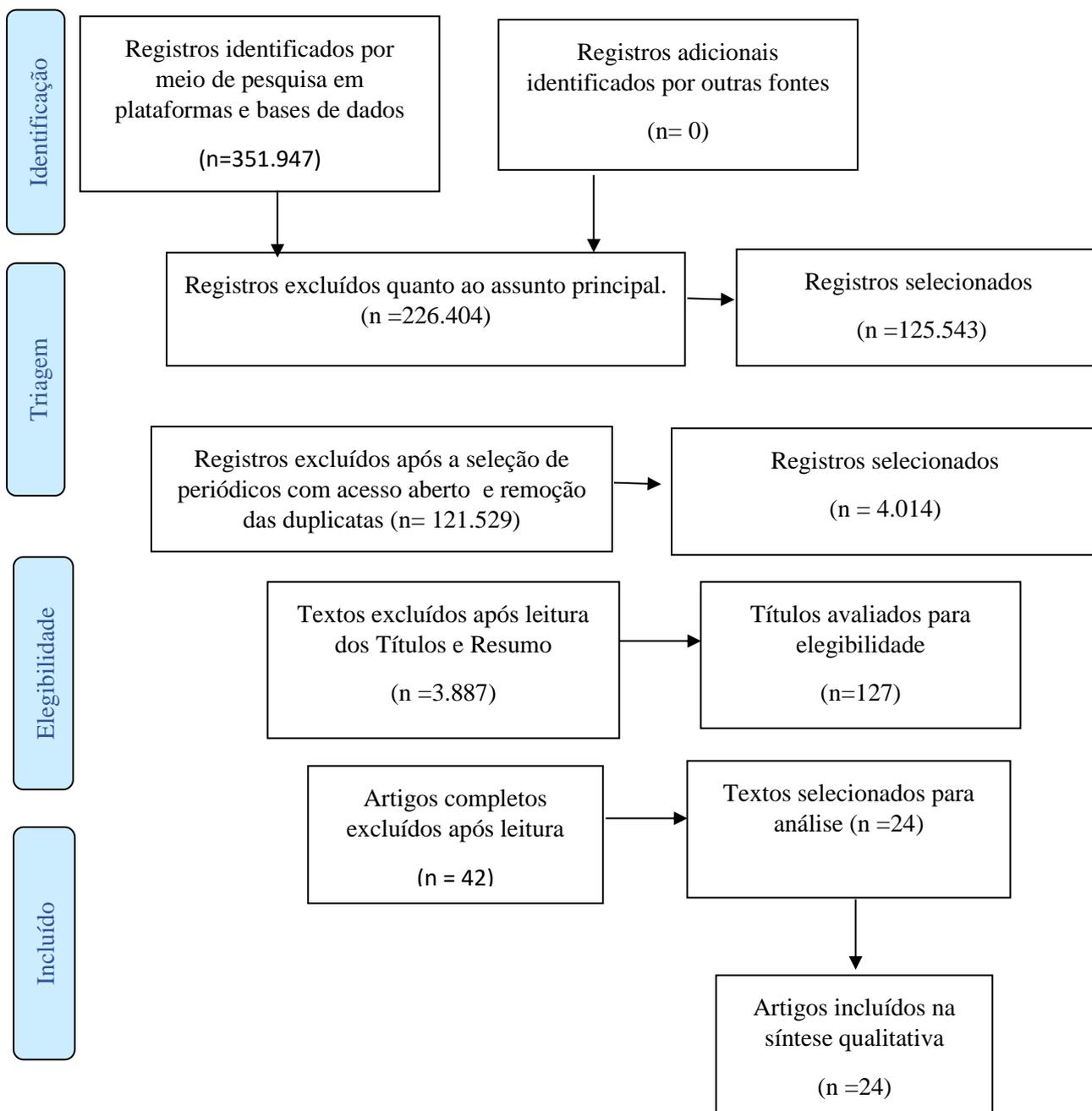
A Tabela 3 apresenta o total de referências obtidas após aplicar e ajustar a cronologia estabelecida para a pesquisa para os últimos 10 anos, utilizando os termos chave.

Tabela 3 - Resultado da combinação do termo principal Eplepsia com os demais termos associados após aplicação da cronologia da pesquisa. A combinação foi realizada utilizando o operador (Op.) booleano “AND”

| Grupo 1 | Grupo 2 | Op. | Artigos identificados antes da aplicação da cronologia | | |
|--------------|------------------|-----|--|---------------|----------------------|
| | | | LILACS | PUBMED | Wiley Online Library |
| Epilepsia | Dieta Cetogênica | AND | 34 | 1.402 | 1.613 |
| | Metabolismo | | 34 | 14.571 | 19.780 |
| | Tratamento | | 410 | 38.418 | 49.281 |
| TOTAL | | | 478 | 54.391 | 70.674 |

Fonte: conforme as bases de dados em maio 2024.

Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos na síntese qualitativa.



Fonte: conforme as bases de dados em maio 2024.

A partir da seleção dos textos e após a leitura dos resumos, foram excluídos os artigos em duplicatas, indisponíveis em sua integralidade e aqueles não abordavam a dieta cetogênica e epilepsia, tal qual alterações no organismo e influência no controle dos eventos epilépticos ou não tinham relação entre epilepsia e dieta cetogênica, metabolismo ou tratamento. As referências foram lidas em detalhe a fim de determinar as principais conclusões. Os estudos que foram selecionados apresentavam dados originais, descrevendo como a dieta cetogênica influencia o metabolismo a fim de reduzir a hiperexcitabilidade neuronal, em especial, em

pacientes com epilepsia. Também se priorizou-se a inclusão de revisões sistemáticas, estudos observacionais e revisões integrativas, no intuito de promover maior confiabilidade ao estudo.

Na Figura 1, é possível observar que a busca resultou na obtenção inicial de 351.947 textos, dos quais 226.404 foram descartados quanto ao assunto principal, pois não abordavam o tema “dieta cetogênica e epilepsia e sua associação com o metabolismo e o tratamento, sendo, assim, inelegíveis para esta revisão. Dos artigos restantes, foram excluídos 121.529 textos que consistiam em duplicatas. Dos registros considerados, 3.887 apresentaram-se irrelevantes após a leitura do resumo, sendo selecionadas para análise 127 bibliografias, das quais 42 foram excluídas após a leitura do texto completo. Desse modo, 24 trabalhos foram considerados para a avaliação qualitativa apresentada neste estudo.

3.1 Características dos estudos selecionados

As características principais das referências incluídas neste trabalho estão apresentadas na Tabela 4 e Figura 2. Dos 24 estudos selecionados, três foram publicados em 2014, dois foram publicados em 2016, três foram publicados em 2017, três foram publicados em 2018, cinco foram publicados em 2019, três foram publicados em 2020, um foi publicado em 2021, dois foram publicados em 2022, um foi publicado em 2023 e um foi publicado em 2024, como mostrado na Tabela 4

As bibliografias incluídas tinham origem em diferentes países, incluindo Estados Unidos, China, Brasil, Inglaterra, Reino Unido, Espanha, Irã, Índia e Suíça, conforme mostrado na Figura 2.

Tabela 4 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação (n=24).
 (Continua)

| Ano da publicação | N (%) | Artigos incluídos |
|-------------------|---------|---|
| 2014 | 3 (12%) | Fisher RS, <i>et al.</i> ¹² , 2014; Fisher RS, <i>et al.</i> ¹⁵ , 2014; Wilmshurst JM, <i>et al.</i> ¹⁶ , 2014. |
| 2016 | 2 (8%) | Newell C, <i>et al.</i> ²² , 2016; Pal DK, <i>et al.</i> ¹³ , 2016 |
| 2017 | 3 (12%) | Júnior E ² , 2017; Fisher RS, <i>et al.</i> ¹⁰ , 2017; Zare M. <i>et al.</i> ²⁰ , 2017. |
| 2018 | 3 (12%) | Rael Grant A ¹⁸ , 2018; Olson CA, <i>et al.</i> ²¹ , 2018; McDonald T, <i>et al.</i> ³¹ , 2018. |
| 2019 | 5 (21%) | Manchetti LR, <i>et al.</i> ¹⁴ , 2020; Kuchkuntla AR, <i>et al.</i> ²⁴ , 2019; Masino SA, <i>et al.</i> ²⁵ ; D’Andrea Meira I, <i>et al.</i> ²⁶ , 2019; Broom GM, <i>et al.</i> ²⁷ , 2019; |

Tabela 4 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação (n=24). (Conclusão)

| Ano da publicação | N (%) | Artigos incluídos |
|-------------------|---------|---|
| 2020 | 3 (12%) | Costa LL, <i>et al.</i> ¹¹ , 2020; McGill KJ, <i>et al.</i> ¹⁷ , 2020; Wells J, <i>et al.</i> ¹⁹ , 2020; |
| 2021 | 1 (4%) | Herrero JR <i>et al.</i> ³⁰ |
| 2022 | 2 (12%) | Zhu H, <i>et al.</i> ⁹ ,2022; Imdad K, <i>et al.</i> ²³ , 202; |
| 2023 | 1 (4%) | Zhang Y, <i>et al.</i> ²⁹ ,2023 |
| 2024 | 1 (4%) | Mishra P, <i>et al.</i> ²⁸ ,2024 |

Fonte: conforme as bases de dados em maio 2024.

Figura 2 - Quantidade de estudos selecionados por país de filiação dos autores.



Fonte: próprio autor.

Os 24 artigos selecionados analisavam como a dieta cetogênica pode interferir na atividade metabólica e reduzir os eventos epilépticos. Dentre os estudos analisados, 15 consistiam em revisões integrativas de literatura na área da dieta cetogênica e epilepsia ou área correspondente, um estudo configurava-se em revisão sistemática, abordando a relação entre a dieta cetogênica e epilepsia. Os demais métodos encontrados nos estudos incluíram ensaio clínico controlado, estudo experimental, estudo observacional, manual prático, resumo e revisão narrativa, como mostrados no Quadro 2.

Quadro 2 - Principais características dos artigos e capítulos de livro incluídos nesta revisão sobre a temática da dieta cetogênica e epilepsia. (Continua)

| Autor, ano e país | Tipo de estudo | Método |
|---|-----------------------|---|
| Júnior E ² 2017 Estados Unidos | Qualitativo | Resumo |
| Zhu H, <i>et al.</i> ⁹ 2022 China | Qualitativo | Revisão Integrativa de Literatura |
| Fisher RS, <i>et al.</i> ¹⁰ 2017 Estados Unidos | Qualitativo | Revisão Integrativa de Literatura |
| Costa LL, <i>et al.</i> ¹¹ 2020 Brasil | Qualitativo | Revisão Integrativa de Literatura |
| Fisher RS <i>et al.</i> ¹² 2014 Estados Unidos | Qualitativo | Revisão Integrativa de Literatura |
| Pal DK, <i>et al.</i> ¹³ 2016 Reino Unido | Qualitativo | Revisão Integrativa de Literatura |
| Manchetti LR, <i>et al.</i> ¹⁴ 2019 Brasil | Qualitativo | Manual Prático de Neuropsiquiatria de Epilepsia |
| Fisher RS, <i>et al.</i> ¹⁵ 2014 Estados Unidos | Qualitativo | Revisão Integrativa de Literatura |
| Wilmshurst JM, <i>et al.</i> ¹⁶ 2014 Inglaterra | Qualitativo | Revisão Integrativa de Literatura |
| McGill KJ, <i>et al.</i> ¹⁷ 2020 Reino Unido | Qualitativo | Revisão Sistemática de Literatura |
| Kossoff EH, <i>et al.</i> ¹⁸ 2018 Estados Unidos | Qualitativo | Revisão Integrativa de Literatura |
| Wells J, <i>et al.</i> ¹⁹ 2020 Estados Unidos | Qualitativo | Revisão Integrativa de Literatura |
| Zare M, <i>et al.</i> ²⁰ 2017 Irã | Quantitativo | Ensaio Clínico Randomizado Controlado |
| Olson CA, <i>et al.</i> ²¹ 2018 Estados Unidos | Quantitativo | Estudo Experimental |
| Newell C, <i>et al.</i> ²² 2016 Inglaterra | Quantitativo | Ensaio Clínico |
| Imdad K, <i>et al.</i> ²³ 2022 Paquistão | Qualitativo | Revisão Integrativa de Literatura |

Quadro 2 - Principais características dos artigos e capítulos de livro incluídos nesta revisão sobre a temática da dieta cetogênica e epilepsia. (Conclusão)

| Autor, ano e país | Tipo de estudo | Método |
|---|----------------|-----------------------------------|
| Kuchkuntla AR, <i>et al.</i> ¹²⁴ 2019 Estados Unidos | Qualitativo | Revisão Integrativa de Literatura |
| Masino SA, <i>et al.</i> ²⁵ 2019 Estados Unidos | Qualitativo | Revisão Integrativa de literatura |
| D'Andrea Meira I, <i>et al.</i> ²⁶ 2019 Suíça | Qualitativo | Revisão Integrativa de literatura |
| Broom GM, <i>et al.</i> ²⁷ 2019 Estados Unidos | Qualitativo | Revisão Integrativa de Literatura |
| Mishra P, <i>et al.</i> ²⁸ 2024 Índia | Qualitativo | Revisão Narrativa de Literatura |
| Zhang Y, <i>et al.</i> ²⁹ 2023 China | Quantitativo | Estudo observacional |
| Herrero JR, <i>et al.</i> ³⁰ 2021 Espanha | Quantitativo | Estudo Observacional |
| McDonald T, <i>et al.</i> ³¹ 2018 Suíça | Qualitativo | Revisão Integrativa de Literatura |

Fonte: conforme as bases de dados em maio 2024.

Os estudos incluídos abordavam temas sobre epilepsia, dieta cetogênica, metabolismo celular e tratamento da epilepsia, além de número estimado de indivíduos portadores da disfunção neuronal. O Quadro 3 mostra as principais conclusões de cada um dos estudos analisados.

Quadro 3 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (n=24). (Continua)

| Autor, ano e país | Conclusões |
|--|--|
| Júnior E ² 2017 Estados Unidos | A Organização Mundial da Saúde forneceu dados estatísticos de indivíduos diagnosticados com epilepsia, estimando mais de 50 milhões de pessoas. |
| Zhu H, <i>et al.</i> ⁹ 2022 China | Ao introduzir a dieta cetogênica há uma redução na hiperexcitabilidade neuronal, na inflamação difusa e, ainda, há uma estabilização nos níveis de glicose e na microbiota intestinal. |
| Fisher RS, <i>et al.</i> ¹⁰ 2017 Estados Unidos | A dieta cetogênica influencia o controle das crises epiléticas por meio de quatro fatores metabólicos: mudanças na microbiota intestinal, estabilização dos níveis de glicose, modulação do sistema nervoso central e redução da hiperexcitabilidade neuronal. |

Quadro 3 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (n=24). (Continua)

| Autor, ano e país | Conclusões |
|--|---|
| <p>Costa LL, <i>et al.</i>¹¹ 2020 Brasil</p> | <p>Consequentemente, a evolução do entendimento da epilepsia reflete não apenas o avanço da ciência, mas também uma transformação fundamental na percepção e abordagem dessa condição. À medida que as bases neurobiológicas da epilepsia foram desvendadas, surgiram novas oportunidades para diagnóstico precoce, tratamento eficaz e, crucialmente, uma redução do estigma associado a essa condição. No entanto, apesar dos progressos realizados, é imperativo continuar promovendo a educação pública e investindo em pesquisa para melhorar ainda mais o manejo e qualidade de vida dos pacientes epiléticos. A integração contínua entre a ciência, a medicina e as comunidades é essencial para garantir que aqueles que vivem com epilepsia possam alcançar seu pleno potencial e desfrutar de uma vida plena e digna.</p> |
| <p>Fisher RS <i>et al.</i>¹² 2014 Estados Unidos</p> | <p>A epilepsia é uma condição neurológica complexa, marcada por episódios repetidos de atividade elétrica irregular no cérebro, resultando em convulsões. Estes eventos podem se manifestar através de uma ampla gama de sintomas, que incluem alterações motoras, cognitivas, sensoriais e autonômicas. Sua classificação é determinada pela análise de características clínicas e eletroencefalográficas, comumente agrupadas em dois tipos principais: epilepsia focal, que se origina em uma área específica do cérebro, e epilepsia generalizada, que envolve ambos os hemisférios cerebrais. Essa definição abrangente destaca a natureza multifacetada da epilepsia e a importância de uma avaliação abrangente para o diagnóstico e manejo adequados.</p> |
| <p>Pal DK, <i>et al.</i>¹³ 2016 Reino Unido</p> | <p>A etiologia da epilepsia frequentemente está ligada a predisposições genéticas ou a lesões neurológicas adquiridas. Em muitos casos, as causas subjacentes permanecem desconhecidas, resultando no que é conhecido como epilepsia idiopática</p> |
| <p>Manchetti LR, <i>et al.</i>¹⁴ 2019 Brasil</p> | <p>As manifestações da crise epilética são variáveis conforme a área específica do córtex cerebral afetada, influenciando diversos aspectos como consciência, cognição, controle motor, percepção sensorial, funções autonômicas e estado psicológico. Tipicamente, os pacientes podem experimentar sintomas como náuseas, palpitações, sensações de <i>déjà-vu</i>, distúrbios visuais e auditivos, alterações gustativas ou táteis, sudorese, bem como sensações de desrealização ou despersonalização.</p> <p>As crises epiléticas podem ser classificadas como provocadas, não provocadas ou reflexas. As crises provocadas podem ser sintomáticas agudas, originadas por fatores estruturais, infecciosos, inflamatórios, tóxicos ou metabólicos. As não provocadas ocorrem independentemente desses fatores. Já as reflexas envolvem distúrbios na atividade neuronal em resposta a estímulos visuais, sonoros ou motores, geralmente ligados a estímulos externos ou comportamentais do indivíduo.</p> |
| <p>Fisher RS, <i>et al.</i>¹⁵ 2014 Estados Unidos</p> | <p>A epilepsia pode ser diagnosticada com base em três critérios distintos: a presença de duas ou mais crises epiléticas sem causa identificável em um período de 24 horas; a recorrência de uma crise epilética ao longo dos próximos dez anos, independentemente de ser desencadeada ou não; ou o histórico prévio de diagnóstico de uma síndrome epilética específica.</p> <p>A etiologia da epilepsia é multifatorial, englobando malformações do sistema nervoso central, anoxia, lesões perinatais, distúrbios metabólicos, traumas cranioencefálicos, doenças inflamatórias e infecciosas, condições genéticas, doenças desmielinizantes e sequelas de acidente vascular encefálico.</p> <p>Na infância, predominam influências genéticas, metabólicas e congênitas, enquanto em adultos, as causas mais comuns incluem tumores, doenças degenerativas e cerebrovasculares.</p> |
| <p>Wilmshurst JM, <i>et al.</i>¹⁶ 2014 Inglaterra</p> | <p>A terapia farmacológica enfrenta diversos obstáculos, incluindo a resistência aos medicamentos convencionais, efeitos colaterais incapacitantes, restrições de acesso a medicamentos controlados e a falta de eficácia de protocolos padronizados para epilepsias refratárias. Além disso, o tratamento pode gerar estigmas psicossociais, afetando tanto os pacientes quanto seus cuidadores.</p> |

Quadro 3 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (n=24). (Continua)

| Autor, ano e país | Conclusões |
|--|---|
| McGill KJ, <i>et al.</i> ¹⁷ 2020 Reino Unido | A dieta cetogênica é uma abordagem terapêutica não medicamentosa para pacientes com epilepsia, baseada em uma ingestão controlada de gorduras, proteínas e carboidratos. Esta dieta estimula a produção de corpos cetônicos, que podem reduzir a hiperexcitabilidade neuronal, diminuindo assim a frequência e gravidade das convulsões. Embora seus mecanismos de ação não estejam completamente compreendidos, a dieta cetogênica tem mostrado eficácia em muitos casos, oferecendo uma opção adicional de tratamento para pacientes que não respondem adequadamente à terapia medicamentosa convencional. |
| Kossoff EH, <i>et al.</i> ¹⁸ 2018 Estados Unidos | A dieta cetogênica é uma opção alimentar que se baseia na ingestão de alimentos com baixo teor de carboidratos e proteínas, e alto teor de gorduras de qualidade. Isso permite a modificação do processo de glicólise e promove a lipólise, levando o cérebro a utilizar cetonas como sua principal fonte de energia, em vez da glicose convencional. |
| Wells J, <i>et al.</i> ¹⁹ 2020 Estados Unidos | O mecanismo cetogênico é uma estratégia alimentar utilizada há décadas no tratamento da epilepsia, especialmente em pacientes com resposta inadequada aos medicamentos convencionais. Baseia-se na introdução de uma dieta com menos carboidrato e mais gorduras saudáveis. Apesar de sua eficácia conhecida, o mecanismo preciso pelo qual ela atua no controle das crises ainda não está totalmente compreendido. |
| Zare M, <i>et al.</i> ²⁰ 2017 Irã | Ao correlacionar a dieta cetogênica com a intervenção terapêutica na epilepsia, observa-se que a adoção dessas novas diretrizes alimentares, caracterizadas por um alto teor de lipídios e proteínas e baixo teor de carboidratos, estabelece o tratamento. O estudo científico demonstrou uma redução na frequência de crises convulsivas em comparação com dietas não específicas, e essa eficácia não parece ser influenciada pela idade ou tipo de evento epiléptico. |
| Olson CA, <i>et al.</i> ²¹ 2018 Estados Unidos | A dieta cetogênica promove uma microbiota intestinal mais seletiva e diversificada devido à redução de carboidratos e ao aumento de lipídios. Os ácidos graxos de cadeia média presentes na dieta têm propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, influenciando positivamente a composição microbiana. Ainda, a restrição de carboidratos na dieta cetogênica limita a energia disponível para as bactérias intestinais, controlando seu crescimento. |
| Newell C, <i>et al.</i> ²² 2016 Inglaterra | Há evidências sugerindo que a alteração da microbiota intestinal pela dieta cetogênica impacta a função imunológica, a permeabilidade intestinal e a produção de metabólitos relevantes para a saúde do cérebro. |
| Imdad K, <i>et al.</i> ²³ 2022 Suíça | A estabilização dos níveis de glicose na dieta cetogênica é impulsionada por dois mecanismos fundamentais: a redução drástica de carboidratos na alimentação, que diminui a glicose pós-prandial e, conseqüentemente, seus níveis séricos, e a insulinopenia, que promove a atuação do glucagon por meio de um feedback negativo. Esses processos indicam a interação direta entre a dieta e os hormônios metabólicos. Ao priorizar nutrientes gordurosos e limitar a ingestão de carboidratos, o corpo não estimula a liberação de insulina, levando à predominância da ação do glucagon. Esse cenário metabólico promove o uso de corpos cetônicos como principal fonte de energia para o cérebro, remodelando a via energética predominante. |
| Kuchkuntla AR, <i>et al.</i> ²⁴ 2019 Estados Unidos | Ao utilizar predominantemente cetonas como fonte de energia, o organismo regula os níveis séricos de glicose de forma mais estável, o que ajuda a prevenir flutuações abruptas que podem desencadear crises epiléticas em indivíduos com epilepsia. |
| Masino SA, <i>et al.</i> ²⁵ 2019 Estados Unidos | Considerando o potencial de controle glicêmico da dieta cetogênica, sua inserção no tratamento ajuda a regular a hiperexcitabilidade dos neurônios e, conseqüentemente, as crises epiléticas. |
| D'Andrea Meira I, <i>et al.</i> ²⁶ , 2019 Suíça | A dieta cetogênica tem efeitos benéficos no sistema nervoso central, reduzindo inflamação e estresse oxidativo, melhorando a função cerebral e diminuindo convulsões. Isso se deve à oferta eficiente de energia pelos corpos cetônicos durante a cetose, reduzindo a hiperexcitabilidade neuronal. Por outro lado, a cetose afeta neurotransmissores como o GABA, regulando a atividade neuronal. |

Quadro 3 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (n=24). (Conclusão)

| Autor, ano e país | Conclusões |
|---|--|
| Broom GM, <i>et al.</i> ²⁷ 2019 Estados Unidos | A dieta cetogênica exibe propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, possivelmente reduzindo a inflamação cerebral ao diminuir a ativação das células gliais, como as micróglias. A inflamação crônica e a ativação glial são associadas à epilepsia, e a regulação desses processos é crucial para reduzir a hiperexcitabilidade neuronal e melhorar o controle das crises epilépticas. |
| Mishra P, <i>et al.</i> ²⁸ 2024 Índia | Mirsha e colaboradores demonstraram que a dieta cetogênica influencia a expressão de microRNAs relacionados à neuroinflamação e excitotoxicidade em modelos animais de epilepsia. Essas alterações epigenéticas contribuem para a estabilização da atividade elétrica cerebral, destacando o potencial da dieta como uma terapia inovadora e eficaz no controle da epilepsia refratária por meio de mecanismos epigenéticos. |
| Zhang Y, <i>et al.</i> ²⁹ 2023 China | Zhang e colaboradores analisaram a eficácia a longo prazo da dieta cetogênica em crianças com epilepsia refratária, evidenciando a necessidade de manutenção prolongada da dieta para evitar a recorrência das crises. Aqueles que aderiram à dieta por menos de 12 meses enfrentaram maior risco de crises recorrentes, ressaltando a importância da consistência do tratamento para uma eficácia contínua, o que pode estar ligado ao seu impacto epigenético. |
| Herrero JR, <i>et al.</i> ³⁰ 2021 Espanha | Uma análise que envolveu 160 pacientes pediátricos ao longo de 18 anos, constatou uma redução na frequência de crises convulsivas, destacando a relevância clínica da dieta cetogênica como uma opção terapêutica viável e duradoura para essa população |
| McDonald T, <i>et al.</i> ³¹ 2018 Suíça | A literatura tem reportado insights valiosos sobre o papel em expansão das dietas cetogênicas no tratamento de distúrbios neurológicos em adultos. Durante a revisão, percebeu-se para além de dados que reforçam a eficácia da dieta cetogênica na redução das crises epilépticas, sólidas evidências de seu potencial benefício em uma variedade de condições neurológicas |

Fonte: conforme as bases de dados em maio 2024.

4 DISCUSSÃO

Na Grécia antiga a epilepsia era um termo desconhecido e suas manifestações eram reportadas como “possessão” ou ação demoníaca. Muitos indivíduos sofriam com crises neurológicas, sem que se conhecesse sua fisiopatologia, evolução, característica, diagnóstico e tratamento¹¹.

Com a evolução da ciência, os estudos neurofisiológicos contribuíram para novas perspectivas de compreensão. A condição foi reconhecida como uma desordem cerebral com hiperexcitabilidade e hypersincronicidade - denominada atualmente como epilepsia¹¹.

A epilepsia tem sido compreendida como uma patologia neurológica que tem como principal característica a ocorrência de convulsões recorrentes, chamadas de eventos epilépticos. Estes eventos têm como origem a atividade elétrica anormal do cérebro, que pode refletir em sintomas motores, cognitivos sensoriais e autonômicos. A sua classificação pode ocorrer em tipos que são aferidos a partir das características clínicas e eletroencefálicas dos eventos, sendo um padrão internacional a divisão em dois grupos: epilepsia focal e epilepsia generalizada¹².

A principal diferença entre os tipos de classificação da epilepsia está na origem e propagação de seus eventos convulsivos. A epilepsia focal é traduzida pelo quadro de convulsões que se iniciam em uma determinada região do cérebro (zona epileptogênica). Já a epilepsia generalizada se traduz pelo quadro de convulsões que, desde a origem, abrangem ambos os hemisférios cerebrais. No caso da focada, esta pode desdobrar-se em quadro secundário generalizado, contudo sua origem sempre estará restrita a uma única zona de um dos hemisférios¹².

A fisiopatologia da epilepsia é lida pela ciência como complexa e multifatorial. Há, contudo, um consenso de que a combinação de fatores genéticos, anormalidades estruturais e/ou funcionais das estruturas do sistema nervoso central, desordens de neurotransmissores, alterações na plasticidade neuronal e inflamação crônica possam contribuir para a instabilidade da excitabilidade neuronal e a propagação das convulsões¹³.

A etiologia, por sua vez, está comumente associada a predisposições genéticas ou lesões neurológicas adquiridas; e não raras as vezes, causas subjacentes permanecem desconhecidas, ocasionando o quadro denominado de epilepsia idiopática¹³.

4.1 Epilepsia e crises epiléticas: diagnóstico, diferenças e manifestações clínicas

O diagnóstico da epilepsia é essencialmente clínico, auxiliado por exame neurológico e recursos de imagem (como a ressonância magnética e o eletroencefalograma). Na investigação clínica busca-se identificar a causa subjacente da epilepsia e determinar o tipo e a frequência dos eventos epiléticos para se chegar a um diagnóstico conclusivo¹².

A conclusão diagnóstica dependerá do tipo de convulsão, da frequência e da história clínica do paciente acometido pela patologia. Mas, independentemente desta classificação, todas são decorrentes de crises epiléticas, cuja condição clínica tem início súbito, acompanhada de sinais e de sintomas típicos de desordem neuronal. A crise epilética e a epilepsia, embora estejam associadas a um mesmo quadro, não se confundem¹³.

As características da crise dependem da região cortical acometida, de modo que a excitação neurológica interfira na consciência, na cognição, na motricidade, no sensorio, nas atividades autonômicas e no psíquico. Em geral os pacientes podem apresentar náusea, palpitação, *déjà-vu*, alterações visuais e auditivas, gustativas ou táteis, sudorese, desrealização ou despersonalização¹⁴.

Em outra perspectiva, pode-se classificar uma crise epiléptica em provocada, não provocada ou reflexa. Quando provocada (sintomática aguda), a origem pode ser estrutural, infecciosa, inflamatória, tóxica ou metabólica. Quando não dependente desses fatores, é considerada uma crise não provocada. O outro tipo, a reflexa, diz respeito aos distúrbios na atividade dos neurônios diante de estímulos visuais, sonoros ou motores, estando relacionado a um estímulo externo ou comportamentos do indivíduo¹⁴.

Já a Epilepsia – diferente da crise epiléptica – é a desordem neurológica com comprometimento psíquico, cognitivo, social ou neurobiológico, de forma persistente com dois ou mais eventos de crise epiléptica não provocadas, com intervalo superior a vinte e quatro horas entre cada uma delas¹⁵.

Neste contexto, a epilepsia pode ser caracterizada e diagnosticada a partir de três critérios: (1) paciente apresenta duas ou mais crises epilépticas não provocadas em mais de vinte e quatro horas; ou (2) paciente tem, pelo menos, uma crise epiléptica reflexa ou não provocada com tendência à repetição nos dez anos subsequentes; ou (3) paciente já apresenta diagnóstico prévio de uma síndrome epiléptica¹⁵.

A etiologia abrange um conjunto diverso, dentre eles está: malformação do sistema nervoso central, anoxia, lesão perinatal, doenças metabólicas, traumatismo cranioencefálico, doenças inflamatórias infecciosas, doenças genéticas, doenças desmielinizantes e sequelas de acidente vascular encefálico. Na infância é mais comum as inferências genéticas, metabólicas e congênitas; enquanto na fase adulta as causas tumorais, doenças degenerativas ou cerebrovascular são as mais comuns^{14, 15}.

Sabe-se que as estratégias farmacológicas, embora eficientes, requerem constante preocupação pelos seus efeitos colaterais, interações medicamentosas e reflexos do uso crônico. Além disso, drogas mais modernas e eficientes ao tratamento são consideradas de alto custo – restringindo-se o acesso a um grupo pequeno no cenário universal de pacientes. Nesse sentido, é importante a alternativa de uma intervenção terapêutica de baixo custo, alta eficácia e boa relevância no controle da epilepsia.

4.2 Os desafios da intervenção terapêutica nos eventos epilépticos: as limitações da estratégia farmacológica

A intervenção terapêutica nos eventos epiléticos exige uma abordagem individualizada, que leve em consideração o tipo de epilepsia, a gravidade das convulsões e os recursos disponíveis ao paciente¹⁶.

O tratamento baseado em instrumentos farmacológicos, entretanto, encontra vários desafios. Dentre eles pode-se citar a resistência às drogas mais tradicionais, efeitos colaterais debilitantes das estratégias farmacológicas, a burocracia logística de distribuição dos medicamentos (majoritariamente de venda controlada, o que restringe o acesso) e a ineficácia de esquemas padronizados para o manejo de epilepsias refratárias¹⁶.

Em outra ótica, não se pode perder de vista o impacto psicossocial do tratamento, que por métodos mais usuais, gera estigmas tanto para o paciente quanto para as pessoas que acompanham e colaboram com o tratamento¹⁶. É neste cenário que as estratégias não farmacológicas ganham relevância na abordagem da epilepsia, sendo uma delas a adesão à dieta cetogênica¹⁷.

4.3 A dieta cetogênica como alternativa no cuidado e prevenção dos eventos epiléticos

A dieta cetogênica é uma alternativa alimentar baseada na ingestão de alimentos com baixo teor de carboidratos e proteínas, e teor mais elevado de lipídeos de boa qualidade¹⁸. Por meio dela, é possível alterar a glicólise e induzir a lipólise. Dessa forma, o cérebro passa a usar cetonas como fonte energética, ao invés da tradicional glicose¹¹. Na dieta, geralmente, usa-se uma proporção de 75% de alimentos lipídicos e 25% de carboidratos e proteínas¹⁸.

A abordagem alimentar baseada na ingestão de gorduras saudáveis e redução significativa na ingestão de carboidratos, há décadas vem sendo utilizada para o manejo da epilepsia, principalmente em pacientes que não apresentam resposta satisfatória aos instrumentos farmacológicos convencionais (antiepiléticos). Ela tem sido usada de forma adjuvante e coadjuvante nos esquemas terapêuticos e, embora muito já se saiba a respeito da sua dinâmica orgânica, a via de intervenção no quadro epilético a partir da dieta ainda é pouco explorada¹⁹.

Correlacionando a dieta cetogênica com a intervenção terapêutica no quadro de epilepsia, é possível afirmar que à medida em que o hábito alimentar se modifica com base nessas novas diretrizes (alto teor lipídico e proteico, e baixo teor de carboidratos), o tratamento é estabelecido. Cientificamente constatou-se que há uma diminuição da frequência de crises

convulsivas se comparado com dietas inespecíficas; e essa eficiência não se mostra limitada por fatores de idade ou tipo dos eventos²⁰.

Sabe-se que a redução de carboidratos na dieta cetogênica estimula o organismo à produção e utilização de corpos cetônicos, que passam a substituir a glicose como substrato energético do cérebro. Essa é uma via alternativa, considerando que as células neuronais têm preferência pelo uso da glicose²⁰.

Estudos apontam que este quadro orgânico favorece uma diminuição da hiperexcitabilidade neuronal, que é um característico gatilho dos eventos epiléticos. A dieta cetogênica pode ter ainda outros efeitos benéficos, como a diminuição da inflamação difusa a partir da perda ponderal, aumento da estabilidade dos níveis de glicose sanguínea e modulação da microbiota intestinal⁹.

4.4 Os gatilhos metabólicos de interferência da dieta cetogênica em um organismo predisposto a eventos epiléticos

As evidências científicas mais robustas, até então, destacam quatro fatores metabólicos na correlação da dieta cetogênica com relação aos eventos epiléticos: a modificação da microbiota intestinal, a estabilização dos níveis de glicose, a modulação do sistema nervoso central e a redução da hiperexcitabilidade neuronal^{9,10}.

4.4.1 Alterações na microbiota intestinal

A respeito das alterações na microbiota intestinal, os estudos sugerem que a dieta cetogênica favorece uma composição diversa e mais seleta dos microrganismos a partir da redução de carboidratos e incremento de lipídios. Isto ocorre porque este tipo de abordagem alimentar é rico em gorduras saudáveis, como ácidos graxos de cadeia média (AGCM) que podem ter efeitos antimicrobianos e anti-inflamatórios no intestino².

Os AGCMs são facilmente absorvidos e metabolizados pelo organismo, podendo ainda ter efeitos seletivos sobre a composição da microbiota intestinal².

Sendo a dieta cetogênica pobre em carboidratos, especialmente fibras e amido resistente, esta recomposição da microbiota intestinal é ainda mais favorecida. Os carboidratos são fontes de energia para as bactérias intestinais, e sua redução na dieta cetogênica favorece um melhor controle no desenvolvimento destes microrganismos²².

Embora haja limitação na compreensão completa da interferência destes mecanismos no controle dos eventos epiléticos, há indício de que a modificação da microbiota intestinal pela dieta cetogênica influencia a função imunológica, a permeabilidade intestinal e a produção de metabólitos de importância para a saúde cerebral²².

4.4.2 Estabilização dos níveis séricos de glicose

Sobre a estabilização dos níveis de glicose, sabe-se que dois mecanismos favorecem este efeito: a redução acentuada de carboidratos na alimentação (que reduz a glicose pós-prandial e, por consequência, seus níveis séricos) e a insulinopenia (que favorece a atuação do glucagon, por *feedback* negativo)²³.

Assim é que a abordagem alimentar se torna um sinalizador metabólico da atuação hormonal. A partir da seletividade de nutrientes gordurosos não há incentivo à liberação de insulina, reagindo o organismo pela liberação de glucagon. Este quadro metabólico instiga o uso de corpos cetônicos como substrato energético, remodelando a via de energia para a atividade cerebral²³.

Ao depender principalmente das cetonas como fonte de energia, o corpo mantém um nível mais estável de glicose sérica; e isso favorece a prevenção das flutuações acentuadas dos níveis de glicose no ambiente cerebral que podem desencadear crises epiléticas em pessoas predispostas²⁴.

Assim, a estabilização dos níveis de glicose proporcionada pela dieta cetogênica produz efeito benéfico no controle dos eventos epiléticos. Flutuações instáveis da glicose sérica afetam negativamente a excitabilidade neuronal, provocando desordem na atividade elétrica e aumento do risco de crises epiléticas²⁴.

4.4.3 Controle da hiperexcitabilidade neuronal

Na mesma linha lógica de correlação da dieta cetogênica com o controle sérico da glicose, tem-se o mecanismo de controle da hiperexcitabilidade neuronal. Ao manter os níveis de glicose mais estáveis, a abordagem alimentar ajuda a reduzir a hiperexcitabilidade neuronal e minimizar o risco de convulsões²⁵.

Os efeitos benéficos deste tipo de dieta no sistema nervoso central são amplos, e vão desde a redução da inflamação até o aumento da resistência ao estresse oxidativo. Esses efeitos

possuem impacto positivo na função cerebral e prevenção dos episódios de convulsão. Isso ocorre porque, no estado de cetose, os corpos cetônicos fornecem uma fonte de energia mais eficiente para as células cerebrais, especialmente nos casos de distúrbios metabólicos associados à epilepsia²⁵.

É neste cenário de metabolismo mais orgânico que ocorre a redução da hiperexcitabilidade neuronal – característica marcante dos quadros epiléticos. Além disso, a cetose também afeta neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA), que tem propriedades inibitórias da atividade elétrica e contribui para regular a atividade neuronal²⁶.

4.4.4 Atuação anti-inflamatória no ambiente encefálico

Por fim, a dieta cetogênica possui efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, sendo sugerido por estudos, que a cetose pode reduzir a resposta inflamatória no cérebro, diminuindo a ativação de células gliais, como as micróglias²⁷.

A inflamação crônica e a ativação glial têm sido associadas ao desenvolvimento e à progressão do quadro epilético. A modulação desses processos inflamatórios tem papel fundamental na redução da hiperexcitabilidade neuronal e na melhoria do controle dos eventos epiléticos, pois favorece um ambiente extracelular favorável ao funcionamento fisiológico das estruturas celulares cerebrais de modo orgânico e sem anormalidades²⁷.

4.5 A modulação epigenética a partir da dieta cetogênica e sua correlação com o controle e prevenção dos eventos epiléticos

A dieta rica em gorduras e pobre em carboidratos induz a produção de corpos cetônicos, que têm mostrado efeitos neuroprotetores e anticonvulsivantes. Estudos sugerem que esta dinâmica alimentar pode modular a expressão gênica por meio de mecanismos epigenéticos, como a acetilação e metilação do DNA, contribuindo para a redução das crises epiléticas²⁸.

Um dos principais mecanismos pelos quais a dieta cetogênica exerce seus efeitos antiepiléticos é através da regulação da adenosina, uma molécula neuromoduladora crucial. Estudos mostraram que a dieta cetogênica aumenta os níveis de adenosina no cérebro, o que promove efeitos anticonvulsivantes. Este aumento de adenosina está associado a mudanças na metilação do DNA, sugerindo que a dieta cetogênica pode induzir modificações epigenéticas duradouras que ajudam a prevenir crises epiléticas a longo prazo²⁸.

Zhang *et al.* investigaram a eficácia a longo prazo da dieta cetogênica em crianças com epilepsia refratária. O estudo revelou a necessidade de manutenção da dieta por um período para prevenir a recorrência das crises. Pacientes que a mantiveram por menos de 12 meses apresentaram maior risco de recorrência das crises, destacando a importância da continuidade do tratamento para eficácia sustentada - o que pode ser atribuído a seu potencial epigenético²⁹.

D'Andrea Meira I *et al.*, de modo mais específico, examinaram os efeitos epigenéticos da dieta cetogênica, descobrindo que ela pode influenciar a expressão de genes relacionados ao metabolismo energético e à excitabilidade neuronal. Estes efeitos são mediadores importantes da ação anticonvulsivante da dieta, pois alteram a atividade neuronal de maneira a reduzir a suscetibilidade dos eventos críticos, demonstrando uma correlação entre a modulação epigenética e a prevenção de crises²⁶.

Ainda, Mirsha *et al.* exploraram o impacto da dieta cetogênica em modelos animais de epilepsia, revelando que a dieta modifica a expressão de microRNAs específicos que regulam a neuroinflamação e a excitotoxicidade. Estas modificações epigenéticas contribuem para a estabilização da atividade elétrica cerebral, reforçando o papel da dieta como uma terapia eficaz e inovadora para o controle de epilepsia refratária através de mecanismos epigenéticos²⁸.

4.5 Perspectivas de aprofundamento do estudo

Embora a ciência venha aclamando os resultados da dieta cetogênica no controle dos eventos epiléticos, os estudos mais difundidos têm focado numa análise qualiquantitativa dos resultados, existindo poucas produções destinadas a compreender e consolidar as informações sobre as alterações metabólicas suficientes a interferir na propensão dos eventos epiléticos de determinado organismo.

Assim, uma possibilidade de aprofundamento deste estudo é investigar o metabolismo celular e o comportamento dos tecidos cerebrais após introdução ou readaptação alimentar baseada na abordagem cetogênica. Isso poderá proporcionar uma avaliação mais específica acerca do *locus* modulado epigeneticamente e seu potencial sobre neurônios que apresentam comportamento anormal, progredindo para aqueles envolvidos em crises epiléticas.

Um estudo que tenha esse enfoque, permitirá conhecer, de modo sistemático, onde e como atuar para impedir os eventos que desordenam neurônios e são gatilhos de crises epiléticas. Este contexto é instigante do ponto de vista médico e farmacológico, podendo

inspirar novas terapias ou ainda novas drogas análogas aos efeitos esperados pela dieta cetogênica.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo desta revisão bibliográfica explorou-se o relacionamento entre a dieta cetogênica e a epilepsia, examinando as alterações fisiológicas induzidas pela dieta e seu impacto no controle dos eventos epiléticos.

Os estudos revisados sugerem que a dieta cetogênica exerce efeitos significativos sobre o metabolismo e a função cerebral, resultando em uma redução da excitabilidade neuronal e uma melhoria na estabilidade elétrica do cérebro. A dieta estimula a produção de corpos cetônicos, que servem como uma fonte alternativa de energia para o cérebro. Essa mudança metabólica parece desempenhar um papel crucial na redução da hiperexcitabilidade neuronal, potencialmente modulando os canais iônicos e neurotransmissores envolvidos na geração de eventos epiléticos.

Vários estudos destacaram os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes da dieta cetogênica, que além da interferência na perda ponderal, podem ajudar a mitigar os danos neuronais associados às convulsões. Essas propriedades neuroprotetoras podem ser especialmente relevantes em pacientes com epilepsia refratária, cujas convulsões frequentes estão associadas a um maior risco de lesão cerebral.

Quanto ao controle dos eventos epiléticos, os dados revisados indicam que a dieta cetogênica pode ser eficaz como uma terapia adjuvante ou mesmo como tratamento de primeira linha. Embora a resposta individual à dieta possa variar, estudos clínicos têm consistentemente demonstrado uma redução significativa na frequência e gravidade das crises epiléticas em uma proporção substancial de pacientes.

A exemplo disso, uma análise que envolveu 160 pacientes pediátricos ao longo de 18 anos, constatou uma redução na frequência de crises convulsivas, destacando a relevância clínica da dieta cetogênica como uma opção terapêutica viável e duradoura para essa população³⁰. De igual forma, a literatura tem reportado *insights* valiosos sobre o papel em expansão das dietas cetogênicas no tratamento de distúrbios neurológicos em adultos. Durante a revisão, percebeu-se sólidas evidências de seu potencial benefício em uma variedade de condições neurológicas, ampliando ainda mais o escopo de aplicação dessa abordagem terapêutica³⁰.

À medida que avançamos no entendimento da relação entre dieta cetogênica e epilepsia, torna-se cada vez mais evidente a importância de incentivar novas pesquisas nessa área. A condução de estudos adicionais pode oferecer insights ainda mais profundos sobre os mecanismos subjacentes aos benefícios terapêuticos da dieta cetogênica, permitindo o desenvolvimento de intervenções mais precisas e eficazes para o controle dos eventos epilépticos.

Assim, investir em pesquisas sobre dieta cetogênica e epilepsia pode levar a avanços que transcendem os limites da neurologia e da epileptologia. A compreensão aprofundada dos efeitos da dieta cetogênica no cérebro e no metabolismo energético pode abrir novas oportunidades para o desenvolvimento de intervenções dietéticas inovadoras no tratamento de uma variedade de distúrbios neurológicos e metabólicos, potencialmente beneficiando milhões de pessoas em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

¹Berg AL, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. National Library of Medicine [Internet]. 2011 [citado em 14 de Maio de 2024]; DOI 10.1111/j.1528-1167.2011.03101.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21635233/>.

²OMS diz que 50 milhões sofrem de epilepsia no mundo [Internet]. ONU News: Edgard Júnior; 2017 [citado em 14 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2017/02/1577201>

³Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, et al. Epilepsy: new advances. National Library of Medicine [Internet]. 2015 [acessado em 14 de Maio de 2024]; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25260236/>.

⁴Löscher W, Friedman A. Structural, Molecular, and Functional Alterations of the Blood-Brain Barrier during Epileptogenesis and Epilepsy: A Cause, Consequence, or Both?. National Library of Medicine [Internet]. 16 de Jan de 2020 [citado em 16 de Maio de 2024]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014122/>.

⁵Makridis KL, Klotz KA, Ramantani G, et al. Epilepsy surgery in early infancy: A retrospective, multicenter study. National Library of Medicine [Internet]. 2023 Jul 23 [citado em 16 de Maio de 2024]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10472416/>.

⁶Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs. National Library of Medicine [Internet]. 26 de Dez de 2017 [citado em 16 de Maio de 2024]; DOI 10.1001/jamaneurol.2017.3949. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885858/>.

⁷Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ, et al. A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): Results, insights, and future directions. National Library of Medicine [Internet]. 2013 [citado em 17 de Maio de 2024]; DOI 10.1016/j.yebeh.2013.09.032. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24386671/>.

⁸Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. National Library of Medicine [Internet]. 17 de Jun de 2009 [citado em 17 de Maio de 2024]; DOI 10.1177/0883073809337162. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19535814/>.

⁹Zhu H, Bi D, Zhang Y, Kong C, Du J, Wu X, et al.. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. Signal Transduction and Targeted Therapy. National Library of Medicine [Internet]. 17 de Jan de 2022 [citado em 20 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00831-w>

¹⁰Rs F, Jh C, Ja F, N H, E H, Fe J, et al.. Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [Internet]. Epilepsia. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28276060/>

¹¹Costa LLO, Brandão EC, Segundo LMBM. Atualização em epilepsia: revisão de literatura. Revista Médica (São Paulo) [Internet]. Mar 2020 [acessado em 24 de Mai de 2023]:170-181. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/157412>.

¹²Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. Relatório oficial da ILAE: uma definição clínica prática de epilepsia. Epilepsia [Internet]. 14 de Abril de 2014 [acessado em 17 de Mai de 2023]; DOI 10.1111/epi.12550. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24730690/>.

¹³Pal DK, Ferrie C, Addis L, et al. Idiopathic focal epilepsies: the "lost tribe". National Library of Medicine [Internet]. 2016 [citado em 23 de Maio de 2024]; DOI 10.1684/epd.2016.0839. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27435520/>

¹⁴Manchetti RL, Proença ICGF. Manual Prático de Neuropsiquiatria de Epilepsia [Internet]. 1st ed. Rio de Janeiro: Thomson Digital; 2019 [acessado em 24 de Mai de 2023]. 191 p. ISBN: 978-85-352-9326-5. Disponível em: [file:///C:/Users/izabe/Downloads/2\)%20AtualizaA%CC%83%C2%A7A%CC%83%C2%A3o%20em%20epilepsia%20revisA%CC%83%C2%A3o%20de%20literatura.pdf](file:///C:/Users/izabe/Downloads/2)%20AtualizaA%CC%83%C2%A7A%CC%83%C2%A3o%20em%20epilepsia%20revisA%CC%83%C2%A3o%20de%20literatura.pdf)

¹⁵Fisher RS, Cross JH, French JA, et al.. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Wiley Online Library [Internet]. 2017 [acessado em 24 de Mai de 2023]; DOI <https://doi.org/10.1111/epi.13670>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13670>

¹⁶Wilmshurst JM, Berg AT, Lagae L, et al. The challenges and innovations for therapy in children with epilepsy. National Library of Medicine [Internet]. 2014 [citado em 23 de Maio de 2024]; DOI 10.1038/nrneuro.2014.58. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24709890/>.

- ¹⁷Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Dietas cetogênicas para epilepsia resistente a medicamentos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 24 de Jun de 2020 [citado em 19 de Mai de 2023]; DOI <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub5>. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001903.pub5/full>
- ¹⁸Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, *et al.*. Manejo clínico ideal de crianças recebendo terapias dietéticas para epilepsia: recomendações atualizadas do International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Aberta* [Internet]. 21 de Mai de 2018 [acessado em 21 de Mai de 2023]; DOI 10.1002/epi4.12225. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29881797/>.
- ¹⁹W Wells J, Swaminathan A, Paseka J, *et al.* Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. *National Library of Medicine* [Internet]. 2020 [citado em 10 de Jun de 2024]; DOI 10.3390/nu12061809. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32560503/>.
- ²⁰Zare M, Okhovat AA, Esmailzadeh A, Mehvari J, Najafi MR, Saadatnia M. Dieta de Atkins modificada em adulto com epilepsia refratária: Um ensaio clínico randomizado controlado. *Revista Iraniana de Neurologia* [Internet]. 4 de Abr de 2017 [citado em 10 de Jun de 2024]; 16(2):72–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761628/#full-view-affiliation-1>
- ²¹Olson CA, Vuong HE, Yano JM, *et al.*. A microbiota intestinal medeia os efeitos anticonvulsivantes da dieta cetogênica. *Célula* [Internet]. 14 de Jun de 2018 [acessado em 21 de Mai de 2023]; DOI 10.1016/j.cell.2018.04.027. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804833/>.
- ²²Newell C, Bomhof MR, Reimer RA, *et al.* Dieta cetogênica modifica a microbiota intestinal em um modelo murino de transtorno do espectro autista. *Autismo molecular* [Internet]. 01 de Set de 2016 [acessado em 01 de Jun de 2023]; DOI 10.1186/s13229-016-0099-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27594980/>.
- ²³Imdad KL, Abualait T, Kanwal A, *et al.* The Metabolic Role of Ketogenic Diets in Treating Epilepsy. *National Library of Medicine* [Internet]. 2022 [citado em 14 de Jun de 2024]; DOI 10.3390/nu14235074. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36501104/>.
- ²⁴Kuchkuntla AR, Shah M, Velapati S, *et al.* Ketogenic Diet: an Endocrinologist Perspective. *National Library of Medicine* [Internet]. 2019 [citado em 14 de Jun de 2024]; DOI 10.1007/s13668-019-00297-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705484/>.
- ²⁵Masino SA, Rho JM. Metabolism and epilepsy: Ketogenic diets as a homeostatic link. *National Library of Medicine* [Internet]. 2019 [citado em 14 de Jun de 2024]; DOI 10.1016/j.brainres.2018.05.049. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29883626/>.
- ²⁶D'Andrea Meira I, Romão TT, Prado HJP, *et al.* Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *National Library of Medicine* [Internet]. 2019 [citado em 16 de Jun de 2024]; DOI 10.3389/fnins.2019.00005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760973/>.

- ²⁷Broom GM, Shaw IC, Rucklidge JJ. The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease. National Library of Medicine [Internet]. 2019 [citado em 15 de Jun de 2024]; DOI 10.1016/j.nut.2018.10.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30554068/>.
- ²⁸Mishra P, Singh SC, Ramadass B. Drug resistant epilepsy and ketogenic diet: A narrative review of mechanisms of action. World Neurosurgery: X. 2024.
- ²⁹Zhang Y, Li Y, Ni Y, et al. Long-term effectiveness and seizure recurrence risk factors of ketogenic diet for pediatric refractory epilepsy: Experience from a tertiary care center in China. Wiley Online Library [Internet]. 2023 [citado 14 de Jun de 2024]; DOI <https://doi.org/10.1002/epd2.20160>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epd2.20160>
- ³⁰ Herrero JR, Villarroya EC, Peñas JGG, et al. [Ketogenic dietary therapies for epilepsy: Experience in 160 patients over 18 years]. National Library of Medicine [Internet]. 2021 [citado em 14 de Jun de 2024]; DOI 10.1016/j.anpedi.2021.05.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34140236/>.
- ³²McDonald Tjw, Cervenka MC. The Expanding Role of Ketogenic Diets in Adult Neurological Disorders. National Library of Medicine [Internet]. 2018 [citado em 14 de Jun de 2024]; DOI 10.3390/brainsci8080148. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096755/>.