

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO**

**EFEITOS DE DIETA CETOGÊNICA À BASE DE ÓLEO DE COCO OU DE
TRIENANTINA SOBRE O STATUS *EPILEPTICUS*, INDUZIDO POR INJEÇÃO
INTRAPERITONEAL DE PILOCARPINA, EM RATOS**

ICLÉA ROCHA LESSA GAMA

MACEIÓ-2012

ICLÉA ROCHA LESSA GAMA

EFEITOS DE DIETA CETOGÊNICA À BASE DE ÓLEO DE COCO OU DE TRIENANTINA SOBRE O STATUS *EPILEPTICUS*, INDUZIDO POR INJEÇÃO INTRAPERITONEAL DE PILOCARPINA, EM RATOS

Dissertação apresentada à Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas como requisito à obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Orientadora: **Profa. Dra. Terezinha da Rocha Ataide**
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas

Co-Orientador: **Prof. Dr. Euclides Maurício Trindade Filho**
Departamento de Fisiologia Humana
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

MACEIÓ-2012

Catalogação na Fonte

Universidade Federal de Alagoas

Biblioteca Central

Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

G184e Gama, Icléa Rocha Lessa.

Efeitos de dieta cetogênica à base de óleo de coco ou de trienantina sobre o status epilepticus, induzido por injeção intraperitoneal de pilocarpina, em ratos / Icléa Rocha Lessa Gama. – Maceió, 2012.

74 f. : il.

Orientadora: Terezinha da Rocha Ataide.

Co-orientador: Euclides Maurício Trindade Filho.

Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas.

Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição, 2012.

Bibliografia: f. 61-70.

Apêndices: f. 72.

Anexos: f. 74.

1. Dieta cetogênica. 2. Óleo de coco. 3. Trienantina. I. Título.

CDU: 612.39:665.353.6

À professora Terezinha, por ter acreditado em mim, desde o início, na graduação... Por sua dedicação..., atenção..., compreensão..., gentileza..., carinho e amizade, sempre... Por seu terno olhar de “verdadeira educadora”, sempre enxergando a pessoa e não apenas o aluno; buscando especialmente a qualidade e valorizando desde o pequenino esforço; compreendendo os limites de cada ser, sua individualidade... Pelo incentivo à disciplina e à dedicação ao estudo e por fazer tudo parecer ser mais fácil, apenas por estar ao meu lado... Pela “ternura de mãe” que lhe tenho e que Deus me presenteou ao coração...

À professora Suzana, a quem tanto admiro... Pelos ensinamentos especialmente valiosos que ficarão eternamente no meu coração... Gentileza, sensibilidade, entendimento, cuidado, dedicação, carinho, generosidade, amizade... Ao Fernando, quem me inspirou forças e esperanças para continuar sempre; em quem me espelhei para ter confiança, garra e vontade de vencer todas as dificuldades... Quem sempre está no meu coração, em todos os momentos da minha vida... A quem amo tanto...

Aos meus sobrinhos tão amados, “as alegrias do meu coração”.

Aos meus irmãos, “partes inseparáveis de mim”.

À minha mãe, “o alicerce da minha vida e a minha própria vida”.

Ao “Senhor Jesus”, por ser as minhas forças, eternamente!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida, pelas pessoas que amo, por tudo que me permitiu conquistar até hoje e pelas forças que me doa em todos os momentos, especialmente naqueles de maior dificuldade.

Ao Senhor Jesus, “Irmão Maior”, por sustentar o meu coração, quando julgo não poder mais seguir em frente.

À minha família, aqueles que amo tanto, por darem sentido a minha vida!

Às queridas professoras Suzana Lima de Oliveira e Terezinha da Rocha Ataíde, pelo incentivo, apoio, confiança e, acima de tudo, por sempre terem acreditado em nós, fortalecendo o nosso ideal.

Ao estimado professor Euclides Maurício Trindade Filho, por toda atenção com que sempre nos acolheu, pelos momentos de estudo e orientações e por ter estado do nosso lado durante as induções do *Status Epilepticus* e análises dos vídeos, sempre com tamanha simplicidade e sabedoria, compreensão e paciência, dedicação e cuidado.

Ao professor Daniel Leite Góes Gitaí, pelas sábias orientações que aprimoraram o nosso trabalho, valorizando-o e enriquecendo-o.

Ao professor Adriano Eduardo Lima da Silva, pelas importantes e generosas contribuições que fortaleceram esta pesquisa.

Ao professor Cyro Rego Cabral Junior, pela atenção que dispensou ao nosso trabalho, na dedicação às nossas análises estatísticas.

Ao Nassib Bezerra Bueno, pelas análises estatísticas e revisão cuidadosa do nosso trabalho, suas contribuições adicionais imprescindíveis, gentileza e atenção, sempre.

À Isabelle Tenório de Melo, companheira da pesquisa, por ter dividido todos os momentos, desde as pequenas e imensas dificuldades às significantes conquistas, fruto do nosso sacrificado suor.

À Tâmara Kelly de Castro Gomes, por ter estado do nosso lado desde o início, na implantação do protocolo de pesquisa/experimento, sempre com imensa dedicação, responsabilidade e segurança. Peça fundamental na realização deste trabalho!

À Leila Rodrigues de Mendonça, pelos imprescindíveis esclarecimentos acerca das análises dos vídeos do *Status Epilepticus*.

À Elenita Marinho Albuquerque Barros, técnica do Laboratório de Nutrição Experimental da FANUT, pelo apoio fundamental que nos dispensou, desde as pequenas

tarefas do cotidiano de um biotério, até os treinamentos das técnicas empregadas para o desenvolvimento do nosso protocolo de pesquisa, sempre com tanta boa vontade em nos ajudar. Por nos acompanhar durante os dias de indução do *Status Epilepticus* e sacrifício dos animais, orientando-nos em todos os procedimentos necessários.

As estagiárias Jaqueline Almeida Galvão, Wanessa dos Santos Pereira, Raphaela Costa Ferreira e Bruna Rocha Domingos, integrantes da pesquisa, sem ajuda das quais não teríamos conseguido alcançar o nosso objetivo.

Aos colegas do curso, pelo importante compartilhamento de conhecimentos fundamentais à construção do real saber. Em especial, ao Fabiano da Mota Silva Siqueira, à Karla Patrícia Pinto da Silva Azeredo, à Rose Caroline Correia da Silva, ao Suank Alves de Melo e ao Vitor Luiz de Melo Silva, pela companhia, incentivo, paciência e ajuda, durante esses dois anos de convivência.

A todos os professores da Faculdade de Nutrição (FANUT), pelo compromisso com a responsabilidade de contribuir para a formação de profissionais competentes e conscientes.

Ao Biotério Central da Universidade Federal de Alagoas (BIOCEN/UFAL), por nos fornecer os animais para esta pesquisa.

À Universidade Federal de Alagoas (UFAL), que proporcionou o desenvolvimento e aperfeiçoamento de valiosos conhecimentos que hoje fazem parte de todas as conquistas eternas que trago em meu ser.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de pesquisa.

Finalmente, agradeço, em especial, a cada um dos animais que participou desta pesquisa. A todos o meu respeito, na certeza de que permanecem na ação que busca o bem comum.

“A satisfação está no esforço e não no resultado final.”

Mahatma Gandhi

RESUMO

A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico que afeta pessoas em todos os países do mundo, caracterizado por crises epilépticas recorrentes, que são as reações físicas ao aparecimento súbito e geralmente breve de descargas elétricas excessivas, em grupos de células situados em diferentes regiões do cérebro. Robustas evidências associam o quadro de *Status Epilepticus* na infância com o desenvolvimento posterior de epilepsia. O *Status Epilepticus* é um estado agudo, caracterizado por uma única crise epiléptica prolongada, com duração maior ou igual a 30 minutos, ou por repetitivas crises epilépticas de menor duração, sem haver, no entanto, o recobramento da consciência entre seus intervalos. A maioria das pessoas acometidas por epilepsia, quando tratada de forma adequada, alcança um controle satisfatório das crises convulsivas. Entretanto, aproximadamente 30% dos indivíduos afetados não respondem à terapia medicamentosa, às chamadas drogas antiepilepticas, por isso, a necessidade imprescindível de afirmação de outras opções terapêuticas, como a estimulação do nervo vago, a cirurgia e a dieta cetogênica. A presente dissertação destaca a importância da dieta cetogênica no contexto da epilepsia farmacorresistente, numa revisão da literatura, e averigua o efeito de diferentes fontes lipídicas, em proporções cetogênicas, sobre o *Status Epilepticus* induzido por pilocarpina, em ratos *Wistar*. Inicialmente, é apresentado o capítulo de revisão, intitulado *Dieta cetogênica: controle e prevenção de crises epilépticas*, o qual reúne informações da literatura científica acerca da utilização da dieta cetogênica rica em triglicerídeos de cadeia média, especialmente, a exemplo do óleo de coco e da trienantina, como um tratamento não medicamentoso alternativo para a epilepsia de difícil controle e para o *Status Epilepticus*. Na sequência, um artigo original, intitulado *Efeitos de dieta cetogênica à base de óleo de coco ou de trienantina sobre o Status Epilepticus induzido por injeção intraperitoneal de pilocarpina, em ratos*, que trata de um estudo experimental, que investigou a repercussão do consumo de dieta cetogênica rica em óleo de soja ou em triglicerídeos de cadeia média, à base de óleo de coco ou de trienantina, na prevenção e/ou no controle de crises epilépticas. Os resultados aqui alcançados permitem atribuir um provável efeito protetor das dietas cetogênicas sobre o quadro de *Status Epilepticus* apresentado pelos animais.

Palavras-chave: Dieta cetogênica, óleo de coco, trienantina.

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic neurological disorder that affects people in all countries of the world, characterized by recurrent seizures, which are physical reactions to sudden and usually brief excessive electrical discharges in groups of cells located in different brain regions. Robust evidence to associate the table *Status Epilepticus* in childhood with the subsequent development of epilepsy. Status epilepticus is an acute state, characterized by a single prolonged epileptic seizures, with a duration greater than or equal to 30 minutes, or by repeating a shorter duration of seizures, without, however, the recobramento awareness of their ranges. Most people affected by epilepsy, when treated properly, achieves a satisfactory control of seizures. However, approximately 30% of affected individuals do not respond to drug therapy, the so-called anti-epileptic drugs, therefore, the indispensable necessity of affirming other therapeutic options, such as vagus nerve stimulation, ketogenic diet and surgery. This work highlights the importance of the ketogenic diet in the context of epilepsy farmacorresistente, a literature review, and verify the effect of different lipid sources in ketogenic ratios on the *Status Epilepticus* induced by pilocarpine in Wistar rats. Initially, the chapter is presented for review, entitled *Ketogenic diet: control and prevention of epileptic seizures*, which gathers information from the scientific literature about the use of the ketogenic diet rich in medium chain triglycerides, especially, like coconut oil and trienantin as an alternative nonpharmacological treatment for intractable epilepsy and for *Status Epilepticus*. Following an original article, entitled *Effects of ketogenic diet based on coconut oil or trienantin on Status Epilepticus induced by intraperitoneal injection of pilocarpine in rats*, which is an experimental study that investigated the impact of food intake ketogenic rich soy oil and medium chain triglycerides, based on coconut oil or trienantin in the prevention and / or control of epileptic seizures. The results obtained here allow us to assign a probable protective effect of ketogenic diets on the framework for *Status Epilepticus* presented by animals.

Key words: Ketogenic diet, coconut oil, triheptanoin.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Número médio de pessoas com epilepsia por 1000 habitantes, em diferentes regiões do mundo.....	21
FIGURA 2 – Número médio de pessoas com epilepsia por 1000 habitantes, ao redor do mundo, agrupados pela renda.....	21
FIGURA 3 – Coco (<i>Cocos nucifera L.</i>).....	31
FIGURA 4 – Trienantina (trieptanoína).....	32

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Prevalência de epilepsia por 1000 habitantes, em estudos realizados no Brasil.....	22
(Capítulo de revisão)	
QUADRO 1 – Composição da dieta comercial.....	41
(Artigo de resultados)	
QUADRO 2 – Composição das dietas cetogênicas.....	42
(Artigo de resultados)	

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Ganho de peso total, ingestão total, ingestão total de energia e coeficiente de eficiência alimentar (CEA) dos animais distribuídos nos grupos Controle, CetoTAGsoja, CetoTAGcoco e CetoTAGC ₇ , em 20 dias de experimento.....	46
TABELA 2 – Análise comportamental dos animais distribuídos nos grupos Controle, CetoTAGsoja, CetoTAGcoco e CetoTAGC ₇ , em 20 dias de experimento.....	48-49
TABELA 3 – Tipo da primeira crise antes do <i>SE</i> , presença ou não de crise tônica e de corrida antes do <i>SE</i> e morte no <i>SE</i> ou após o <i>SE</i> , por grupo dietético, em 20 dias de experimento.....	50

LISTA DE ABREVIACÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

ATP – Trifosfato de adenosina

DAE – Drogas antiepilepticas

DC – Dieta cetogênica

DNA – *Deoxyribonucleic acid*

EEG – Eletroencefalograma

EN – Exame neurológico

EUA – Estados Unidos da América

EROs – Espécies reativas de oxigênio

GABA – *Gamma-aminobutyric acid*

IBE – *International Bureau for Epilepsy*

ILAE – *International League Against Epilepsy*

NPY – Neuropeptídeo Y

Q – Questionário

SE – *Status Epilepticus*

SNC – Sistema nervoso central

TCM – Triglicerídeo de cadeia média

TCL – Triglicerídeo de cadeia longa

WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

1 INTRODUÇÃO GERAL.....	15
2 CAPÍTULO DE REVISÃO.....	18
Dieta cetogênica: controle e prevenção de crises epilépticas	
3 ARTIGO DE RESULTADOS.....	35
Efeitos de dieta cetogênica à base de óleo de coco ou de trienantina sobre o <i>Status Epilepticus</i> , induzido por injeção intraperitoneal de pilocarpina, em ratos	
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
5 REFERÊNCIAS.....	60
6 APÊNDICE.....	71
7 ANEXO.....	73

1 INTRODUÇÃO GERAL

A epilepsia é uma síndrome caracterizada predominantemente por recorrentes interrupções imprevisíveis da função normal do cérebro, denominadas de ataques epilépticos. Não é uma doença singular, mas uma variedade de desordens que refletem a disfunção cerebral subjacente, o que pode resultar de muitas causas diferentes. É um dos distúrbios neurológicos mais comuns, especialmente em crianças e adolescentes; indivíduos portadores de epilepsia de difícil controle estão mais vulneráveis a complicações clínicas e ao óbito, além de enfrentarem grandes dificuldades de integração social (FISHER et al., 2005; TERRA et al., 2011).

A condição caracterizada por crise epiléptica de longa duração ou por sucessivas crises epilépticas de menor permanência é denominada de *Status Epilepticus (SE)*, uma emergência médica, com risco potencial de morbidade e mortalidade significativas. Quando o *SE* não pode ser controlado com a terapia medicamentosa inicial, outras opções devem ser consideradas, a exemplo da cirurgia e da dieta cetogênica (DC) (SCHREIBER e GAILLARD, 2011; SINGH e GAILLARD, 2009; WHELESS, 2010).

A dieta cetogênica tem sido empregada, especialmente em crianças, desde 1921, no tratamento da epilepsia farmacorresistente, embora o seu mecanismo de ação ainda não esteja totalmente elucidado (BODENANT et al., 2008). Sua composição oferece elevado teor de lipídeos, baixa porcentagem em carboidratos e valores adequados de vitaminas, minerais e, frequentemente, de proteínas, apresentando uma relação habitual de 3:1 ou 4:1 [lipídios(g): carboidratos(g) + proteínas(g)]. O efeito antiepiléptico da DC geralmente se verifica nas primeiras duas semanas após o seu início. Estudos em animais, nos quais as crises convulsivas foram induzidas por pentilenotetrazol (PTZ) e Flurotil, corroboram a sua eficácia; em roedores, verificou-se aumento significativo no limiar de convulsão epiléptica cerca de 1-2 semanas após o início do tratamento cetogênico (BOUGH e EAGLES, 1999; BOUGH et al., 2006; RHO et al., 1999). Além disso, um potencial efeito neuroprotetor da DC tem sido sugerido, pela sua capacidade de reduzir a perda celular e o brotamento de fibras musgosas após o *Status Epilepticus* (LINARD et al., 2010).

Neste sentido, a presente dissertação destaca a importância da DC no contexto da epilepsia farmacorresistente, numa revisão da literatura, e averigua o efeito de diferentes fontes lipídicas, em proporções cetogênicas, sobre o *SE*.

induzido por pilocarpina, em ratos *Wistar*. Inicialmente, é apresentado o capítulo de revisão, intitulado *Dieta cetogênica: controle e prevenção de crises epilépticas*, o qual reúne informações da literatura científica acerca da utilização da DC rica em triglicerídeos de cadeia média (TCM), especialmente, a exemplo do óleo de coco e da trienantina, como um tratamento não medicamentoso alternativo para a epilepsia de difícil controle e para o *Status Epilepticus*.

Em sequência, um artigo original, intitulado *Efeitos de dieta cetogênica à base de óleo de coco ou de trienantina sobre o Status Epilepticus induzido por injeção intraperitoneal de pilocarpina, em ratos*, o qual apresenta um estudo experimental que investigou a repercussão do consumo de DC rica em TCM, à base de óleo de coco ou de trienantina, na prevenção e/ou no controle de crises epilépticas em ratos submetidos à indução do *SE* por pilocarpina. Buscou-se, desta forma, fornecer informações acerca de novas fontes lipídicas, especialmente de TCM, para a elaboração de dietas cetogênicas, no contexto da problemática ora estudada.

2 CAPÍTULO DE REVISÃO

Dieta cetogênica: controle e prevenção de crises epilépticas

EPILEPSIA E O STATUS EPILEPTICUS (SE)

A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico que afeta pessoas em todos os países do mundo, caracterizado por crises epilépticas recorrentes, que são as reações físicas ao aparecimento súbito e geralmente breve de descargas elétricas excessivas, em grupos de células situados em diferentes regiões do cérebro. A Liga Internacional Contra a Epilepsia (*International League Against Epilepsy* – ILAE) define a síndrome como um transtorno cerebral, caracterizado pela predisposição persistente em gerar crises convulsivas, acarretando graves consequências neurobiológicas, cognitivas e sociais (WHO; ILAE; IBE, 2005).

A denominação da síndrome “epilepsia” advém da palavra grega *epilambanein*, que significa apossar-se de, apanhar de surpresa, fenômeno que acomete de súbito, originando, por conseguinte, a expressão ataque epiléptico (SILVA e CAVALHEIRO, 2004; REGO, 2011). As referências mais remotas de que se tem registro na história são atribuídas aos antigos povos egípcios e sumérios, datando de aproximadamente 3.500 a.C. O principal documento referente a neurologia no Egito Antigo, o chamado *Papiro de Smith*, faz menção a crises convulsivas, quando descreve pessoas com lesões na cabeça, em torno de 1.700 a.C. Na Suméria (Mesopotâmia), nesse mesmo período, inúmeros escritos em acadiano documentam o que, no presente, a ciência designa por crises epilépticas. Manuscritos mais contemporâneos, como as escrituras bíblicas do primeiro século, igualmente mencionam a ocorrência de tais manifestações (SILVA e CAVALHEIRO, 2004).

Hipócrates (460 – 377 a.C.), filósofo grego que viveu no século V a.C., foi o primeiro personagem histórico que asseverou que a causa da epilepsia estava no cérebro. Seus escritos, em particular aquele intitulado *Da Doença Sagrada*, conferiram causas físicas às doenças neurológicas, identificando o cérebro como o ponto de partida para a compreensão do comportamento do ser humano. A partir de então, o conhecimento acerca do sistema nervoso tem permitido o impulso e o avanço de pesquisas científicas relacionadas à neurologia, em especial, à epilepsia (SILVA e CAVALHEIRO, 2004).

A epilepsia pode ser classificada, em âmbito geral, sob duas formas: a chamada epilepsia idiopática, a qual não possui uma causa conhecida, o tipo mais comum, acometendo seis em cada dez pessoas com a enfermidade, e,

ainda, a epilepsia com uma causa conhecida, denominada epilepsia secundária, ou epilepsia sintomática (WHO; ILAE; IBE, 2005).

Em 2010, a ILAE propôs uma nova classificação, ainda sob análise, na qual a epilepsia pode ser classificada, segundo a etiologia, em: 1) epilepsia genética, consequência direta de uma disfunção genética conhecida ou presumida, onde as crises representam o sintoma primário da doença; 2) epilepsia estrutural ou metabólica, onde, conceitualmente, existe uma condição distinta, estrutural ou metabólica ou outra enfermidade, relacionada a uma considerável elevação do risco de desenvolver epilepsia (entre as lesões estruturais destacam-se os danos cerebrais, oriundos da perda de oxigênio, traumas durante o parto, traumatismo craniano, acidente vascular encefálico, infecções, tais como a meningite ou a encefalite, infestações, a exemplo da neurocisticercose, além de tumores cerebrais); e, 3) epilepsia de causa desconhecida, ou seja, a natureza da causa subjacente não é conhecida, podendo existir uma falha genética basilar ou ser resultado de um distúrbio isolado, até então não reconhecido.

Os tipos de crises epilépticas variam muito quanto à intensidade e à duração, refletindo disfunção específica do tecido cerebral. De acordo com a área atingida, as crises repercutem sintomas motores, sensoriais, autonômicos ou psíquicos, associados ou não a alterações de consciência (GARCIA; MORALES; GUIU, 2010; NONINO-BORGES et al., 2004; RAIMANN et al., 2007; SRINIVAS, 2010).

A desordem está entre as mais frequentes e graves enfermidades crônicas em todo o mundo, atingindo cerca de 50 milhões de pessoas, acometendo desde as crianças, especialmente, a adultos, das quais 85% vivem em países em desenvolvimento. Estima-se que 2,4 milhões de novos casos ocorram a cada ano, em nível mundial; destes, ao menos 50% têm início na infância ou na adolescência, sendo mais frequente em indivíduos com idade inferior a 20 anos ou acima dos 60 (WHO; ILAE; IBE, 2005).

Nos países desenvolvidos, a incidência de epilepsia é 24-53 por 100.000 habitantes/ano, já nos países em desenvolvimento, de 49,3-190 por 100.000 habitantes/ano. Estima-se, ainda, que 70 a 80% das pessoas com epilepsia podem usufruir de vida normal, quando tratadas adequadamente; entretanto, em alguns lugares do globo, especialmente nos países em desenvolvimento, 80 a

90% destes indivíduos não recebem o necessário tratamento, em consequência dos precários recursos destinados à saúde e da persistente exclusão social. Nestes países, a prevalência de epilepsia ativa, caracterizada pela ocorrência de pelo menos uma crise epiléptica nos últimos dois ou cinco anos (BORGES et al., 2001; BORGES et al., 2004; GOMES et al., 2002; NORONHA et al., 2007), está em torno de 4-10 por 1000 habitantes; prevalências mais elevadas têm sido relatadas na África Subsaariana e nas Américas Central e do Sul (WHO; ILAE; IBE, 2005).

As figuras 1 e 2 apresentam o número médio de pessoas com epilepsia por 1000 habitantes, em diferentes regiões do mundo, e a sua distribuição em grupos, de acordo com a renda.

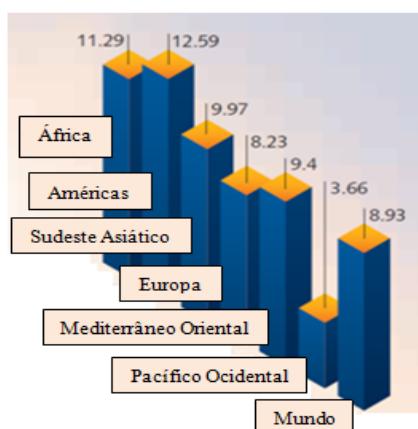


Figura 1 – Número médio de pessoas com epilepsia por 1000 habitantes, em diferentes regiões do mundo.
Fonte: WHO, ILAE e IBE (2005).

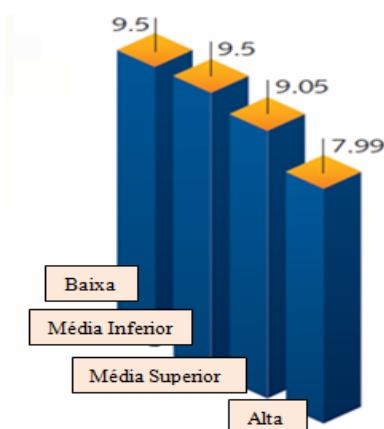


Figura 2 – Número médio de pessoas com epilepsia por 1000 habitantes, ao redor do mundo, agrupados pela renda.
Fonte: WHO, ILAE e IBE (2005).

No Brasil, ainda não há estatísticas nacionais acerca da prevalência ou da incidência de epilepsia; por ser um país muito populoso (190.732.694 pessoas) e por apresentar intensa diversidade regional, a realização de estudos populacionais desse porte, com qualidade, se torna difícil (IBGE, 2010; NONINO-BORGES et al., 2004; SAMPAIO, 2009). Alguns estudos epidemiológicos publicados no país apresentam a prevalência da referida desordem, em

determinadas localidades de sua extensão territorial, com diferentes condições culturais e sociais (BORGES et al., 2004; CALVANO et al., 2010; GOMES et al., 2002; NORONHA et al., 2007), inclusive em uma comunidade indígena (BORGES et al., 2001), cujos resultados estão ilustrados no quadro 1.

Autores	Estado	População	Prevalência	Prevalência de epilepsia ativa	Método ³
BORGES et al. (2001)	Mato Grosso (Tribo indígena)	483	18,6	12,4 ¹	Q + EN + EEG
GOMES et al. (2002)	Rio de Janeiro	982	16,2	5,1 ²	Q + EN
BORGES et al. (2004)	São Paulo	17.293	18,6	13,3 ¹	Q + EN
NORONHA et al. (2007)	São Paulo	96.300	9,6	5,6 ¹	Q
CALVANO et al. (2010)	Alagoas	*	24,2	*	Q + EN + EEG

Quadro 1 - Prevalência de epilepsia por 1000 habitantes, em estudos realizados no Brasil

¹Critério para epilepsia ativa: pelo menos uma crise epiléptica nos últimos dois anos.

²Critério para epilepsia ativa: pelo menos uma crise nos últimos cinco anos.

³Q: questionário; EN: exame neurológico; EEG: eletroencefalograma.

*Não especificada no texto.

Robustas evidências associam o quadro de *Status Epilepticus* (SE) na infância com o desenvolvimento posterior de epilepsia. O *Status Epilepticus* é um estado agudo caracterizado por uma única crise epiléptica prolongada, com duração maior ou igual a 30 minutos, ou por repetitivas crises epilépticas de menor duração, sem haver, no entanto, o recobramento da consciência entre seus intervalos (CASTELHANO et al., 2010; GARZON, 2008; ILAE, 1993). Estudos retrospectivos indicam uma correlação entre epilepsia do lobo temporal em pacientes adultos e a ocorrência de crises convulsivas e SE na infância (SANTOS et al., 2000).

Por se tratar de uma grave desordem neurológica, que traz sérias consequências cerebrais, muitas delas irreversíveis, é imprescindível cessar o SE, limitando seus danos no tecido cerebral. Indivíduos que sobrevivem ao SE

frequentemente desenvolvem déficits cognitivos, de magnitude variada, e epilepsia (DESHPANDE e DeLORENZO, 2011).

A primeira pesquisa populacional acerca de *SE*, desenvolvida nos Estados Unidos da América, revelou incidência de aproximadamente 50 episódios/habitantes/ano, sendo mais frequente no primeiro ano de vida e em idosos acima de 60 anos de idade.

No Brasil, a projeção destes números indica a ocorrência aproximada de 90.000 casos de *SE*/ ano (GARZON, 2008). Estudo realizado por DeLorenzo et al. (1996), no estado da Virgínia-EUA, demonstrou que a incidência de *SE* na população negra é acentuadamente maior que na população branca (80 e 20%, respectivamente), o que indica possível influência de fatores étnicos. A taxa de mortalidade relacionada ao *SE* é bastante variável, podendo alcançar valores de até 58% de óbitos, dependendo da etiologia e da faixa etária acometida (GARZON, 2008).

Em 1981, a ILAE classificou as síndromes epilépticas, de acordo com as características das crises desenvolvidas, em parciais ou generalizadas.

Recentemente, o termo “parcial” foi substituído por “focal”. Crises epilépticas focais são conceituadas como oriundas dentro das redes restritas a um hemisfério, podendo ser modestamente localizadas ou mais vastamente distribuídas; podem ser originárias de estruturas subcorticais. Crises epilépticas generalizadas, por sua vez, são reconhecidas como oriundas de algum ponto e rapidamente abrangem redes dispostas bilateralmente, podendo incluir estruturas corticais e subcorticais, porém, não necessariamente todo o córtex (ILAE, 2010).

Alguns fatores, como acidente vascular cerebral, traumatismo craniano, tumores cerebrais, desordens metabólicas, intoxicações, infecções do sistema nervoso central (SNC) e encefalites, anoxia e hipoxia, são possíveis causas de *SE*. Assim, indivíduos com e sem diagnóstico prévio de epilepsia podem desenvolver *SE*. Naqueles com epilepsia, a causa mais freqüente é a interrupção do tratamento medicamentoso (GARZON, 2008; NELIGAN e SHORVON, 2010).

A maioria das pessoas acometidas por epilepsia, quando tratada de forma adequada, alcança um controle satisfatório das crises convulsivas. Entretanto, aproximadamente 30% dos indivíduos afetados não respondem à terapia medicamentosa, às chamadas drogas antiepilepticas (DAE), por isso, a

necessidade imprescindível de afirmação de outras opções terapêuticas, como a estimulação do nervo vago, a cirurgia e a dieta cetogênica (DC).

Adicionalmente, com freqüência, verifica-se rápido desenvolvimento de farmacorresistência às DAE, especialmente quando a duração das crises convulsivas se prolonga, reafirmando, assim, a necessidade de consolidação de novas estratégias para o tratamento e, se possível, para a prevenção do mal (DESHPANDE e DeLORENZO, 2011; GARCIA; MORALES; GUIU, 2010; WHO; ILAE; IBE, 2005).

Tais indivíduos, especialmente aqueles nos quais a medicação não surte qualquer efeito, tendem a desenvolver quadros de depressão, ansiedade e, até mesmo, distúrbios psicológicos, gerando grande dificuldade de interação social. Dentre as consequências psicológicas e sociais mais danosas e frequentes, podem-se destacar a baixa autoestima, a exclusão social, as dificuldades de inserção no mercado de trabalho, as aposentadorias precoces, o desemprego e os problemas familiares e de relacionamento pessoal e interpessoal, todas resultantes do profundo impacto que as crises epilépticas propagam por sobre a qualidade de vida desses indivíduos (AZEVEDO et al., 2004; GARCIA; MORALES; GUIU, 2010; GRABOWSKA-GRZYB et al., 2006; KANNER, 2003; WHO; ILAE; IBE, 2005). Até o momento, existem cerca de 28 drogas anticonvulsivantes utilizadas em todo o mundo, para o tratamento convencional da epilepsia. Dentre as mais comuns, as mais antigas e frequentemente utilizadas são a fenitoína, a carbamazepina, o fenobarbital e o valproato. Segundo especialistas, a DC deve ser implantada após a tentativa de tratamento sem sucesso, com até dois agentes anticonvulsivantes, evitando, dessa forma, a exposição excessiva desses pacientes aos possíveis efeitos adversos das drogas (KOSSOFF, 2010).

DIETA CETOGÊNICA: controle e prevenção de crises convulsivas.

“Que seu alimento seja seu remédio e seu remédio seja seu alimento” são palavras atribuídas a Hipócrates (460 – 377 a.C.), renomado filósofo grego que viveu no século V a.C., considerado o “pai” da Medicina moderna. Essas palavras ressaltam que, desde épocas longínquas, o ser humano reconhece que sua saúde e bem-estar físico dependem da dieta e que alimentos específicos são

capazes de curar determinadas enfermidades. Desde então, tratamentos dietéticos preconizam o consumo ou a restrição de determinados nutrientes para o tratamento de muitas enfermidades (BEATON, 2003; RIBEIRO e COZZOLINO, 2007; WHELESS, 2008). Ainda no século V a.C., o estado de jejum foi descrito como regime dietético capaz de tratar a epilepsia. Hipócrates, em sua coletânea de textos, conhecida como *Corpus Hippocraticum*, especificamente no texto intitulado *Da Doença Sagrada*, relata o caso de um homem que apresentou convulsões epilépticas e apenas a prescrição da abstinência total de alimentos e bebidas o curou (GOMES et al., 2011; REGO, 2006; WHELESS, 2008). Um relato bíblico (Mateus 17, 14-21) já fazia menção à utilização do jejum na cura de indivíduos epilépticos, conferindo-lhe ação anticonvulsivante.

Mais recentemente, o primeiro uso científico do jejum como um tratamento para a epilepsia foi registrado por dois médicos parisienses, Guelpa e Marie, em 1911, quando trataram 20 crianças e adultos com epilepsia e constataram que as crises convulsivas apresentaram menos gravidade durante o tratamento (WHELESS, 2008).

Partindo destes pressupostos, nos idos de 1921, na Mayo Clinic, nos Estados Unidos, Russell M. Wilder (1885 – 1959), médico e cientista norte-americano, propôs a dieta cetogênica (DC), simulando as alterações bioquímicas relacionadas aos períodos de jejum, como uma alternativa ao tratamento da epilepsia, visando auxiliar no controle das crises convulsivas, características deste distúrbio neurológico. Wilder observou que pacientes acometidos pela patologia apresentavam melhor controle das crises em estado de jejum, ou quando instalado o quadro de acidose metabólica, induzido pelo jejum. Destacou, ainda, que os corpos cetônicos formados advinham do metabolismo de gorduras, quando um desequilíbrio entre a ingestão de gorduras e carboidratos se instalava, sugerindo que a DC era igualmente eficaz, a exemplo do jejum, podendo ser prescrita, no entanto, por um período bem mais prolongado (FREEMAN e VINING, 1999; GOMES et al., 2011; NONINO-BORGES et al., 2004; VASCONCELOS et al., 2004).

A dieta cetogênica foi, assim, largamente utilizada durante as duas décadas posteriores à recomendação de Wilder, entretanto, com o advento dos novos agentes anticonvulsivantes, as modernas drogas antiepilépticas, foi posta, extensivamente, em desuso. Porém, a crescente constatação do diagnóstico da

epilepsia farmacorresistente lhe confere, novamente, o interesse e reconhecimento científico. Seu mecanismo de ação, contudo, ainda não está totalmente esclarecido

(BALIETTI et al., 2010; BORGES, 2008; HENDERSON et al., 2006; SCHWARTZKROIN, 1999; STAFSTROM, 1999; WHELESS, 2008).

É consenso de que muitos são os efeitos da dieta que podem estar envolvidos na proteção contra as crises. Provavelmente, a ação anticonvulsivante da dieta cetogênica resulta do aumento na produção de corpos cetônicos, levando a alterações no metabolismo cerebral. No entanto, o mecanismo preciso através do qual os corpos cetônicos controlam as crises, ainda não é inteiramente compreendido. Numerosas pesquisas têm indicado que o estado de cetose intensifica a estabilidade neural e os níveis de ácido gama-aminobutírico (*gammaaminobutyric acid* – *GABA*) nas terminações nervosas, o principal neurotransmissor inibidor no Sistema Nervoso Central – SNC (GARZON, 2002; INUZUKANAKAHARADA, 2008).

A maior parte dos precursores dos corpos cetônicos são os ácidos graxos de cadeia longa, liberados pelos adipócitos em resposta à redução da glicose sérica, quando do estado de jejum ou da administração de dietas com elevado teor de lipídios, a exemplo da dieta cetogênica. O excesso de lipídios dietéticos é metabolizado no fígado e convertido em cetonas (β -hidroxibutirato e acetacetato), que ultrapassam a barreira hematoencefálica, sendo convertidas ao substrato utilizado no Ciclo de Krebs, acetil-CoA, para o metabolismo energético cerebral (GARZON, 2002; INUZUKA-NAKAHARADA, 2008).

Estudos têm sugerido o envolvimento do neuropeptídeo Y (NPY), hormônio presente no tecido nervoso e gastrointestinal, na epileptogênese e epilepsia. O NPY atua, de forma potencial, inibindo a transmissão sináptica excitatória no hipocampo. Sua secreção, além de neurorregulada, é estimulada por nutrientes no trato intestinal, especialmente por ácidos graxos, por TCL e, em particular, por TCM, componentes da dieta cetogênica. Embora se encontre amplamente distribuído por todo o sistema nervoso, crises convulsivas relacionadas a alterações na expressão de NPY, bem como em seu receptor, são vistas, frequentemente, em áreas do cérebro como o hipocampo, comumente envolvidas na iniciação e propagação de descargas epilépticas (MAINARDI e ALBANO, 2008).

Alguns trabalhos apontam, ainda, que a ação antiepileptica da DC pode ser devida a sua atuação na mitocôndria. A mitocôndria desempenha funções elementares que influenciam a excitabilidade neuronal, como a produção de trifosfato de adenosina (ATP), a oxidação de ácidos graxos, o controle da apoptose e necrose celular, além de biossíntese de neurotransmissores. Nessa organela, são formadas espécies reativas de oxigênio (EROs), promotoras do estresse oxidativo, envolvido na excitabilidade neuronal. Disfunções mitocondriais, a exemplo da produção e do acúmulo de EROs, têm sido implicadas na gênese das crises epilépticas. O estresse oxidativo está fortemente ligado às transformações neuroquímicas verificadas durante o *SE* e às crises recorrentes espontâneas, características da epilepsia do lobo temporal. O desenvolvimento das crises é seguido por uma acrescida formação de EROs no hipocampo, fator patogênico relevante para a morte celular desencadeada pelas crises. A dieta cetogênica estimula a biogênese mitocondrial em regiões cerebrais, favorece a redução da formação de EROs, por estimular a ação da proteína desacopladora UCP2, responsável pela prevenção da formação dessas moléculas, intensificando o potencial antioxidante, bem como previne alterações no DNA mitocondrial e morte celular (BOSCHINI e GARCIA JÚNIOR, 2005; FOLBERGROVÁ e KUNZ, 2012; GOMES et al., 2011; HUFFMAN e KOSSOFF, 2006; KUDIM et al., 2009).

Pesquisas têm assinalado que a eficácia máxima da DC só pode ser alcançada após um período de adaptação de vários dias ou semanas, quando do estabelecimento do tratamento dietético, indicando que a proteção contra as crises se processa, muito provavelmente, por mecanismos genéticos e/ou metabólicos adaptativos (BOUGH e RHO, 2007; RHO et al., 1999).

A dieta cetogênica é comumente indicada para pacientes com epilepsia de difícil controle, especialmente àqueles que apresentam refratariedade a, pelo menos, dois medicamentos anticonvulsivantes. Geralmente, é prescrita a crianças, a maioria com idade superior a um ano, podendo, entretanto, ser utilizada, também, naquelas com idade inferior a um ano, bem como em adolescentes e adultos (INUZUKANAKAHARADA, 2008).

A maioria dos centros especializados preconiza que a DC deve ser implantada sob hospitalização, após jejum prolongado, com duração aproximada de 24 a 48 horas, para garantir o estado de cetose. A introdução da dieta é

realizada com progressivo aumento da proporção de gorduras em relação à de carboidratos e proteínas, somado à restrição hídrica. A integração entre a equipe de profissionais envolvidos, o paciente e sua família, bem como a conscientização e o total esclarecimento acerca da importância do tratamento é essencial para o sucesso da dietoterapia (BARROS, 2006).

Classicamente, a composição da DC apresenta elevado teor de lipídios (aproximadamente 90% do aporte calórico), com restrição de carboidratos e adequada porcentagem de proteínas, permitindo a manutenção do crescimento, além de quantidades equilibradas de vitaminas e minerais. Normalmente, se estabelece a relação 3:1 ou 4:1 [lipídios (g): carboidratos (g) + proteínas (g)], embora proporções mais elevadas, entre 5:1 e 6:1, ou superiores, também sejam prescritas, com resultados satisfatórios. Tradicionalmente, é composta por triglicerídeos de cadeia longa (TCL), entretanto, o emprego de triglicerídeos de cadeia média (TCM), como uma alternativa à substituição dos TCL, tem sido fortemente estimulado, por seus resultados clínicos satisfatórios (INUZUKA-NAKAHARADA, 2008; KLEIN, et al., 2010; NEAL et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2008; RAMOS, 2001; STAFSTROM, 1999; WIRRELL, 2008).

Dentro das proporções-padrão acima destacadas, os alimentos que a compõem são, basicamente, a manteiga, a margarina, o óleo e a maionese, fontes de lipídios, os grãos de cereais, as frutas e os vegetais e, peixe, frango, queijo, ovos e leite, fontes de carboidratos e proteínas, respectivamente (FREEMAN et al., 2007). Sua eficácia tem sido intensamente estudada, em longo e curto prazos, tanto em modelos animais quanto em humanos, os quais têm corroborado o poder anticonvulsivante da dieta cetogênica, muito embora novos estudos e experimentos controlados sejam ainda necessários, devido à alta prevalência da enfermidade (GARCIA; MORALES; GUIU, 2010; KOSSOFF e RHO, 2009; LEFEVRE e ARONSON, 2000; RAIMANN et al., 2007; SCHWARTZKROIN, 1999).

Uma revisão sistemática desenvolvida por Levy e Cooper (2003) constatou não haver provas suficientes provenientes de ensaios clínicos controlados aleatórios que apoiem o uso de DC para pacientes com epilepsia. No entanto, revelou um número importante de estudos de coorte, alguns prospectivos, nos quais todos os autores assinalam a sua eficácia em uma proporção significativa de pacientes. Até o momento, há apenas um único ensaio

clínico controlado randomizado disponível (NEAL et al., 2008), que atesta a eficácia da DC no controle de crises convulsivas epiléticas. Entretanto, por ser único, não permite a combinação de resultados (metaanálise) para se evidenciar o melhor efeito da intervenção. Mais estudos de boa qualidade metodológica, especificamente ensaios clínicos controlados randomizados, são necessários para precisar a sua eficácia.

Quanto aos possíveis efeitos adversos advindos do uso da DC, estes podem ser divididos em agudos e crônicos. As complicações agudas, que podem surgir durante o início do tratamento dietético incluem: desidratação, hipoglicemia, vômitos, diarreia e recusa alimentar. Em longo prazo, outras complicações podem surgir, dentre as quais se podem mencionar a formação de cálculo renal (3-5%), o acometimento de infecções recorrentes (2%) e alterações metabólicas, a exemplo da hiperuricemia (2%), hipocalcemia (2%), redução nos níveis de aminoácidos, acidose (2%), hipercolesterolemia (29-59%), irritabilidade, letargia e, novamente, recusa alimentar (3-9%) (INUZUKA-NAKAHARADA, 2008).

Os TCL têm sido amplamente utilizados para a elaboração da dieta cetogênica e, dentre eles, o óleo de soja vem sendo especialmente empregado. Alguns trabalhos, em experimentação animal, atestam sua eficiência no que concerne ao controle da excitabilidade cerebral e de crises convulsivas epilépticas (GOMES, 2011; OLIVEIRA et al., 2008; RÊGO, 2011), além de apontarem, ainda, que sua utilização não promoveu efeitos deletérios (LUCENA et al., 2010; MELO, 2011).

A utilização de triglicerídeos de cadeia média (TCM), em substituição aos triglicerídeos de cadeia longa (TCL), convencionalmente ofertados, como substratos energéticos alternativos no tratamento cetogênico, fundamenta-se no seu efeito, traduzido pela elevação dos corpos cetônicos, concebido como um mecanismo de ação da clássica DC. Como apresentam digestão e absorção mais aceleradas, quando comparados aos TCL, promovem um aumento igualmente mais acelerado da cetonemia, podendo, dessa forma, se constituir uma ferramenta terapêutica interessante (CALABRESE et al., 1999; YUDKOFF et al., 2003).

Os TCM, compostos por ácidos graxos saturados de seis a doze átomos de carbono, são mais solúveis em água e mais rapidamente absorvidos no

estômago, pois possuem menor peso molecular e menor cadeia carbônica, sendo preferivelmente utilizados como fonte energética pelas células da mucosa estomacal. Prescindem da lipase pancreática e dos sais biliares para a sua digestão e absorção intestinais, bem como do transporte da carnitina; não são incorporados aos quilomicrons, nem armazenados no fígado ou tecido adiposo; destinam-se, especialmente, à β -oxidação e à formação de corpos cetônicos para oxidação nos tecidos periféricos (ATAÍDE, 2004).

Os óleos de coco e de palma representam as fontes de TCM mais comumente empregadas para variados fins, inclusive terapêuticos. O óleo originário do coco (*Cocos nucifera L.*) (Figura 3), em particular, fruto encontrado em abundância na região nordestina brasileira, inclusive em Alagoas, apresenta alta proporção de ácidos graxos saturados, em especial o ácido láurico (12:0; 45-50%) (LI et al., 1990). É um produto de baixo custo, muito utilizado na indústria química e cosmética pelo fato de ser resistente à oxidação e apresentar baixo ponto de fusão, além de possuir a propriedade de formar emulsões estáveis. Para a indústria farmacêutica, traz os benefícios de suas propriedades antivirais, antifúngicas e bactericidas, atribuídas, em especial, ao ácido láurico. Sua ingestão como óleo comestível, entretanto, é ainda insignificante, provavelmente devido ao estigma de estar associado à promoção de alterações no perfil lipídico sérico e ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (FUENTES, 1998; LI et al., 1990; PETSCHOW et al., 1996). No entanto, estudos que investigaram os efeitos *in vitro* do óleo de coco virgem sobre parâmetros lipídicos séricos, inclusive sobre a oxidação da LDL, revelaram ação benéfica, pelo aumento da concentração de HDL e redução da concentração de LDL. Observou-se, ainda, um elevado poder antioxidante, atribuído ao seu conteúdo em polifenóis (NEVIN e RAJAMOHAN, 2004).

Em 1981, Prior et al., avaliando o consumo regular de coco e seus derivados, dentre eles o óleo de coco, em populações da Polinésia, revelou que a sua ingestão não foi associada a ataques cardíacos e/ou outras formas de doenças cardiovasculares. Wang e Johnson, em 1992, constataram que este óleo, por ser rico em ácido láurico, possui elevado potencial antimicrobiano, o qual inibiu, *in vitro*, várias espécies de bactérias patogênicas, a exemplo da *Listeria monocytogenes*. Craig-Schmidt et al. (1993), em experimento animal, utilizando

camundongos, constataram, ainda, um efeito protetor do óleo de coco na redução da incidência de tumor mamário.

Estudo realizado por Rêgo (2011) sugeriu que DC à base de óleo de coco extra-virgem exerceu um efeito protetor sobre as crises convulsivas de ratos portadores de epilepsia induzida por pilocarpina, especialmente sobre a freqüência e a duração das crises recorrentes espontâneas, indicando, dessa forma, um benefício potencial do óleo de coco no controle das crises epilépticas, principalmente para indivíduos portadores de epilepsia resistente à terapia medicamentosa.



Figura 3 - Coco (*Cocos nucifera L.*)

Fonte: DebMandal e Mandal (2011).

Adicionalmente, dentre as fontes de TCM, o óleo de açafrão (*Crocus sativus L.*) começa a despontar como um possível agente anticonvulsivante, alternativo àqueles já utilizados, com resultados satisfatórios. Alguns trabalhos têm indicado sua possível ação no controle de crises epilépticas. Neste sentido, Hosseinzadeh e Talebzadeh (2005) avaliaram sua eficácia em camundongos tornados epilépticos, constatando uma redução na duração das crises, além de atraso no início do desenvolvimento de convulsões tônicas. Hosseinzadeh e Sadeghnia (2007), investigando seu possível efeito protetor contra convulsões induzidas em ratos, verificaram uma diminuição na incidência de crises clônicas e tônico-clônicas, bem como um aumento significativo em suas latências. Sadeghnia et al. (2008) examinaram a administração sistêmica de óleo de açafrão, em modelos animais agudos, a qual resultou em uma atenuação significativa de crises de ausência generalizadas.

Investigando o potencial de outro TCM, agora no contexto da atividade elétrica cortical, Oliveira et al. (2008) demonstraram que a trienantina (Figura 4) atua de forma eficaz na diminuição da excitabilidade cerebral, reduzindo, de forma acentuada, a velocidade de propagação da depressão alastrante, em córtex cerebral de ratos. Esse resultado foi alcançado após 10 dias de utilização de DC à base de trienantina, a qual foi ofertada aos animais na fase do pós-desmame imediato. Adicionalmente, Ataide et al. (2009) e Lucena et al. (2010) detectaram que a trienantina, em proporções fisiológicas, e a DC à base de trienantina não promoveram efeitos tóxicos em ratos, durante nove meses ou seis semanas de consumo, respectivamente.

Esses achados corroboram com os de Melo (2011), os quais evidenciaram ausência de efeitos deletérios no consumo de trienantina, mesmo em proporções cetogênicas, atestando que as modificações observadas no perfil em ácidos graxos dos lipídios hepáticos de ratos não demonstraram ter relação com os óleos utilizados na preparação das dietas experimentais e, sim, com as características particulares da dieta cetogênica *per si*, apesar das diferenças na composição em ácidos graxos entre a trienantina e o óleo de soja, empregados no estudo. Resultados semelhantes foram obtidos por Silva et al. (2008), que constataram que o consumo crônico de dienantina e trienantina, em substituição parcial do óleo da dieta, em contexto não cetogênico, não resultou em efeito hepatotóxico, em ratos, demonstrando, ao contrário, um efeito hepatoprotetor, dose-dependente, contra a esteatose nesses animais.

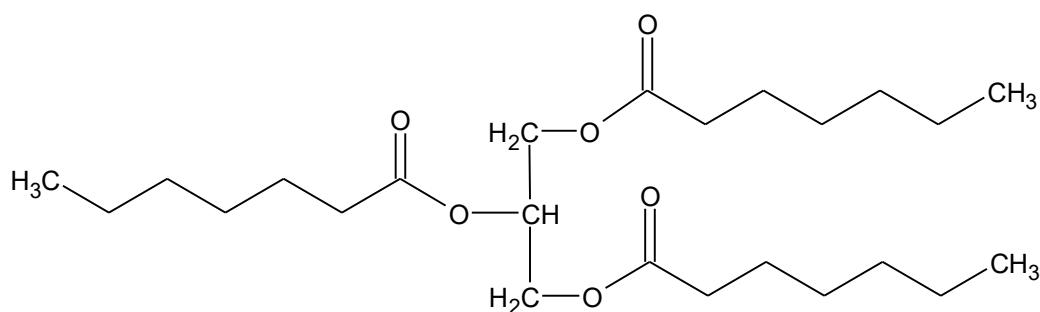


Figura 4 - Trienantina (triptyanoína)

A trienantina é um TCM sintético constituído de três moléculas de ácido enântico (heptanóico; 7:0), insípido, de cor clara e que pode ser facilmente

adicionado a qualquer dieta. Recentemente, a trienantina tem sido utilizada em um promissor tratamento dos defeitos da oxidação de ácidos graxos de cadeia longa, bem como da deficiência da piruvato carboxilase. Por ser constituída de ácidos graxos com número ímpar de átomos de carbono provê, na última volta da β -oxidação, além de acetil-CoA, propionil-CoA, o qual é dotado de propriedade anaplerótica, ou seja, de reposição de intermediários metabólicos do Ciclo de Krebs (BORGES e SONNEWALD, 2012; MOCHEL et al., 2005; ROE et al., 2002; THOMAS et al. 2012).

Nesse sentido, Willis et al. (2010), avaliando o efeito da trienantina em camundongos tornados epilépticos, através da oferta de dietas contendo 20 ou 35% do aporte calórico como trienantina, portanto, em proporções não cetogênicas, por um período aproximado de sete semanas, apresentaram resultados que atestaram ação anticonvulsivante deste TCM, em dois modelos singulares de indução de epilepsia. Os autores sustentaram a hipótese de que a propriedade neuroprotetora da trienantina se deve ao fenômeno anaplerótico de restauração dos níveis de propionil-CoA nos cérebros epilépticos.

Investigando os efeitos da trienantina, agora em contexto cetogênico, sobre os episódios convulsivos de ratos portadores de epilepsia induzida por pilocarpina, Gomes (2011) apontou um efeito benéfico potencial no controle de crises epilépticas, suportando a hipótese de que a DC à base de trienantina pode reduzir a duração média das crises desenvolvidas no último dia do experimento. A autora supôs, ainda, que com um maior período de tratamento dietético o resultado poderia ter sido mais robusto. Adicionalmente, os parâmetros de crescimento e desenvolvimento dos animais não foram comprometidos com a implantação do tratamento dietético.

Em uma recente revisão, desenvolvida por Borges e Sonnewald (2012), foi debatido o conhecimento atual acerca da trienantina, em se tratando de seus efeitos metabólicos e anticonvulsivantes, além de seu potencial clínico, quando comparado ao de dieta cetogênica. Os autores apontaram que, em suas experiências iniciais, até duas semanas de alimentação rica em trienantina, em proporções não cetogênicas, não se observou atividade anticonvulsivante reproduzível em distintos modelos agudos de crises convulsivas. Em contraste, os autores encontraram efeitos anticonvulsivantes reproduzíveis, após um período igual ou superior a três semanas de alimentação rica em trienantina, ainda em

proporções não cetogênicas, em um modelo agudo e dois modelos crônicos de crises convulsivas.

No corrente ano, Thomas et al. (2012), dando prosseguimento ao trabalho realizado anteriormente por seu grupo de pesquisa (Willis et al. 2010), investigaram os efeitos da alimentação rica em trienantina, agora em maior proporção calórica

(30-40% das calorias da dieta), em modelos de crises convulsivas. O estudo corroborou o perfil anticonvulsivante da trienantina em modelos de crises convulsivas, em comparação a outros tratamentos aplicados na prática clínica, e evidenciou que, apesar de seus efeitos modestos em modelos agudos, a trienantina permanece como um importante e promissor tratamento adicional para pacientes com epilepsia farmacorresistente. Sugeriu-se, mais uma vez, que um aumento na anaplerose, através da restauração dos níveis de propionil-CoA, pode proteger o cérebro epiléptico contra convulsões, base do mecanismo anticonvulsivante da trienantina.

No conjunto, os achados têm impulsionado cada vez mais o avanço de pesquisas visando estabelecer clinicamente o uso da dieta cetogênica, em particular rica em TCM, como o óleo de coco e a trienantina, sobretudo no contexto da epilepsia farmacorresistente. Adicionalmente, recentes estudos têm sugerido sua possível ação benéfica em determinadas enfermidades neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer, de Parkinson e a esclerose lateral amiotrófica. Nestes distúrbios, a DC parece desempenhar propriedade neuroprotetora (BARAÑANO e HARTMAN, 2008; KESSLER et al., 2011).

Assim, reforça-se a percepção da relevância do presente tema e a certeza de que muito ainda precisa ser feito para o estabelecimento definitivo do tratamento cetogênico, com distintas fontes lipídicas, para o controle de crises convulsivas, especialmente dos portadores de epilepsia farmacorresistente, com consequente aumento da qualidade de vida desses indivíduos.

3 ARTIGO DE RESULTADOS

Efeitos de dieta cetogênica à base de óleo de coco ou de trienantina sobre o *Status Epilepticus* induzido por injeção intraperitoneal de pilocarpina, em ratos

RESUMO

Introdução: A trienantina (trieptanoína), com propriedade anaplerótica, e o óleo de coco, com característica antioxidante, duas fontes de triglicerídeos de cadeia média, desportam, no contexto da epilepsia farmacorresistente, como opções terapêuticas promissoras. No entanto, estudos adicionais sobre a eficácia destes triglicerídeos no controle de crises epilépticas, especialmente em proporções cetogênicas, além de avaliação da segurança e tolerabilidade do consumo de tais substâncias, ainda são necessários. Assim, o presente ensaio experimental investigou o efeito do óleo de coco e da trienantina, em proporções cetogênicas, comparados ao óleo de soja, sobre o *Status Epilepticus* induzido por pilocarpina, em ratos. **Métodos:** 24 ratos machos *Wistar* foram divididos em quatro grupos ($n=6$) e submetidos às dietas controle (7% de lipídeos) ou cetogênicas à base de óleo de soja, de óleo de coco ou de trienantina (69,79% de lipídeos). Realizaram-se dois blocos, cada um com duração de 23 dias, com 12 animais cada ($n=3$, por grupo). As dietas controle e cetogênicas apresentaram as proporções lipídeos: carboidratos + proteína de 1:11,8 e 3,5:1, respectivamente. O *Status Epilepticus* foi induzido em todos os animais do experimento, 20 dias após o início do tratamento dietético, por meio da administração de pilocarpina (340 mg/kg de peso corporal; i.p.). A latência (tempo entre a injeção de pilocarpina e a primeira manifestação epiléptica), a frequência e a duração das crises epilépticas, bem como a severidade do *Status Epilepticus* foram observadas com auxílio de filmadora. O *Status Epilepticus* foi abortado após 3 horas de duração, com aplicação de diazepam (5 mg/kg; i.p.). **Resultados:** O ganho de peso total, a ingestão total, a ingestão de energia e o CEA, no período anterior à indução do *Status Epilepticus*, diferiram entre os grupos ($P<0,05$). Aquele sob dieta cetogênica rica em trienantina apresentou menor ganho de peso que os demais ($P<0,05$). Foi necessário um maior número de crises para que os animais dos grupos cetogênicos entrassem em *Status Epilepticus*, em relação àqueles do grupo Controle ($P<0,05$). Curiosamente, os mesmos permaneceram mais tempo em crise de grau 4 no *Status Epilepticus*, que os do grupo Controle ($P<0,05$). Para as demais variáveis, não foram observadas diferenças significativas entre os animais dos quatro grupos experimentais ($P>0,05$). **Conclusão:** Os resultados aqui apresentados permitem atribuir um provável efeito protetor das dietas cetogênicas, independente da fonte lipídica utilizada, sobre o estabelecimento do *Status Epilepticus* dos animais.

Palavras-chave: dieta cetogênica, trienantina, óleo de coco, *Status Epilepticus*, epilepsia, pilocarpina.

ABSTRACT

Introduction: The trienantin (trieptanoína) with anaplerótica property, and coconut oil with antioxidant characteristic, two sources of medium chain triglycerides, emerge in the course of epilepsy farmacorresistente as promising therapeutic options. However, additional studies on the effectiveness of triglycerides in control of seizures, especially in proportions ketogenic, and evaluation of safety and tolerability of the consumption of such substances are still needed. Thus, this experimental trial investigated the effect of coconut oil and trienantin in proportions ketogenic compared to soybean oil, about pilocarpine-induced *Status Epilepticus* in rats. **Methods:** 24 adult male Wistar rats were divided into four groups ($n = 6$) subject to the control diet (7% lipids) or ketogenic based on soybean oil, coconut oil or trienantin (69.79% lipids). There were two blocks, each with a duration of 23 days, with 12 animals each ($n = 3$ per group). The ketogenic diet control and showed the proportions lipid: carbohydrate + protein 1:11,8 and 3.5:1, respectively. *Status Epilepticus* was induced in all animals in the experiment, 20 days after initiation of dietary treatment, through the administration of pilocarpine (340 mg/kg body weight; i.p.). The latency (time between injection and the first manifestation of epileptic pilocarpine), the frequency and duration of seizures, as well as the severity of *Status Epilepticus* were observed with a camcorder. *Status Epilepticus* was aborted after 3 hours in length, with application of diazepam (5 mg/kg; i.p.). **Results:** The total weight gain, the total intake, energy intake and CEA, prior to induction of *Status Epilepticus*, differed between groups ($P < 0.05$). That under ketogenic diet rich in trienantin showed less weight gain than others ($P < 0.05$). It took a greater number of crises for the animals of groups ketogenic enter into *Status Epilepticus*, in relation to those of the control group ($P < 0.05$). Interestingly, they stayed longer in crisis Grade 4 in *Status Epilepticus*, the Control group ($P < 0.05$). For the other variables, no significant differences were observed between animals of the four experimental groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The results presented here allow us to assign a probable protective effect of ketogenic diets, independent of the lipid source used on establishment of *Status Epilepticus* animals.

Key-words: ketogenic diet, triheptanoin, coconut oil, *Status Epilepticus*, epilepsy, pilocarpine.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das enfermidades neurológicas mais frequentes, atingindo cerca de 50 milhões de pessoas no mundo. A Liga Internacional Contra a Epilepsia (*International League Against Epilepsy – ILAE*) define a síndrome como um distúrbio cerebral, caracterizado pela predisposição persistente a gerar crises epilépticas e suas consequências neurobiológicas, cognitivas e sociais. Assim, as crises epilépticas são a sua principal manifestação clínica, que, em aproximadamente 70% dos casos, podem ser controladas pelas chamadas drogas antiepilepticas (DAEs); entretanto, aproximadamente 30% dos indivíduos afetados apresentam farmacorresistência. Dessa forma, alternativas para o tratamento, como a cirurgia, a estimulação do nervo vago e a dieta cetogênica (DC), têm sido propostas com resultados satisfatórios (GARCIA; MORALES; GUIU, 2010; ILAE, 2010; LAMBRECHTS et al., 2012; McNALLY e HARTMAN, 2012).

Neste contexto, o *Status Epilepticus (SE)*, uma emergência médica com elevado risco de mortalidade (em torno de 40%), é definido como uma crise epiléptica que dura mais de 30 minutos ou duas ou mais crises epilépticas que ocorrem sem que haja recuperação da consciência entre elas. Definições mais recentes já consideram *SE* quando as crises epilépticas não cedem em 5 minutos. (BODENANT et al., 2008; CÚRIA et al., 2008; GARCIA; MORALES; GUIU, 2010).

O primeiro uso clínico da DC, de que se tem conhecimento na literatura científica, data de 1921. Russell M. Wilder a propôs como um tratamento alternativo para a epilepsia de difícil controle, por conceber, até então, que seus possíveis efeitos neuroprotetores eram semelhantes aos do jejum. Hoje, sua utilização cresce, em âmbito científico, especialmente no contexto dos distúrbios neurológicos, a exemplo das doenças de Alzheimer e de Parkinson, do autismo, dos tumores cerebrais, além da epilepsia farmacorresistente. Porém, seu exato mecanismo de ação ainda não está totalmente compreendido (BARAÑANO e HARTMAN, 2008; BODENANT et al., 2008; McNALLY e HARTMAN, 2012).

A dieta cetogênica clássica é constituída por triglicerídeos de cadeia longa (TCL) e comumente utiliza a relação de 3:1 ou 4:1 [lipídios (g): carboidratos (g) + proteínas (g)], além de assegurar proporções nutricionalmente adequadas de vitaminas e minerais. No entanto, a substituição dos TCL por triglicerídeos de

cadeia média (TCM) se justifica por estes últimos proporcionarem uma maior elevação da cetonemia, por apresentarem processos de digestão e absorção mais rápidos pela maior solubilidade em água, além de tornarem a DC menos restritiva, em comparação à clássica (LAMBRECHTS et al., 2012). Quanto à eficácia em reduzir a frequência das crises epilépticas, Neal et al. (2008) evidenciaram, em estudo randomizado, até então único na literatura, que a DC clássica é tão eficaz quanto aquela rica em TCM.

Assim, dentre as fontes de TCM, uma atenção recente tem sido dispensada ao óleo de coco e à trienantina, alternativas promissoras ao tratamento da epilepsia farmacorresistente. O óleo de coco, além de abundante e acessível, como em terras brasileiras, especialmente no nordeste do país, a exemplo de Alagoas, possui propriedades antifúngicas, antibacterianas e antivirais advindas, em particular, do seu conteúdo em ácido láurico, e propriedades antioxidantes, atribuídas ao conteúdo em polifenóis (FUENTES, 1998; LI et al., 1990; PETSCHOW et al., 1996).

A trienantina, um TCM sintético constituído de três moléculas de ácido enântico (heptanóico; 7:0), é metabolizada através da β -oxidação, fornecendo propionil-CoA que, após a sua conversão metabólica a succinil-CoA, alimenta o ciclo do ácido cítrico, caracterizando uma reação anaplerótica. Por apresentar esta característica, é utilizada para tratar distúrbios metabólicos raros em crianças e adultos e, embora ainda não se conheça seu mecanismo de ação anticonvulsivante, sua utilização, com resultados satisfatórios, em estudos com animais tornados epilépticos, potencializa a sua aprovação para futuros ensaios clínicos em pacientes com epilepsia refratária à medicação (BORGES e SONNEWALD, 2012; FUENTES, 1998; GOMES, 2011; LI et al., 1990; NEVIN e RAJAMOHAN, 2004; PETSCHOW et al., 1996; RÊGO, 2011; THOMAS et al., 2012; WILLIS et al., 2010).

Em meio aos modelos experimentais de epilepsia, aquele no qual a enfermidade é reproduzida por indução do *SE*, através da aplicação de pilocarpina, tem sido largamente utilizado, em decorrência de sua praticidade técnica e, especialmente, por sua semelhança, em termos fisiopatológicos, com a epilepsia do lobo temporal. Esta é a forma mais frequente da síndrome epiléptica, que abrange cerca de 40% dos casos de epilepsia em humanos, responsável pelo desenvolvimento de crises parciais complexas, de difícil

controle (ANDRADEVALENÇA, et al., 2006; CAVALHEIRO, 1995; CAVALHEIRO, 1991; HAUSER e KULAND, 1975; LEITE e CAVALHEIRO, 1995; TRINDADE FILHO, 2000).

Face ao exposto, o presente ensaio experimental investigou o efeito do óleo de coco e da trienantina, em proporções cetogênicas, comparados ao óleo de soja, sobre o *Status Epilepticus* induzido por pilocarpina, em ratos.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas, sob o número de protocolo 009389/2009-46 (Anexo 01), vinculado ao Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS/MS/Brasil), baseado em normas internacionais (Declaração Universal dos Direitos do Animal, UNESCO, 15/10/1978) e nacionais (Lei 6.638 de 08/05/1979). O fluxograma do experimento é apresentado no apêndice 01.

Animais de experimentação

Vinte e quatro ratos machos albinos, da linhagem *Wistar* (*Rattus novergicus*), recém-desmamados, aos 30 dias de idade, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Alagoas (BIOCEN/UFAL), foram pesados e acondicionados em gaiolas individuais de metal, no Biotério Setorial da Faculdade de Nutrição da UFAL, com temperatura ambiental entre 20-24°C e ciclo claro/escuro de 12 horas (luz acessa às 8h).

Delineamento experimental e tratamento dietético

O tratamento dietético foi instituído antes da indução do *Status Epilepticus* (SE). Os animais foram divididos em quatro grupos ($n=6$), submetidos às dietas controle ou cetogênicas à base de óleo de soja, de óleo de coco ou de trienantina, considerando o peso corporal inicial, de modo a não induzir diferenças ponderais entre os grupos. Os grupos foram nomeados de acordo com a dieta a que foram submetidos (Quadros 1 e 2), em: **Controle** (ração comercial, 4% de lipídeos), **CetoTAGsoja** (dieta cetogênica à base de óleo de soja; 69,79% de lipídeos),

CetoTAGcoco (dieta cetogênica à base de óleo de coco; 69,79% de lipídeos) e **CetoTAGC₇** (dieta cetogênica à base de trienantina; 69,79% de lipídeos). As dietas cetogênicas tiveram como base a dieta AIN-93G (REEVES, 1997).

O experimento foi realizado em dois blocos, cada um com duração de 23 dias, com 12 animais cada ($n=3$, por grupo).

Quadro 1. Composição da dieta comercial¹

Constituintes (g/kg)	Dieta Comercial
Umidade (máx)	13,0%
Proteína Bruta (min)	23,0%
Extrato Etéreo (min)	4,0%
Matéria Mineral (máx)	10,0%
Fibra Bruta (máx)	5,0%
Cálcio (máx)	1,3%
Fósforo (min)	0,85%
Lisina (min)	12,5 mg/kg
Metionina (min)	3.500,0 mg/kg

¹
De acordo com informações do fabricante.

As dietas controle e cetogênicas apresentaram as proporções lipídeos:carboidratos+proteína de 1:11,8 e 3,5:1, respectivamente. Para assegurar o aporte de ácidos graxos essenciais, foram adicionados 7% de óleo de soja às dietas cetoTAGC₇ e cetoTAGcoco. A margarina foi acrescentada às dietas cetogênicas com o intuito de firmar sua consistência, favorecendo a homogeneidade das formulações. Com base em estudo desenvolvido por Roe et al. (2010), a quantidade de energia proveniente da trienantina foi estimada em 8,3 kcal/g. Já para os óleos de coco e soja, utilizaram-se os valores de 8,7 e 9,0 kcal/g, respectivamente.

A dieta controle foi fornecida pelo BIOCEN/ UFAL e os ingredientes utilizados na preparação das dietas cetogênicas foram comprados a Rhoster (São Paulo, Brasil). A margarina e o óleo de soja foram adquiridos no comércio local, e a trienantina adquirida em *Stéarinerie Dubois* (Boulogne-Billancourt, França).

Quadro 2. Composição das dietas cetogênicas

Constituintes (g/kg)	Dieta de referência ¹	Dietas Cetogênicas			
		CetoTAG	soja	CetoTAG	coco
Amido de milho	495,9	0	0	0	0
Amido de milho dextrinizado	132,0	0	0	0	0
Caseína	200	200	200	200	200
Celulose	50	50	50	50	50
Mix mineral AIN-93 G	35	35	35	35	35
Mix vitamínico AIN-93	10	10	10	10	10
L-cisteína	3	3	3	3	3
L-metionina	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
Bitartarato de colina	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
t-Butilidroquinona (mg/kg)	14	139,58	139,58	139,58	139,58
Óleo de soja	70	297,9	70	70	70
Óleo de coco	0	0	227,9	0	0
Trienantina	0	0	0	0	227,9
Margarina	0	400	7.081,1	400	400
Valor energético (Kcal/Kg)	3.941,6			7.012,73	6.921,57

¹Dieta padrão do *American Institute of Nutrition*, versão AIN-93G (REEVES, 1997).

Acompanhamento do peso corporal e da ingestão alimentar

Os animais tiveram livre acesso à água e à dieta e foram pesados semanalmente, a partir do dia da implantação das dietas experimentais até o final do período experimental. Para a mensuração do peso corporal foi utilizada uma balança digital (Marte, modelo S-100). A ingestão alimentar foi estimada a cada semana, com base na cota de dieta ofertada, nas sobras e nos desperdícios.

Eficiência alimentar

A qualidade global das dietas oferecidas e sua repercussão no desenvolvimento ponderal dos animais, designada de eficiência alimentar, foi calculada para o período de 20 dias de tratamento dietético, até a indução do *Status Epilepticus*, através da fórmula:

$$CEA = (GP/IT) \times 100$$

onde:

CEA: coeficiente de eficiência alimentar;

GP: ganho de peso (g) no período de 20 dias até a indução do *Status Epilepticus*;

IT: ingestão total (g).

Indução do *Status Epilepticus* (SE)

O *Status Epilepticus* foi induzido em todos os animais do experimento por meio de administração intraperitoneal (*i.p.*) de pilocarpina, na dose de 340 mg/kg de peso corporal, 20 minutos após a injeção de metilnitrato de escopolamina (1 mg/kg; *i.p.*), para limitar os efeitos colinérgicos periféricos da droga; foi abortado após 3 horas de duração, com aplicação de diazepam (5 mg/kg; *i.p.*). Como critério para o estabelecimento do *SE* adotou-se a permanência, por mais de três minutos, em crise convulsiva.

Análise comportamental após a indução do *Status Epilepticus* (SE)

Após 20 dias de tratamento dietético, os animais dos diferentes grupos foram monitorados, desde a aplicação de pilocarpina para a indução do *SE* até o final das três horas em *SE*, com o auxílio de uma filmadora (DCR-SR45, SONY BRASIL, Ltda.), para a observação e o registro de manifestações comportamentais características das crises convulsivas epilépticas induzidas pela droga.

Para a análise das crises convulsivas, as seguintes variáveis foram avaliadas: latência da primeira crise [tempo (seg.) transcorrido entre a injeção de pilocarpina e a primeira crise convulsiva epiléptica]; latência do *SE* [tempo (seg.) transcorrido entre a injeção de pilocarpina e a crise convulsiva epiléptica

continuada, característica do *SE*]; tipo da primeira crise; presença, número e duração de crises tônicas e de corrida antes do *SE*; número e duração (seg.) do total de crises antes do *SE*; morte no *SE* ou até três dias após o *SE*; e, gravidade do *SE*. Estas análises foram realizadas por dois avaliadores independentes.

Empregou-se a escala de Racine (1972) para a classificação do desenvolvimento das crises durante o *SE*, em estágios que variam do grau 1 ao 5, a saber: grau 1- clonia facial; grau 2- clonia de cabeça; grau 3- clonia dos membros anteriores; grau 4- postura ereta; e, grau 5- postura ereta e queda. A gravidade do *SE* foi analisada em janelas de 15 minutos, também com o emprego da escala de Racine (a cada 15 minutos, a crise de maior intensidade era registrada e analisada). Assim, verificou-se a permanência na crise de maior intensidade, de grau 1, 2, 3, 4 ou 5, em janelas de 15 minutos, durante o *SE*.

Análise estatística

Os dados obtidos foram examinados quanto aos pressupostos paramétricos de normalidade (teste de Lilliefors) e homogeneidade das variâncias dos resíduos (teste de Levene). As variáveis que atenderam a tais pressupostos paramétricos foram submetidas à análise de variância (ANOVA), sendo suas médias comparadas pelo teste de Tukey-HSD ($P<0,05$). Aquelas que apresentaram resíduos heterocedásticos foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Nemenyi ($P<0,05$). Foi realizada uma análise de covariância (ANCOVA) entre a variável dependente “ganho de peso” e a variável independente “grupo”, usando como covariável a ingestão calórica total e teste *post-hoc* de Bonferroni. Adicionalmente, realizou-se correlação de postos de Spearman entre as variáveis número de crises antes do *SE* e latência do *SE*. Para todas as comparações, adotou-se o valor de até 5% de probabilidade de erro experimental. As análises foram conduzidas com auxílio do pacote estatístico SPSS *for student*, versão 16.

RESULTADOS

Análises de ingestão e crescimento

A análise do ganho ponderal, ingestão total (g), ingestão total (energia) e CEA pode ser vista na Tabela 1. Os animais do grupo CetoTAGC₇ apresentaram aumento ponderal inferior aos demais grupos do experimento ($P<0,05$), que não diferiram entre si. Quanto à ingestão total de energia, os animais dos grupos cetogênicos apresentaram valores de ingestão calórica similares entre si, e, apenas aqueles do grupo CetoTAGC₇ revelaram valores inferiores àqueles dos animais do grupo controle ($P<0,05$). Para explorar a influência dessa menor ingestão calórica sobre o ganho ponderal dos animais, foi conduzida uma análise de covariância utilizando o ganho ponderal como variável dependente, o grupo como variável independente e a ingestão calórica como covariável. Ainda assim, a diferença no ganho ponderal entre os grupos manteve-se significativa ($P<0,05$). A análise de Bonferroni mostrou que o ganho ponderal no grupo CetoTAGC₇ (média marginal estimada [IC 95%] = 82,62g [76,89 – 88,35]) foi significativamente menor que no grupo Controle (107,09g [101,18 – 113,00]; $P<0,05$), CetoTAGsoja (106,78g [101,8 – 111,7]; $P<0,05$) e CetoTAGcoco (107,47g [102,53 – 112,42]; $P<0,05$).

Com relação à ingestão total, os animais dos grupos cetogênicos consumiram quantidade de dieta equivalente entre si e menor do que o grupo Controle ($P<0,05$). No que se refere ao CEA, os animais do grupo CetoTAGC₇ apresentaram um valor inferior aos demais grupos cetogênicos ($P<0,05$), que não diferiram entre si; os grupos sob DC, independente da fonte lipídica, apresentaram valores superiores ao grupo Controle ($P<0,05$).

Tabela 1. Ganhos de peso total, ingestão total, ingestão total de energia e coeficiente de eficiência alimentar (CEA) dos animais distribuídos nos grupos Controle, CetoTAGsoja, CetoTAGcoco e CetoTAGC₇, em 20 dias de experimento

Variáveis	Grupos de animais			
	Controle	CetoTAGsoja	CetoTAGcoco	CetoTAGC ₇
	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)
Ganho de peso total (g)	117,33 ± 8,43 ^{1A}	104 ± 12,83 ^{1A}	108,33 ± 12,01 ^{1A}	72,66 ± 7,86 ^{1B}
IC _{95%}	(108,48 - 126,18)	(90,52 - 117,47)	(95,72 - 120,93)	(64,41 - 80,92)
Ingestão total (g)	471,83 ± 85,57 ^{1A}	214,16 ± 27,20 ^{1B}	230,33 ± 22,25 ^{1B}	192,33 ± 27,91 ^{1B}
IC _{95%}	(382,02 - 561,64)	(185,61 - 242,71)	(206,97 - 253,69)	(163,03 - 221,63)
Ingestão total de energia (kcal)	1862,01 ± 337,24 ^{1A}	1520,07 ± 191,53 ^{1AB}	1617,95 ± 157,44 ^{1AB}	1334,00 ± 191,96 ^{1B}
IC _{95%}	(1508,09 - 2215,92)	(1319,06 - 1721,07)	(1452,72 - 1783,17)	(1132,55 - 1535,45)
CEA	25 ± 3,57 ^{1a}	48,16 ± 1,16 ^{1b}	46,66 ± 2,33 ^{1b}	37,66 ± 3,07 ^{1c}
IC _{95%}	(21,24 - 28,75)	(46,93 - 49,39)	(44,21 - 49,12)	(34,43 - 40,89)

¹ Média ± desvio-padrão.

Letras maiúsculas diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa pelo teste de Tukey-HSD com $P<0,05$. Letras minúsculas diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa pelo teste de Nemenyi com $P<0,05$.

Análises comportamentais

Todos os animais submetidos a este protocolo entraram em *SE*. Considerando-se, inicialmente, a análise da variável número de crises antes do *SE*, os animais dos três grupos cetogênicos apresentaram maior número de crises, quando comparados ao grupo Controle ($P<0,05$). Com relação à variável permanência em crise de maior intensidade de grau 4, em janelas de 15 minutos, segundo a escala de Racine (1972), durante o *SE*, os animais dos três grupos cetogênicos apresentaram maior permanência em crise de grau 4, em relação ao grupo Controle ($P<0,05$) (Tabela 2). As variáveis latência da primeira crise, latência do *SE*, duração total das crises antes do *SE*, graus das três primeiras crises antes do *SE*, permanência em crises de graus 2, 3 e 5 durante o *SE* e número de crises tônicas e de corrida antes do *SE* não revelaram diferença significativa entre os quatro grupos experimentais. A análise de correlação de postos de Spearman entre o número de crises antes do *SE* e a latência do *SE* mostrou-se positiva, porém não significativa ($r=0,403$; $P=0,051$), possivelmente devido ao número reduzido de animais.

No que se refere ao tipo da primeira crise antes do *SE*, à presença ou não de crise tônica e de corrida antes do *SE* e à morte no *SE* ou pós *SE*, também não foram observadas diferenças significativas entre os quatro grupos experimentais (Tabela 3).

Tabela 2. Análise comportamental dos animais distribuídos nos grupos Controle, CetoTAGsoja, CetoTAGcoco e CetoTAGC₇, em 20 dias de experimento

Variáveis	Grupos de animais			
	Controle (n=6)	CetoTAGsoja (n=6)	CetoTAGcoco (n=6)	CetoTAGC ₇ (n=6)
Latência da primeira crise (min.)	18,16 ± 4,35 ^{1A} (13,59 - 22,73)	16,33 ± 7,03 ^{1A} (8,95 - 23,71)	24,16 ± 13,84 ^{1A} (9,63 - 38,69)	23,66 ± 12,04 ^{1A} (11,02 - 36,30)
IC _{95%}				
Latência do Status Epilepticus (SE) (min.)	19,50 ± 5,68 ^{1a} (13,53 - 25,46)	23,66 ± 11,58 ^{1a} (11,50 - 35,82)	31,50 ± 21,74 ^{1a} (8,68 - 54,31)	33,83 ± 16,16 ^{1a} (16,86 - 50,79)
IC _{95%}				
Número de crises antes do SE	1,33 ± 0,81 ^{1a} (0,47 - 2,19)	3,66 ± 1,86 ^{1b} (1,71 - 5,62)	3,33 ± 1,86 ^{1b} (1,37 - 5,28)	3,83 ± 1,16 ^{1b} (2,60 - 5,06)
IC _{95%}				
Duração total das crises antes do SE (seg.)	106,33 ± 55,21 ^{1A} (48,38 - 164,28)	181,16 ± 103,32 ^{1A} (72,72 - 289,60)	131,66 ± 82,90 ^{1A} (44,65 - 218,67)	178,83 ± 64,90 ^{1A} (110,71 - 246,94)
IC _{95%}				
Grau da primeira crise antes do SE*	4,33 ± 1,03 ^{1a} (3,24 - 5,41)	4,16 ± 0,98 ^{1a} (3,13 - 5,19)	3,16 ± 0,40 ^{1a} (2,73 - 3,59)	3,83 ± 0,98 ^{1a} (2,80 - 4,86)
IC _{95%}				
Grau da segunda crise antes do SE*	3,00 ± 0,00 ^{1a} IC _{95%}	3,20 ± 0,44 ^{1a} (2,64 - 3,75)	3,00 ± 0,00 ^{1a} -	3,33 ± 0,81 ^{1a} (2,47 - 4,19)
Grau da terceira crise antes do SE*	4,00 ± 0,00 ^{1a} IC _{95%}	3,50 ± 0,57 ^{1a} (2,58 - 4,41)	3,25 ± 0,50 ^{1a} (2,45 - 4,04)	3,80 ± 0,83 ^{1a} (2,76 - 4,83)
Permanência em crise de grau 2 no SE** (seg.)	19,33 ± 24,03 ^{1a} IC _{95%}	5,16 ± 8,01 ^{1a} (-5,88 - 44,55)	24,66 ± 22,51 ^{1a} (1,03 - 48,29)	12,50 ± 9,52 ^{1a} (2,50 - 22,49)
Permanência em crise de grau 3 no SE** (seg.)	31,33 ± 36,28 ^{1A}	50,50 ± 44,80 ^{1A}	53,50 ± 12,89 ^{1A}	33,16 ± 15,13 ^{1A}

(Continua)

Tabela 2. Análise comportamental dos animais distribuídos nos grupos Controle, CetoTAGsoja, CetoTAGcoco e CetoTAGC₇, em 20 dias de experimento (Continuação)

Variáveis	Grupos de animais			
	Controle (n=6)	CetoTAGsoja (n=6)	CetoTAGcoco (n=6)	CetoTAGC ₇ (n=6)
IC _{95%}	(-6,74 - 69,40)	(3,47 - 97,52)	(39,96 - 67,03)	(17,28 - 49,04)
Permanência em crise de grau 4 no SE** (seg.)	2,66 ± 4,17 ^{1a}	6,66 ± 7,68 ^{1b}	9,83 ± 6,91 ^{1b}	14,83 ± 5,63 ^{1b}
IC _{95%}	(-1,71 - 7,05)	(-1,39 - 14,73)	(2,58 - 17,08)	(8,91 - 20,74)
Permanência em crise de grau 5 no SE** (seg.)	46,16 ± 45,69 ^{1A}	37,00 ± 43,52 ^{1A}	11,00 ± 15,15 ^{1A}	38,16 ± 13,64 ^{1A}
IC _{95%}	(-1,78 - 94,12)	(-8,67 - 82,67)	(-4,90 - 26,90)	(23,84 - 52,48)
Número de crises tônicas antes do SE	0,66 ± 0,51 ^{1a}	0,33 ± 0,51 ^{1a}	0,00 ± 0,00 ^{1a}	0,33 ± 0,51 ^{1a}
IC _{95%}	(0,12 - 1,20)	(-0,20 - 0,87)	-	(-0,20 - 0,87)
Número de crises de corrida antes do SE	0,33 ± 0,51 ^{1a}	0,00 ± 0,00 ^{1a}	0,00 ± 0,00 ^{1a}	0,00 ± 0,00 ^{1a}
IC _{95%}	(-0,20 - 0,87)	-	-	-

¹

Média ± desvio-padrão.

* Segundo a escala de Racine (1972).

** Crise de maior intensidade, em janelas de 15 min., segundo a escala de Racine (1972) (%).

Letras maiúsculas diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa pelo teste de Tukey-HSD com $P<0,05$. Letras minúsculas diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa pelo teste de Nemenyi com $P<0,05$.

Tabela 3. Tipo da primeira crise antes do *SE*, presença ou não de crise tônica e de corrida antes do *SE* e morte no *SE* ou após o *SE*, por grupo dietético, em 20 dias de experimento

Variáveis	Grupos de animais			
	Controle	CetoTAGsoja	CetoTAGcoco	CetoTAGC ₇
	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)
Tipo da primeira crise antes do <i>SE</i>*	2,00 ± 0,89 ^{1a}	1,33 ± 0,51 ^{1a}	1,00 ± 0,00 ^{1a}	1,33 ± 0,51 ^{1a}
Presença ou não de crise tônica antes do <i>SE</i>†	1,33 ± 0,51 ^{1a}	1,66 ± 0,51 ^{1a}	2,00 ± 0,00 ^{1a}	1,66 ± 0,51 ^{1a}
Presença ou não de crise de corrida antes do <i>SE</i>†	1,66 ± 0,51 ^{1a}	2,00 ± 0,00 ^{1a}	2,00 ± 0,00 ^{1a}	2,00 ± 0,00 ^{1a}
Morte no <i>SE</i> ou após o <i>SE</i>‡	1,66 ± 0,51 ^{1a}	1,50 ± 0,54 ^{1a}	1,50 ± 0,83 ^{1a}	1,00 ± 0,00 ^{1a}

¹

Média ± desvio-padrão.

*1-clônica, 2- tônica, 3- tônica e de corrida;

1- presença de crise, 2- ausência de crise;

‡1-ausência de morte, 2- morte no *SE*, 3- morte após o *SE*;

Letras maiúsculas diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa pelo teste de Tukey-HSD com *P*<0,05. Letras minúsculas diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa pelo teste de Nemenyi com *P*<0,05.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que os animais alimentados com dieta cetogênica à base de trienantina e de óleos de coco e de soja necessitam de mais crises epilépticas para o estabelecimento do *SE*, quando comparados aos animais submetidos à dieta controle. Além disso, aqueles que ingeriram trienantina apresentaram valores de ganho de peso total menores que os dos demais grupos, os quais não diferiram entre si. Os grupos cetogênicos ingeriram quantidade de dieta similar entre si, porém, menor que a do grupo Controle, e valores de ingestão calórica semelhantes entre si, entretanto, quando comparados ao Controle, estes valores foram inferiores apenas para o grupo CetoTAGC7. Os grupos cetogênicos apresentaram, ainda, valores de CEA superiores àqueles exibidos pelo grupo Controle; aqueles que ingeriram trienantina revelaram valores inferiores aos dos demais grupos cetogênicos, os quais foram similares entre si.

Conforme exposto, a principal contribuição científica desta pesquisa foi a constatação de que o número de crises antes do *SE*, para todos os animais dos grupos cetogênicos, foi, de forma significativa, maior do que aquele apresentado pelos animais do grupo Controle. Esse achado, até então único na literatura, permite inferir que as dietas cetogênicas *per si*, independente da fonte lipídica, ofertadas aos animais durante os 20 dias do experimento que antecederam a indução do *SE*, determinaram certo grau de resistência ao *SE* nestes animais, em função da necessidade de um número maior de crises para o seu estabelecimento, apesar da ausência de diferença significativa na latência do *SE*, corroborando as evidências que atestam seu efeito neuroprotetor.

Pesquisas em modelos experimentais de crise convulsiva aguda reforçam essas evidências. Bough e Eagles (1999), ao submeterem ratos às dietas cetogênica e controle, por um período de 5 a 10 semanas, verificaram que a DC produziu uma elevação significativa nos níveis de β -hidroxibutirato, no prazo de cinco dias, e aumentou significativamente o limiar das convulsões induzidas por pentilenotetrazol (PTZ), em comparação com a dieta controle. Nylen et al. (2005), buscando comparar a capacidade de dietas cetogênicas em elevar o limiar para crises convulsivas em ratos jovens e adultos, descobriram que a DC na proporção de 6,3:1

(lipídios:carboidratos+proteínas) elevou significativamente o limiar para convulsões em ratos jovens, infundidos com PTZ.

Samala, Willis e Borges (2008), investigando o perfil anticonvulsivante da DC em alguns modelos de convulsão aguda, atestaram seu poder neuroprotetor no modelo de 6-Hz, no qual houve aumento no limiar para o início das convulsões, em camundongos. Estudo realizado por Nho et al. (2003) também constatou resistência para o início do desenvolvimento de crises convulsivas em ratos alimentados com DC, quando comparados àqueles que consumiram dieta controle, após a injeção sistêmica de ácido caínico, indicando efeito antiepiléptico, atribuído a sua ação neuroprotetora.

Curiosamente, neste experimento, os animais dos três grupos cetogênicos permaneceram, a maior parte do tempo, durante o *SE*, em crises de intensidade grau 4, na escala de Racine (1972), quando observados em intervalos de 15 min. No entanto, este resultado, *a priori*, não parece ter importante significado fisiológico, uma vez que o mesmo não foi encontrado para as crises de maior intensidade (grau 5).

Como mencionado, neste trabalho, os animais do grupo CetoTAGC₇ apresentaram valores de ganho de peso total menores que aqueles verificados nos demais grupos do experimento, os quais exibiram resultados similares entre si. Esse fenômeno, já esperado, pode, em parte, ser explicado pelo maior potencial termogênico dos triglicerídeos de cadeia média, a exemplo da trienantina. Curiosamente, o efeito foi verificado apenas nos animais submetidos à dieta à base de trienantina, destacando a sua propriedade termogênica. Em trabalho anterior deste grupo de investigação, Lucena et al. (2010), avaliando toxicologicamente o consumo sub-crônico de DC rica em trienantina, em ratos, num período de seis semanas, encontraram resultados semelhantes, com um menor ganho de peso corporal em relação ao grupo controle, da segunda à quinta semana de exposição alimentar. Entretanto, tal diferença desapareceu após este período. Assim, são necessárias investigações adicionais para a obtenção de dados conclusivos acerca da influência do consumo de trienantina sobre o peso corporal.

No que se refere à variável ingestão total, os animais dos grupos cetogênicos ingeriram quantidade de dieta similar entre si, porém, menor que a do grupo Controle. Este fato já era esperado, pois a DC possui uma maior densidade energética levando os animais a compensarem tal diferença com uma menor ingestão, para atendimento de suas demandas fisiológicas.

Quanto à ingestão total de energia, os animais dos grupos cetogênicos apresentaram valores de ingestão calórica semelhantes entre si, entretanto, quando comparados aos do grupo Controle, esses valores foram inferiores apenas para o grupo

CetoTAGC₇, o que reforça a ideia de que a trienantina tem maior efeito termogênico que a mistura de TCM presente no óleo de coco. Pode-se inferir que uma maior eficiência termogênica determine uma redução do consumo alimentar e do peso corporal dos animais. A palatabilidade da DC rica em trienantina provavelmente não exerceu influência sobre tais fatores, uma vez que não foram observadas diferenças significativas de ingestão alimentar total entre os grupos sob dietas cetogênicas. A análise de covariância realizada mostrou que, mesmo corrigindo o modelo para a variação da ingestão calórica total, o grupo CetoTAGC₇ permaneceu com menor média de ganho ponderal que os demais grupos, o que corrobora o efeito termogênico da trienantina.

Com relação ao CEA, os valores superiores exibidos pelos grupos cetogênicos em relação ao Controle podem ser explicados, principalmente, pela maior ingestão alimentar deste último grupo. As diferenças entre o grupo CetoTAGC₇ e os demais grupos cetogênicos, por sua vez, foram determinadas pelo menor ganho de peso corporal dos animais daquele grupo.

Considerando a natureza das variáveis comportamentais, o que pressupõe uma maior dispersão dos dados, aqui observada, e o conjunto dos resultados encontrados, um número maior de animais por grupo experimental possivelmente contribuiria para estabelecer diferenças mais robustas entre os grupos de animais, destacando o efeito protetor das dietas cetogênicas inferido a partir do número de crises necessárias para o estabelecimento do *SE*, discutido acima.

CONCLUSÃO

Os resultados aqui apresentados, especialmente aqueles referentes ao número de crises antes do *SE*, permitem atribuir um provável efeito protetor das dietas cetogênicas, independente da fonte lipídica utilizada, sobre o estabelecimento do *SE* nos animais.

Os dados de ganho ponderal, ingestão alimentar e energética e de CEA traduzem as características metabólicas da trienantina, ressaltando o seu potencial termogênico, em detrimento do lipogênico, quando comparada às demais fontes lipídicas utilizadas nas dietas cetogênicas, inclusive o óleo de coco, rico em TCM.

Estudos adicionais contribuiriam para aumentar o número de evidências e, possivelmente, reforçar o argumento a favor do efeito neuroprotetor das dietas cetogênicas, neste contexto.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE-VALENÇA, L. P. A., VALENÇA, M. M., VELASCO, T. R., LEITE, J. P. Epilepsia do Lobo Temporal Mesial Associada à Esclerose Hipocampal. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2006; vol. 12, nº 1, p. 31 - 36.
- BARAÑANO, K. W. e HARTMAN, A. L. The ketogenic diet: uses in epilepsy and other neurologic illnesses. *Curr Treat Options Neurol.* 2008; vol. 10, nº 6, p. 410 - 419.
- BODENANT, M.; MOREAU, C.; SEJOURNÉ, C.; AUVIN, S.; DELVAL, A.; CUISSET, J. M.; DERAMBURE, P.; DESTÉE, A.; DEFEBVRE, L. Intérêt du régime cétogène dans le traitement d'un état de mal épileptique résistant de l'adulte. *Revue Neurologique.* 2008; vol. 16 4, p. 194 - 199.
- BORGES, K. e SONNEWALD, U. Triheptanoin - A medium chain triglyceride with odd chain fatty acids: A new anaplerotic anticonvulsant treatment? *Epilepsy Research.* 2012; vol. 100, p. 239 - 244.
- BOUGH, K. J. e EAGLES, D. A. A Ketogenic Diet Increases the Resistance to Pentylenetetrazole-Induced Seizures in the Rat. *Epilepsia.* 1999; vol. 40, nº 2, p. 138 - 143.
- CAVALHEIRO, E. A.; LEITE, J. P.; BORTOLOTTO, Z. A.; TURSKI, W. A.; IKONOMIDOU,C.; TURSKI, L. Long-Term Effects of Pilocarpine in Rats: Structural Damage of the Brain Triggers Kindling and Spontaneous Recurrent Seizures Epilepsia, 1991; vol. 32, nº 6, p. 778 – 782.
- CAVALHEIRO, E. A. The pilocarpine model of epilepsy. *Ital J Neurol Sci.* 1995; vol. 16, p. 33 - 37.
- CÚRIA, G.; LONGO, D.; BIAGINI, G.; JONES, R. S. G.; AVOLI, M. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Methods.* 2008; vol. 172, nº 2 - 4, p. 143 - 157.
- FUENTES, J. A. G. Que alimentos convêm ao coração? *Higiene Alimentar.* 1998; vol. 12, nº. 53, p. 7 - 11.
- GARCIA; M. E. G.; MORALES, I. G.; GUIU, J. M. Modelos experimentales en epilepsia. *Neurología.* 2010; vol. 25, nº 3, p. 181 - 188.

GOMES, T. K. C. Efeitos da dieta cetogênica à base de trienantina nos episódios convulsivos de ratos portadores de epilepsia induzida por pilocarpina. Dissertação de Mestrado, 2011, Maceió, Alagoas.

HAUSER, W. A.; KULAND, L. T. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1937. **Epilepsy**. 1975; vol. 16, p. 1966 - 1975.

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILEAE). Terminologia e conceitos revistos para organização de crises e epilepsias. **Relatório da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia, 2005-2009**. U. S. A. 2010.

LAMBRECHTS, D. A. J. E.; WIELDERS, L. H. P.; ALDENKAMP, A. P.; KESSELS, F. G. H.; KINDEREN, R. J. A.; MAJOIE, M. J. M. The ketogenic diet as a treatment option in adults with chronic refractory epilepsy: Efficacy and tolerability in clinical practice. **Epilepsy & Behavior**. 2012; vol. 23, p. 310 - 314.

LEITE, J. P.; CAVALHEIRO, E.A. Effects of conventional antiepileptic drugs in a model of spontaneous recurrent seizures in rats. **Epilepsy Research**. 1995; vol. 20, p. 93 - 104.

LI, D. F.; THALER, R. C.; NELSEN, J. L.; HARMON D. L.; ALLEE, G. L.; WEEDEN, T. L. Effect of fat sources and combinations on starter pig performance, nutrient digestibility and intestinal morphology. **J Anim Sci**. 1990; vol. 68, p. 3694 - 3704.

LUCENA, A. L. M.; OLIVEIRA, S. L.; ATAIDE, T. R.; SILVA, A. X.; CABRAL Jr., C. R. C.; OLIVEIRA, M. A. R.; SOUZA, T. M. P.; MENDONÇA, C. R.; LIMA, C. M. F.; BALWANI, M. C. L. V. High-fat diet based on trienantin has no adverse metabolic effects in rats. **Eur J Lipid Sci Technol**. 2010; vol. 112, p. 166 - 172.

McNALLY, M. A.; e HARTMAN, A. L. Ketone bodies in epilepsy. **Journal of Neurochemistry**. 2012; vol. 121, p. 28 - 35.

NEAL, E. G.; CHAFFE, H.; SCHWARTZ, R. H.; LAWSON, M. S.; EDWARDS, N.; FITZSIMMONS, G.; WHITNEY, A.; CROSS, A. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. **Lancet Neurol**. 2008; vol.7, nº 3, p. 500 - 506.

NEVIN, K. G.; RAJAMOHAN, T. Beneficial effects of virgin coconut oil on lipid parameters and in vitro LDL oxidation. **Clinical Biochemistry**. 2004; vol. 37, p. 830 835.

NHO, H. S.; KIM, Y. S.; LEE, H. P.; CHUNG, K. M.; KIM, D. W.; KANG, S. S.; CHO, G. J.; CHOI, W. S. The protective effect of a ketogenic diet on kainic acid-induced hippocampal cell death in the male ICR mice. *Epilepsy Res.* 2003; vol. 53, nº 1 - 2, p. 119 - 128.

NYLEN, K.; LIKHODII, S.; ABDELMALIK, P. A.; CLARKE, J.; BURNHAM, W. M. A Comparison of the Ability of a 4:1 Ketogenic Diet and a 6.3:1 Ketogenic Diet to Elevate Seizure Thresholds in Adult and Young Rats. *Epilepsia.* 2005; vol. 46, nº 8, p. 1198 - 1204.

PETSCHOW, B. W.; BATEMA, R. P.; FORD, L. L. Susceptibility of Helicobacter pylori to bactericidal properties of medium-chain monoglycerides and free fatty acids. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; vol. 40, nº 2, p. 302 - 306.

RACINE, R. J. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 1972; vol. 32, p. 281 - 294. REEVES, P. G. Components of the AIN-93 Diets as Improvements in the AIN-76A Diet. *J. Nutr.* 1997; vol. 127, p. 838 - 841.

RÊGO, E. S. M. Efeito de dieta cetogênica à base de óleo de coco sobre as crises convulsivas de ratos portadores de epilepsia induzida por pilocarpina. Dissertação de Mestrado, 2011, Maceió, Alagoas.

ROE, C. R.; BOTTIGLIERI, T.; WALLACE, M.; ARNING, E.; MARTIN, A. Adult polyglucosan body disease (APBD): Anaplerotic diet therapy (triheptanoin) and demonstration of defective methylation pathways. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2010; vol. 101, p. 246 - 252.

SAMALA, R.; WILLIS, S. e BORGES, K. Anticonvulsant profile of a balanced ketogenic diet in acute mouse seizure models. *Epilepsy Research.* 2008; vol. 81, p. 119 - 127.

THOMAS, M. S.; WILLIS, S.; SWEETMAN, L.; BORGES, K. Triheptanoin in acute mouse seizure models. *Epilepsy Research.* 2012; vol. 99, p. 312 - 317.

TRINDADE FILHO, E. M. Monoamines and epilepsy: study by pilocarpine epilepsy model. Tese de Doutorado, 2000, São Paulo, São Paulo. (Resumo). Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=272556&indexSearch=ID>>.

Acesso em: 18/01/2011.

WILLIS, S.; STOLL, J.; SWEETMAN, L.; BORGES, K. Anticonvulsant effects of a triheptanoin diet in two mouse chronic seizure models. *Neurobiology of Disease*. 2010; vol. 40, p. 565 - 572.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inúmeras evidências alavancam o uso da dieta cetogênica, sobretudo no contexto da epilepsia farmacorresistente, destacando sua propriedade neuroprotetora. A utilização de fontes lipídicas distintas, em particular aquelas ricas em TCM, como o óleo de coco e a trienantina, visa ampliar o cenário de alternativas eficazes para o controle das crises epilépticas, aumentando a qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela síndrome.

Neste estudo, os dados de ganho ponderal, ingestão alimentar e energética e coeficiente de eficiência alimentar ressaltam o perfil metabólico do triglicerídio sintético de cadeia média trienantina, destacando o seu efeito termogênico, em detrimento do lipogênico, quando comparado às demais fontes lipídicas utilizadas nas dietas cetogênicas, inclusive o óleo de coco, fonte natural de triglicerídios de cadeia média. Os resultados alcançados permitem atribuir um possível efeito protetor das dietas cetogênicas sobre o quadro de *Status Epilepticus* apresentado pelos animais, independe da fonte lipídica aqui utilizada.

Pesquisas adicionais, que contemplem um maior número de animais por grupo experimental, tornam-se necessárias, possibilitando aumentar as evidências e reforçar o argumento a favor do efeito neuroprotetor das dietas cetogênicas, no contexto ora estudado.

5 REFERÊNCIAS

ATAÍDE, T. R. Síntese Química da Dienantina e da Trienantina e Avaliação Toxicológica do Consumo Crônico em Ratos. Tese de Doutorado, 2004, Maceió, Alagoas.

ATAIDE, T. R.; OLIVEIRA, S. L.; SILVA, F. M.; VITORINO FILHA, L. G. C.; TAVARES, M. C. do N.; SANTANA, A. E. G. Toxicological analysis of the chronic consumption of diheptanoin and triheptanoin in rats. *International Journal of Food Science & Technology*. 2009; vol. 44, p. 484-492.

AZEVEDO, A. M.; ALONSO, N. B.; CABOCLO, L. O. S. F.; WESTPHAL, A. C.; SILVA, T. I.; MUSZKAT, R. S. A.; GARZON, EL.; SAKAMOTO, A. C.; YACUBIAN, E. M. T. O Uso da Medicina Alternativa e Complementar por Pacientes com Epilepsia: Risco ou Benefício? *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2004; vol. 10, nº 4, p. 201 - 204.

BALIETTI, M.; CASOLI, T.; STEFANO, G. D.; GIORGETTI, B.; AICARDI, G.; FATTORETTI, P. Ketogenic diets: An historical antiepileptic therapy with promising potentialities for the aging brain. *Ageing Research Reviews*. 2010; vol.9, p. 273 - 279.

BARAÑANO, K. W. e HARTMAN, A. L. the ketogenic diet: uses in epilepsy and other neurologic illnesses. *Curr Treat Options Neurol*. 2008. vol. 10, nº 6, p. 410–419.

BARROS, C. R. M. R. Dieta cetogênica utilizando jejum fracionado: emprego ambulatorial em epilepsia refratária. Dissertação de Mestrado. 2006. Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

BEATON, G. H. Ingestão Dietética Recomendada: Indivíduos e Populações. In: SHILS, M. E.; OLSON, J. A.; SHIKE, M.; ROSS, A. C. (Ed.). **Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença**. 9 ed. Barueri, SP: Manole, 2003, p. 1829-1851.

BODENANT, M.; MOREAU, C.; SEJOURNÉ, C.; AUVIN, S.; DELVAL, A.; CUISSET, J. - M.; DERAMBURE, P.; DESTÉE, A.; DEFEBVRE, L. Intérêt du régime céto-gène dans le traitement d'un état de mal épileptique résistant de l'adulte. *Revue Neurologique*. 2008. vol. 16 4, p. 194 - 199.

BORGES, K. e SONNEWALD, U. Triheptanoin - A medium chain triglyceride with odd chain fatty acids: A new anaplerotic anticonvulsant treatment? *Epilepsy Research*. 2012.

BORGES, M. A.; BARROS, E. P.; ZENETTA, D. M. T.; BORGES, A. P. P. Prevalência da epilepsia entre os índios bakairi do estado do mato grosso, brasil. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2001; vol. 60, n° 1, p. 80 - 85.

BORGES, M. A. ; MIN, L. L. ; GUERREIRO, C. A. ; YACUBIAN, E. M. ; CORDEIRO, J. A.; TOGNOLA, W. A. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São Jose do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; vol. 62 (2-A), p. 199 - 205.

BORGES, K. Mouse models: The ketogenic diet and polyunsaturated fatty acids. *Epilepsia*. 2008; vol. 49 (Suppl. 8), p. 64 - 66.

BOSCHINI, R. P. e GARCIA JÚNIOR, J. R. Regulação da expressão gênica das UCP2 e UCP3 pela restrição energética, jejum e exercício físico. *Rev. Nutr.* 2005. vol. 18, nº 6, p. 753 - 764.

BOUGH, K. J. e EAGLES, D. A. A ketogenic diet increases the resistance to pentylenetetrazole-induced seizures in the rat. *Epilepsia*. 1999; vol. 40, nº 2, p. 138 - 143.

BOUGH, K. J.; WETHERINGTON, J.; HASSEL, B.; PARE, J. F.; GAWRYLUK, J. W.; GREENE, J. G.; SHAW, R.; SMITH, Y.; GEIGER, J. D.; DINGLEDINE, R. J. Mitochondrial Biogenesis in the Anticonvulsant Mechanism of the Ketogenic Diet. *Annals of Neurology*. 2006; vol. 60, nº 2.

BOUGH, K. J. e RHO, J. M. Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 2007. vol. 48, nº 1, p. 43 - 58.

CALABRESE, C.; MYER, S.; MUNSON, S.; TUNET, P.; BIRDSAL, T. C. A cross-over study on effect of single oral feeding on medium-chain triglyceride oil vs. Canola oil on post-ingestion plasma triaglyceride levels in healthy men. *Alternative Medicine Review*. 1999; vol. 4, p 23-28.

CALVANO, L. A.; ARAÚJO, D. C. L.; MENDONÇA, R. L. B.; XAVIER, R. C.; SILVA, F. O.; TRINDADE FILHO, E. M. Epidemiologia das Epilepsias na População da Cidade de Maceió-Alagoas. ***Neurobiologia***. 2010; vol. 73, nº 1, p. 55 - 60.

CASTELHANO, A. S. S.; TEIXEIRA, M. C. T. V.; CYSNEIROS, R. M. Déficit cognitivo em ratos submetidos ao *status epilepticus* neonatal. ***Cadernos de PósGraduação em Distúrbios do Desenvolvimento***. 2010; vol.10, nº.1, p.86 - 92.

CRAIG-SCHMIDT, M.; WHITE, M. T.; TEER, P.; JOHNSON, J.; LANE, H. W. Menhaden, coconut, and corn oils and mammary tumor incidence in BALB/c virgin female mice treated with DMBA. ***Nutr Cancer***. 1993; vol. 20, nº 2, p. 99 - 106.

COZZOLINO, S. M. F.; MICHELAZZO, F. B. Biodisponibilidade: Conceitos, Definições e Aplicabilidade. In: COZZOLINO, S. M. F. (Org.). ***Biodisponibilidade de Nutrientes***. 2 ed. atual. e ampl. Barueri, SP: Manole, 2007, p. 3 - 11.

DeMANDAL, M e MANDAL, S. Coconut (*Cocos nucifera* L.: Arecaceae): In health promotion and disease prevention. ***Asian Pacific Journal of Tropical Medicine***. 2011; vol. 4, nº 3, p. 241 - 247.

DeLORENZO, R. J.; HAUSER, W. A.; TOWNE, A. R.; BOGGS, J. G.; PELLOCK, J. M.; PENBERTHY, L. ; GARNETT, L.; FORTNER, C. A.; KO, D. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. ***Neurology***. 1996; vol. 46, nº 4, P. 1029 - 1035.

DESHPANDE, L. S.; DeLORENZO, R. J. Acetaminophen inhibits status epilepticus in cultured hippocampal neurons. ***Neuroreport. Author manuscript***. 2011; vol. 22, nº 1, p. 15 - 18.

FISHER, R. S.; BOAS, W. V. E.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL, J. Epileptic Seizure and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). ***Epilepsia***. 2005; vol. 46, nº 4, p. 470 - 472.

FOLBERGROVÁ, J. e KUNZ,W. S. Mitochondrial dysfunction in epilepsy. ***Mitochondrion***. 2012; vol. 12, nº 1, p. 35 - 40.

FREEMAN, J. M.; Vining, E. P. G. Seizures Decrease Rapidly After Fasting. Preliminary Studies of the Ketogenic Diet. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1999; vol. 153, p. 946 - 949.

FREEMAN, J. M.; KOSSOFF, E. H.; FREEMAN, J. B.; KELLY, M. T. **The Ketogenic Diet.** 4 ed. New York, NY, 2007. p. 1 – 297.

FUENTES, J. A. G. Que alimentos convêm ao coração? *Higiene Alimentar.* 1998; vol. 12, n. 53, p. 7-11.

GARCIA, M. E. G.; MORALES, I. G.; GUIU, J. M. Modelos experimentales en epilepsia. *Neurología.* 2010; vol. 25, nº 3, p. 181 - 188.

GARZON, E. Epilepsia Refratária: Conceito e Contribuição das Novas Drogas Antiepilépticas e de outras Modalidades Terapêuticas. *Rev. Neurociências.* 2002; vol. 10, nº 2, p. 66 - 82.

GARZON, E. Estado de mal epiléptico. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2008; vol. 14 (Suppl 2), p. 7 - 11.

GRABOWSKA-GRZYB, A.; JEDRZEJCZAK, J.; NAGANSKA, E.; FISZER, U. Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2006; vol. 8, p. 411 - 417.

GOMES, M. M.; ZEITOUNE, R. G.; KROPF, L. A. L.; VAN BEECK, E. S. A HouseTo-House Survey of Epileptic Seizures in an Urban Community of Rio de Janeiro, Brazil. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2002; vol. 60, nº 3B, p. 708 – 711.

GOMES, T. K. C. Efeitos da dieta cetogênica à base de trienantina nos episódios convulsivos de ratos portadores de epilepsia induzida por pilocarpina. Dissertação de Mestrado, 2011, Maceió, Alagoas.

GOMES, T. K. C.; OLIVEIRA, S. L.; ATAÍDE, T. R.; TRINDADE FILHO, E. M. O Papel da Dieta Cetogênica no Estresse OxidativoPresente na Epilepsia Experimental. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2011; vol. 17, nº 2, p. 54 – 64.

HENDERSON, C. B.; FILLOUX, F. M.; ALDER, S. C.; LYON, J. L.; CAPLIN, D. A. Efficacy of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: Meta-analysis. **Journal of Child Neurology**. 2006; vol. 21, nº 3, p. 193 - 198.

HOSSEINZADEH, H. e SADEGHNIA, H. R. Protective effect of safranal on pentylenetetrazol-induced seizures in mice: involvement of GABAergic and opioids systems. **Phytomedicine**. 2007; vol. 14, nº 4, p. 256 – 262.

HOSSEINZADEH, H. e TALEBZADEH, F. Anticonvulsant evaluation of safranal and crocin from Crocus sativus in mice. **Fitoterapia**. 2005; vol. 76, nº 7- 8, p. 722 – 724.

HUFFMAN, J. e KOSSOFF, E. H. State of the Ketogenic Diet(s) in Epilepsy. **Current Neurology and Neuroscience Reports**. 2006; vol. 6, p. 332 – 340.

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE). Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. 1993; **Epilepsia**. vol. 34, nº 4, p. 592 – 596.

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE). Terminologia e conceitos revistos para organização de crises e epilepsias. **Relatório da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia, 2005-2009**. U. S. A. 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo 2010: população do Brasil é de 190.732.694 pessoas. 2010. Disponível em: < http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1766&id_pagina=1 >. Acesso em: 26/01/2011.

INUZUKA-NAKAHARADA, L. M. Ketogenic diet and modified Atkins diet in the treatment of intractable epilepsy in children and adults. **J. epilepsy clin. neurophysiol.** 2008; vol.14, nº 2, p. 65 - 69.

KANNER, A. M. Depression in Epilepsy: Prevalence, Clinical Semiology, Pathogenic Mechanisms, and Treatment. **Biol Psychiatry**. 2003; vol. 54, p. 388 - 398.

KESSLER, S. K.; NEAL, E. G.; CAMFIELD, C. S.; KOSSOFF, E. H. Dietary therapies for epilepsy: Future research. **Epilepsy & Behavior**. 2011; vol. 22, p. 17 - 22.

KLEIN, P.; JANOUSEK, J.; BARBER, A.; WEISSBERGER, R. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2010.

KOSSOFF, E. H.; RHO, J. M. Ketogenic Diets: Evidence for Short- and Long-term Efficacy. *Neurotherapeutics*. 2009; vol. 6, nº. 2, p. 406 - 414.

KOSSOFF, E. C. The ketogenic diet: an appropriate first-line therapy? *Expert Rev. Neurother*. 2010; vol. 10, nº 6, p. 843 - 845.

KUDIM, A. P.; ZSURKA, G.; ELGER, C.E.; KUNZ, W. S. Mitochondrial involvement in temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*. 2009; vol. 218, nº 2, p. 326 - 332.

LEFEVRE, F.; ARONSON, N. Ketogenic Diet for the Treatment of Refractory Epilepsy in Children: A Systematic Review of Efficacy. *Pediatrics*. 2000; vol. 105, nº 4, p. 1 - 7.

LEVY, R.; COOPER, P. Dieta cetogénica para la epilepsia. *The Cochrane Collaboration*. 2003. Em: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, nº 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponível em: <<http://www.update-software.com>>. Acesso em: 24/12/2010.

LI, D. F.; THALER, R. C.; NELSEN, J. L.; HARMON D. L.; ALLEE, G. L.; WEEDEN, T. L. Effect of fat sources and combinations on starter pig performance, nutrient digestibility and intestinal morphology. *J Anim Sci*. 1990; vol. 68, p. 3694-3704.

LINARD, B.; FERRANDON, A.; KONING, E.; NEHLIG, A.; RAFFO, E. Ketogenic diet exhibits neuroprotective effects in hippocampus but fails to prevent epileptogenesis in the lithium-pilocarpine model of mesial temporal lobe epilepsy in adult rats. *Epilepsia*. 2010; vol. 51, nº 9, p. 1829 - 1836.

LUCENA, A. L. M.; OLIVEIRA, S. L.; ATAIDE, T. R.; SILVA, A. X.; CABRAL Jr., C. R. C.; OLIVEIRA, M. A. R.; SOUZA, T. M. P.; MENDONÇA, C. R.; LIMA, C. M. F.; BALWANI, M. C. L. V. High-fat diet based on trienantin has adverse metabolic effects in rats. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2010; vol. 112, p. 166 - 172.

MAINARDI, P. e ALBANO, C. Is the antiepileptic effect of the ketogenic diet due to ketones? *Med Hypotheses*. 2008; vol. 70, nº 3, p. 536 -539.

MELO, I. S. V. Perfil em ácidos graxos do tecido hepático de ratos submetidos à dieta cetogênica rica em trienantina. Dissertação de Mestrado, 2011. Maceió, Alagoas.

MOCHEL, F.; DELONLAY, P.; TOUATI, G., BRUNENGRABER, H.; KINMAN, R. P.; RABIER, D.; ROE, C. R.; SAUDUBRAY, J. M. Pyruvate carboxylase deficiency: clinical and biochemical response to anaplerotic diet therapy. **Molecular genetics and Metabolism**. 2005; vol. 84, p. 305-312.

NEAL, E. G.; CHAFFE, H.; SCHWARTZ, R. H.; LAWSON, M. S.; EDWARDS, N.; FITZSIMMONS, G.; WHITNEY, A.; CROSS, A. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. **Lancet Neurol**. 2008; vol. 7, nº 3, p. 500 - 506.

NELIGAN, A; SHORVON, S. D. Frequency and Prognosis of Convulsive Status Epilepticus of Different Causes. A *Systematic Review*. **Arch Neurol**. 2010; vol. 67, nº 8, p. 931 - 940.

NEVIN, K. G.; RAJAMOHAN, T. Beneficial effects of virgin coconut oil on lipid parameters and in vitro LDL oxidation. **Clinical Biochemistry**. 2004; vol. 37, p. 830835.

NONINO-BORGES, C. B.; BUSTAMANTE, V. C. T.; RABITO, E. I.; INUZUCA, L. M.; SAKAMOTO, A. C.; MARCHINI, J. S. The ketogenic diet on the treatment of drug resistant epilepsies. **Rev. Nutr**. 2004; vol. 17, nº 4, p. 515 - 521.

NORONHA, A. L. A.; BORGES, M. A.; MARQUES, L. H. N.; ZANETTA, D. M. T. FERNANDES, P. T.; BOER, H.; ESPÍNDOLA, J.; MIRANDA, C. T.; PRILIPKO, L.; BELL, G. S.; SANDER, J. W.; LI, L. M. Prevalence and Pattern of Epilepsy Treatment in Different Socioeconomic Classes in Brazil. **Epilepsia**. 2007; vol. 48, nº 5, p. 880 - 885.

OLIVEIRA, M. A. R.; ATAÍDE, T. R.; OLIVEIRA, S. L.; LUCENA, A. L. M.; LIRA, C. E. P. R.; SOARES, A. A.; ALMEIDA, C. B. S.; XIMENES-DA-SILVA, A. Effects of shortterm and long-term treatment with medium- and long-chain triglycerides ketogenic diet on cortical spreading depression in young rats. **Neuroscience Letters**. 2008; vol. 434, p. 66-70.

PETSCHOW, B. W.; BATEMA, R. P.; FORD, L. L. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to bactericidal properties of medium-chain monoglycerides and free fatty acids. **Antimicrob Agents Chemother**. 1996; vol. 40, nº 2, p. 302-306.

PRIOR, I. A.; DAVIDSON, F.; SALMOND, C. E.; CZOCHANSKA, Z. Cholesterol, coconuts, and diet on Polynesian atolls: a natural experiment: the Pukapuka and Tokelau Island studies. **Am. J. Clin. Nutr**. 1981; vol. 34, p. 1552 - 1561.

RACINE, R. J. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1972; vol. 32, p. 281 - 294.

RAIMANN T., X.; MARÍN B., V.; BURÓN K., V.; DEVILAT B., M.; UGALDE F., A. Dieta cetogénica en epilepsia refractaria: Eficacia, evolución y complicaciones a largo plazo. *Rev. chil. pediatr.* 2007; vol. 78, nº 5, p. 477 - 481.

RAMOS, A. M. F. Eficácia da Dieta Cetogênica no Tratamento da Epilepsia Refratária em Crianças e em Adolescentes. *Rev. Neurociências*. 2001; vol. 9, nº 3, p. 127 - 131.

RÊGO, E. S. M. Efeito de dieta cetogênica à base de óleo de coco sobre as crises convulsivas de ratos portadores de epilepsia induzida por pilocarpina. Dissertação de Mestrado, 2011, Maceió, Alagoas.

RHO, J. M.; KIM, D. W.; ROBBINS, C. A.; ANDERSON, G. D.; SCHWARTZKROIN, P. A. Age-dependent differences in flurothyl seizure sensitivity in mice treated with a ketogenic diet. *Epilepsy Research*. 1999; vol. 37, p. 233 - 240.

ROE, C. R.; SWEETMAN, L.; ROE, D. S.; DAVID, F.; BRUNENGRABER, H. Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long-chain fat oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride. *Journal of Clinical Investigation*. 2002; vol. 110, n. 2, p. 259-269.

SADEGHNIA, H. R.; CORTEZ, M. A.; LIU, D.; HOSSEINZADEH, H.; SNEAD, O. C. Antiabsence Effects of Safranal in Acute Experimental Seizure Models: EEG and Autoradiography. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2008. Vol. 11, nº 3, p. 1 - 14.

SAMPAIO, L. P. B. Estudo da prevalência de epilepsia em crianças em crianças e adolescentes da comunidade de Paraisópolis. Tese de Doutorado, 2009, São Paulo, São Paulo.

SANTOS, N. F.; ARIDA, R. M.; TRINDADE FILHO, E. M.; PRIEL, M. R.; CAVALHEIRO, E. A. Epileptogenesis in immature rats following recurrent status epilepticus. *Brain Research Reviews*. 2000; vol. 32 (Issue 1), p. 269 – 276.

SCHREIBER, J. M. e GAILLARD, W. D. Treatment of Refractory Status Epilepticus in Childhood. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011; vol. 11, p. 195 - 204.

SCHWARTZKROIN, P. A. Mechanisms underlying the anti-epileptic efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Research*. 1999; vol. 37, p. 171 - 180.

SILVA, A. V. e CAVALHEIRO, E. A. Epilepsia: uma janela para o cérebro. **MultCiência: A Mente Humana**. 2004; vol. 3.

SILVA, M. A. F.; ATAÍDE, T. R.; OLIVEIRA, S. L.; SANT'ANA, A. E. G.; CABRAL JÚNIOR, C. R.; BALWANI, M. C. L. V.; OLIVEIRA, F. G. S.; SANTOS, M. C. Efeito Hepatoprotetor do Consumo Crônico de Dieptanoína e Triptanoína contra a Esteatose em Ratos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. 2008; vol. 52, p. 1145-1155.

SINGH, R. K. e GAILLARD, W. D. Status Epilepticus in Children. **Pediatric Neurology / Current Neurology and Neuroscience Reports**. 2009; vol. 9, p. 137 – 144.

SRINIVAS, H. V. Epilepsy: The future scenario. **Ann Indian Acad Neurol**. 2010; vol. 13, nº 1, p. 2 - 5.

STAFSTROM, C. E. Animal models of the ketogenic diet: what have we learned, what can we learn? **Epilepsy Research**. 1999; vol. 37, p. 241 - 259.

TERRA, V. C.; SCORZA, F. A.; ARIDA, R. M.; FERNANDES, R. M. S.; WICHERTANA, L; MACHADO, H. R.; SAKAMOTO, A. C. Mortality in children with severe epilepsy 10 years of follow-up. **Arq Neuropsiquiatr**. 2011; vol. 69, nº 5, p. 766 – 769.

THOMAS, M. S.; WILLIS, S.; SWEETMAN, L.; BORGES, K. Triheptanoin in acute mouse seizure models. **Epilepsy Researc**. 2012.

VASCONCELOS, M. M.; AZEVEDO, P. M. C.; ESTEVES, L.; BRITO, A. R.; OLIVAES, M. C. D.; HERDY, G. V. H. Dieta Cetogênica para Epilepsia Intratável em Crianças e Adolescentes: Relato de Seis Casos. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 2004; vol. 50 nº 4, p. 380 - 385.

WANG, L. e JOHNSON, E. A. Inhibition of Listeria monocytogenes by Fatty Acids and Monoglycerides. **Applied and Environmental Microbiology**. 1992; vol. 58, nº 2, p. 624-629.

WHELESS, J. W. History of the ketogenic diet. **Epilepsia**. 2008; vol. 49 (Suppl. 8), p. 3 - 5.

WHELESS, J. W. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus in Children: Other Therapies. **Semin Pediatr Neurol**. 2010; vol. 17, p. 190 - 194.

WILLIS, S.; STOLL, J.; SWEETMAN, L.; BORGES, K. Anticonvulsant effects of a triheptanoin diet in two mouse chronic seizure models. ***Neurobiology of Disease***. 2010; vol. 40, p. 565 - 572.

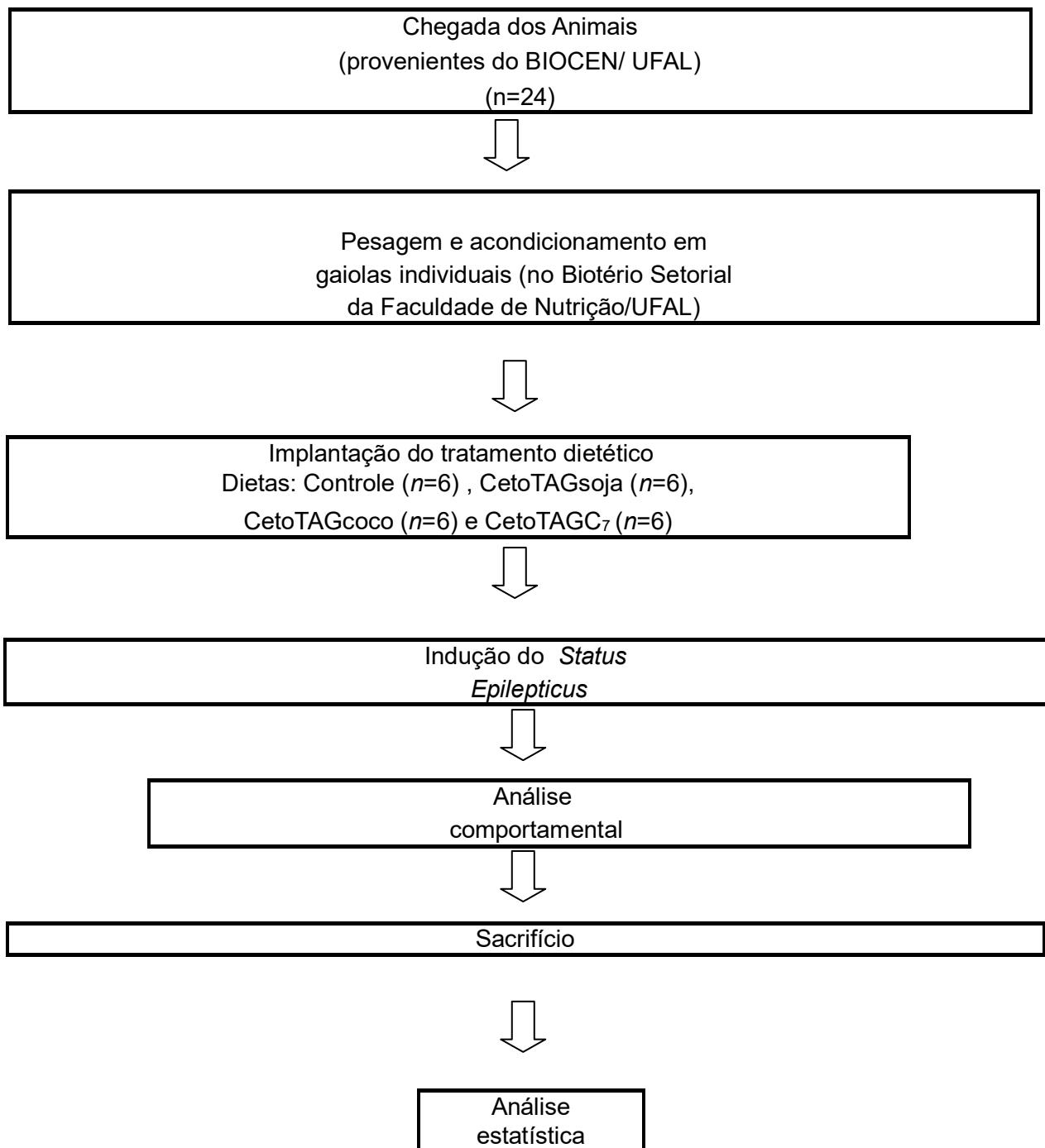
WIRRELL, E. C. Ketogenic Ratio, Calories and Fluids: Do They Matter? ***Epilepsia***. 2008; vol. 49 (Suppl 8), p. 17 - 19.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) / INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE) / INTERNATIONAL BUREAU FOR EPILEPSY (IBE). **Atlas: Epilepsy Care in the World. Epilepsy Atlas** (WHO). Geneva, 2005.

YUDKOFF, M.; DAIKHIN, Y.; NISSIM, I.; LAZAROW, A. Ketogenic diet, brain glutamate metabolism and seizure control. ***Prostaglandins, Leukotrienes and Essencial Fatty Acids***. 2003; vol.70, p. 277-285.

6 APÊNDICE

Apêndice 01 – Fluxograma do experimento



7 ANEXO

Anexo 01 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFAL