

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

***EFEITOS DE DIETA CETOGÊNICA À BASE DE ÓLEO DE COCO
SOBRE AS CRISES CONVULSIVAS INDUZIDAS POR INJEÇÃO
INTRAPERITONEAL DE PILOCARPINA, EM RATOS***

ISABELLE TENÓRIO MELO

MACEIÓ - 2013

ISABELLE TENÓRIO MELO

***EFEITOS DE DIETA CETOGÊNICA À BASE DE ÓLEO DE COCO
SOBRE AS CRISES CONVULSIVAS INDUZIDAS 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 Ataíde**
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- 2013

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário Responsável: Valter dos Santos Andrade

M528e Melo, Isabelle Tenório.

Efeitos de dieta cetogênica à base de óleo de coco sobre as crises convulsivas induzidas por injeção intraperitoneal de pilocarpina, em ratos / Isabelle Tenório Melo. – 2013.

81 f. : il.

Orientadora: Terezinha da Rocha Ataíde.

Coorientador: Euclides Maurício Trindade Filho.

Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió, 2015.

Inclui bibliografia.

Apêndices: f. 78-79

Anexos: f. 80-81.

1. Dieta cetogênica. 2. Óleo de coco - Uso. 3. Triacilglicerol. 4. Epilepsia.
I. Título.

CDU: 612.39



MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS



Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tableiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO

**“EFEITOS DE DIETA CETOGÊNICA À BASE DE ÓLEO DE
COCO SOBRE AS CRISES CONVULSIVAS INDUZIDAS POR
INJEÇÃO INTRAPERITONEAL DE PILOCARPINA, EM
RATOS”**

por

Isabelle Tenório Melo

A Banca Examinadora, reunida aos 31 dias do mês de maio do ano de
2013, considera a candidata **APROVADA**.

Prof.ª. Dr.ª. Terezinha da Rocha Ataíde
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Orientadora)

Prof.ª. Dr.ª. Suzana Lima de Oliveira
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

Prof. Dr. Daniel Leite Góes Gitai
Instituto de Ciências Biológicas da Saúde
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

***Dedico ao meu anjo no céu, meu
pai amado, e a minha mãe fonte
de ternura e amor.***

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida e por iluminar sempre o meu caminho.

Ao meu pai, José Melo dos Santos (*in memoriam*), meu anjo no céu que sempre olha por mim e guia meus passos. Obrigada pelos valorosos ensinamentos deixados e por todo amor.

À minha mãe Maria Luciana Tenório Melo, meu maior exemplo e meu porto seguro, pois sem sua existência eu não teria chegado até aqui. Obrigada por ser a grande responsável pelo meu sucesso.

Às minhas irmãs Priscilla e Vanessa, pela cumplicidade, amizade, amor e união.

Ao meu namorado Égon por todo companheirismo, amor, confiança e torcida.

À minha avó Aurora pela constante torcida e carinho.

A todos os familiares que sempre se fizeram presentes em minha vida.

Aos amigos que acompanharam esta caminhada e aqueles que conquistei durante esse processo.

À minha orientadora, Profa. Dra. Terezinha da Rocha Ataíde por todos os ensinamentos, paciência e encorajamento, exemplo que pretendo seguir enquanto profissional.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Euclides Maurício Trindade Filho pela simplicidade, por todos os ensinamentos e dedicação, exemplo também que pretendo seguir enquanto profissional.

À Prof. Dra. Suzana Lima de Oliveira por todos os ensinamentos, dedicação e encorajamento.

Aos integrantes do Laboratório de Nutrição Experimental e colaboradores da iniciação científica.

Aos animais, imprescindíveis para o desenvolvimento do conhecimento científico.

À FAPEAL, pela concessão de bolsa de Mestrado.

A todos que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

***“Tudo o que pedirdes em oração,
crendo, recebereis”***

RESUMO

A epilepsia é um distúrbio da atividade cerebral que se caracteriza pela ocorrência periódica e espontânea da atividade elétrica altamente sincronizada, acompanhada de manifestações comportamentais, que afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Opções não farmacológicas são oportunas, especialmente na epilepsia refratária. Nesse contexto a dieta cetogênica, rica em lipídeos, pobre em carboidratos e proteína, desde 1921, tem sido utilizada para pacientes não responsivos à terapia medicamentosa. Como substituto da DC clássica que é rica em triacilgliceróis de cadeia longa (TCL), a DC à base de triacilgliceróis de cadeia média (TCM) vem sendo bastante utilizada por promover cetonemia de forma mais rápida. O óleo de coco, obtido do fruto abundante na região Nordeste do Brasil, é uma das fontes de TCM mais utilizadas para diversos fins, inclusive terapêuticos. Apesar da preocupação com a segurança deste produto para o consumo e sua repercussão em doenças cardiovasculares, estudos têm demonstrado que o consumo do óleo de coco virgem, que é obtido através da extração da polpa seca, e mantém componentes biologicamente ativos como vitamina E e polifenóis, não apresenta riscos para a saúde. Visando contribuir com a discussão do problema, esta dissertação apresenta duas seções principais: um capítulo de revisão da literatura, com os principais aspectos sobre a epilepsia e a utilização da dieta cetogênica à base de óleo de coco rica em TCM, como um tratamento alternativo para a epilepsia de difícil controle, e o artigo de resultados, que se refere a um estudo experimental com ratos *Wistar* recém desmamados, em que foi induzido o *Status Epilepticus*, por meio de injeção intraperitoneal de pilocarpina. Após a indução, os animais foram divididos em três grupos e submetidos às dietas controle ou cetogênicas à base de óleo de soja ou de óleo de coco. Os animais submetidos aos tratamentos cetogênicos apresentaram menor ingestão total de dieta e menor ingestão energética que os

animais do grupo Controle. No entanto, não houve diferença de ganho de peso entre os grupos. O coeficiente de eficiência alimentar foi maior para os animais dos grupos cetogênicos. Os animais experimentais não diferiram entre si quanto à frequência e à duração das crises, em todo período experimental, de 67 dias.

Palavras-chave: dieta cetogênica. óleo de coco. triacilglicerol de cadeia média.

Epilepsia.

ABSTRACT

Epilepsy is a disorder of brain function characterized by the periodic occurrence of spontaneous electrical activity and highly synchronized, accompanied by behavioral manifestations, which affects about 50 million people worldwide. Nonpharmacological options are timely, especially in refractory epilepsy. In this context the ketogenic diet, rich in fat, low in carbohydrates and protein, since 1921 has been used for patients who do not respond to drug therapy. As a substitute the classical DC which is rich in long chain triglycerides (LCT), DC-based medium chain triglycerides (MCT) has been extensively used to promote faster ketonemia. Coconut oil obtained from the fruit abundant in northeastern Brazil, is one of the most used sources of TCM for various purposes, including therapeutic. Despite concerns about the safety of this product for consumption and its impact on cardiovascular disease, studies have shown that consumption of virgin coconut oil, which is obtained by extracting the dried pulp, and maintains biologically active components such as vitamin E and polyphenols presents no health risks. To contribute to the discussion of the problem, this paper presents two main sections: a chapter of the literature review, with the main aspects of epilepsy and the use of the ketogenic diet based on coconut oil rich in TCM as an alternative treatment for intractable epilepsy. Results and Article, which refers to an experimental study with rats weaned where status epilepticus was induced by intraperitoneal injection of pilocarpine. After induction, the animals were divided into three groups and subjected to control or ketogenic diet based on soya bean oil or coconut oil. The animals fed ketogenic had lower intake of total dietary energy intake and lower than the animals of the control group. However, there was no difference in weight gain between groups. The feed efficiency ratio was higher for animals in groups ketogenic. The experimental animals were accepted among themselves not as the frequency and duration of attacks.

Key words: ketogenic diet. coconut oil. medium chain triglyceride.

Epilepsy.

LISTA DE FIGURAS

Página

Artigo de resultados

Figura 1 Peso dos animais submetidos a tratamento cetogênico..... 55

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Artigo de resultados

| | | |
|----------|---|----|
| Quadro 1 | Composição da dieta comercial..... | 51 |
| Quadro 2 | Composição das dietas CetoTAGsoja e CetoTAGcoco..... | 52 |
| Tabela 1 | Ganho de peso total, Ingestão total e de energia, Coeficiente de Eficiência alimentar e Peso final dos animais..... | 56 |
| Tabela 2 | Análise comportamental dos animais..... | 58 |

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP: trifosfato de adenosina

CEA – Coeficiente de Eficiência Alimentar

Cetococo – Grupo de animais sob dieta cetogênica à base de óleo de coco.

Cetosoja – Grupo de animais sob dieta cetogênica à base de óleo de soja.

DC – Dieta Cetogênica

ELT: epilepsia do lobo temporal

EROs: espécies reativas de oxigênio

FAPEAL – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas

GABA: ácido γ -aminobutírico

HDL – Lipoproteína de alta densidade

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

OCV – Óleo de coco virgem

SE: *status epilepticus*

TCL – Triacilglicerol de cadeia longa

TCM – Triacilglicerol de cadeia média

UFAL – Universidade Federal de Alagoas

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO GERAL..... | 14 |
| 2. CAPITULO DE REVISÃO | 19 |
| Tratamento cetogênico na epilepsia farmacorresistente..... | |
| 3. ARTIGO DE RESULTADOS | |
| Efeitos de dieta cetogênica à base de óleo de coco sobre as crises convulsivas induzidas por injeção intraperitoneal de pilocarpina, em ratos..... | 45 |
| 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 68 |
| 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 70 |
| 6. APÊNDICE..... | 78 |
| 7. ANEXO..... | 80 |

A epilepsia é um distúrbio da atividade cerebral que se caracteriza pela ocorrência periódica e espontânea da atividade elétrica altamente sincronizada, acompanhada de manifestações comportamentais (BERG et al., 2010). Aproximadamente cerca de 50 milhões de pessoas no mundo têm epilepsia. Quase 80% das pessoas portadoras desta enfermidade encontram-se em regiões em desenvolvimento (WHO, 2012).

Para o tratamento da epilepsia, têm-se a utilização de diversos fármacos, cirurgia e estimulação do nervo vago. Apesar da disponibilidade destas terapias, muitos pacientes continuam vivendo com crises não controladas (WHITE, 2002). Cerca de um terço dos pacientes portadores de epilepsia do lobo temporal são refratários ao tratamento medicamentoso, às chamadas drogas antiepilépticas (DAE), disponíveis atualmente (WALDBAUM e PATEL, 2010).

Sendo assim, alternativas terapêuticas são necessárias, como a dieta cetogênica (DC), para o tratamento e, se possível, para a prevenção das crises (GARCIA; MORALES; GUIU, 2010; WHO; ILAE; IBE, 2005).

Estudos de muitos centros concluíram que a dieta cetogênica pode ser tão eficaz ou até mais eficaz para o tratamento de crianças com crises de difícil controle do que os fármacos disponíveis atualmente (FREEMAN et al., 2006; VAMECQ et al., 2005).

A dieta cetogênica possui um alto teor de lipídios, baixo teor de carboidratos e proteína adequada. A DC clássica é formada por triacilgliceróis de cadeia longa (TCL), geralmente na proporção de 3:1 - 4:1 [lipídios(g): proteína(g) + carboidratos(g)], embora proporções mais elevadas, entre 5:1 e 6:1, ou superiores,

também sejam prescritas, com resultados satisfatórios (KLEIN et al., 2010; NEAL et al., 2008; RAMOS, 2001; STAFSTROM, 1999; WIRRELL, 2008).

A utilização de TCM, em substituição aos 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 dieta cetogênica. 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 óleos de coco e de palma compõem as fontes de TCM mais usualmente empregadas para vários fins, inclusive terapêuticos (LI et al., 1990). A composição química do óleo de coco lhe permite esta diversidade, tanto para uso comestível quanto não comestível (MARINA et al., 2009a).

Tradicionalmente, o óleo do coco é extraído a partir da copra, sendo exposto a altas temperaturas, perdendo parte de seus constituintes minoritários. O óleo que desperta maior interesse é aquele extraído a partir do processo úmido, de forma mais natural, sem emprego de calor, que contem vitamina E e polifenóis, compostos aos quais se atribui um papel benéfico na redução dos níveis de colesterol e na prevenção da peroxidação lipídica (NEVIN e RAJAMOHAN, 2009).

Apesar de ser um óleo comestível em muitos países, há uma série de contradições a respeito de seus efeitos no perfil lipídico e risco de doenças cardiovasculares. Seu provável efeito aterogênico foi atribuído, durante muitos anos, ao seu alto conteúdo em ácidos graxos saturados, especialmente de ácido

láurico (LI et al., 1990). Entretanto, vários estudos têm demonstrado que dieta à base de óleo de coco não foi associada a ataques cardíacos e/ou a outras formas de doenças cardiovasculares (PRIOR et al., 1981), além dos seus potenciais efeitos cardioprotetores, antivirais, antibacterianos, antitrombóticos e antiateroescleróticos, já atribuídos ao óleo (DEBMANDAL e MANDAL, 2011). Estudos realizados em populações Africanas e do Pacífico Sul, que utilizam dietas ricas neste óleo, não revelaram associação entre a ingestão do óleo de coco virgem, com dislipidemia e obesidade (LIAU et al., 2009).

Considerando-se este panorama, a presente dissertação compõe-se de um capítulo de revisão e um artigo de resultados, com o objetivo de avaliar os efeitos da dieta cetogênica a base de óleo de coco, um TCM de propriedades terapêuticas promissoras, sobre o desenvolvimento da epilepsia (epileptogênese) no modelo de pilocarpina, em ratos. Pretende-se contribuir para a ampliação dos conhecimentos relativos aos benefícios da dieta cetogênica, já relatados amplamente pela literatura, através da investigação das possíveis propriedades anticonvulsivantes de uma fonte lipídica alternativa, bastante abundante na região nordeste do Brasil, que pode servir como alternativa terapêutica para a epilepsia farmacorresistente.

Inicialmente, é apresentado o capítulo de revisão, intitulado *Tratamento cetogênico na epilepsia farmacorresistente*, o qual reúne informações da literatura científica sobre a epilepsia em seus aspectos gerais e a utilização da dieta cetogênica à base de óleo de coco rica em triglicerídeos de cadeia média (TCM), como um tratamento alternativo para a epilepsia de difícil controle.

Em sequência, um artigo original, intitulado *Efeitos de dieta cetogênica à base de óleo de coco sobre as crises convulsivas induzidas por injeção*

intraperitoneal de pilocarpina, em ratos, o qual apresenta um estudo experimental que investigou a repercussão do consumo de dieta cetogênica à base de óleo de coco no desenvolvimento da epilepsia no modelo de pilocarpina, em ratos *Wistar*.

2 CAPÍTULO DE REVISÃO

Tratamento cetogênico à base de óleo de coco na epilepsia

farmacorresistente

EPILEPSIA E EPILEPTOGÊNESE

O termo epilepsia origina-se do verbo grego *epilambanein* e significa apreender, possuir, afligir (TILELLI et al., 2003; SILVA e CAVALHEIRO, 2004; MAGIORKINIS; SIDIROPOULOU; DIAMANTIS, 2010). A epilepsia afeta pessoas de todas as idades, principalmente crianças e idosos. Estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas no mundo têm epilepsia. Quase 80% das pessoas portadoras desta enfermidade encontram-se em regiões em desenvolvimento, onde muitas vezes se observa que a maioria dos pacientes não recebe o tratamento apropriado (WHO, 2012). Destas, cerca de 90% vivem em países em desenvolvimento na África, Ásia ou América Latina (HOUINATO et al., 2013).

A epilepsia é um distúrbio da atividade cerebral que se caracteriza pela ocorrência periódica e espontânea da atividade elétrica altamente sincronizada, acompanhada de manifestações comportamentais (BERG et al., 2010). É definida pela *International League Against Epilepsy- ILAE* como um distúrbio do cérebro que é caracterizado por uma predisposição persistente em gerar crises epiléticas, com graves consequências neurobiológicas, cognitivas e sociais (WHO; ILAE; IBE, 2005).

A condição médica da epilepsia é tão antiga quanto a existência da humanidade. É uma doença conhecida desde épocas remotas, cujos achados mais antigos datam aproximadamente de 3.500 a.C., com os povos egípcios e sumérios. Em um texto de 2.000 a.C., escrito na linguagem acadiana na Mesopotâmia, aparece a descrição de um ataque epilético, onde o autor descreve um paciente com sintomas clínicos semelhante à epilepsia “seu pescoço vira à esquerda, suas mãos e pés estão tensos e de sua boca flui uma espuma, sem nenhuma consciência” (MAGIORKINIS; SIDIROPOULOU; DIAMANTIS, 2010). Há outros

relatos de crises convulsivas por volta de 1.700 a.C., no Egito Antigo, onde são descritos indivíduos com ferimentos na cabeça (SILVA e CAVALHEIRO, 2004). No Novo Testamento da Bíblia, no Evangelho Segundo São Marcos (9:14-29), há um relato de um pai sobre as crises epilépticas de seu filho (GOMES, 2006).

Desde a antiguidade, os indivíduos portadores de epilepsia são vítimas de preconceito. Isto se deve ao estigma deste mal está associado a questões religiosas no passado, onde a epilepsia foi atribuída a muitas causas, incluindo a possessão demoníaca (FREEMAN et al., 2006; GOMES, 2006). Hipócrates, o pai da Medicina, por volta de 400 a.C., em seu clássico livro “Da Doença Sagrada”, contestou a origem divina da epilepsia e propôs que a doença tinha origem cerebral, questionando a sua relação com feitiçaria e cunhos religiosos (MAGIORKINIS; SIDIROPOULOU; DIAMANTIS, 2010; SILVA e CAVALHEIRO, 2004).

Apesar de esta enfermidade estar entre os mais comuns e graves problemas neurológicos, os dados de incidência e prevalência variam muito. Isto provavelmente se atribui aos casos não diagnosticados e aos diversos métodos utilizados nos estudos, com diferentes critérios de inclusão (BELL e SANDER, 2001). A incidência global da epilepsia é de cerca de 50 casos por 100.000 pessoas por ano nos países desenvolvidos e de aproximadamente 100-190 por 100.000 pessoas nos países em desenvolvimento. Já a prevalência global é cerca de 5 a 10 casos por 1.000 pessoas (BELL e SANDER, 2001). Prevalências mais elevadas têm sido relatadas na África Subsaariana e nas Américas Central e do Sul (WHO; ILAE; IBE, 2005).

Atualmente, ainda não existem estatísticas sobre a prevalência ou incidência de epilepsia na população brasileira (NONINO-BORGES et al., 2004). Poucos

estudos epidemiológicos publicados no país apresentam a prevalência em determinadas regiões. Borges et al. (2001) avaliaram uma população indígena, a tribo Baikairi, situada no estado do Mato Grosso, cuja taxa de prevalência foi na ordem de 18,6/1.000 habitantes. No Rio de Janeiro, Gomes et al. (2002) estudaram a prevalência de epilepsia em uma comunidade de baixa renda, cujos resultados encontrados foram de 16,2/1.000 habitantes. Borges et al. (2004), em uma pesquisa epidemiológica realizada na cidade de São José do Rio Preto, situada no estado de São Paulo, encontraram uma prevalência de 18,6/1.000 habitantes. Em 2007, Noronha et al. publicaram um estudo realizado nas cidades de Campinas e São José do Rio Preto, São Paulo, onde mostraram uma prevalência de 9,6/1.000 habitantes. A taxa de prevalência na cidade de Maceió, Alagoas, foi de 24,2/1.000 habitantes, em um estudo realizado por Calvano et al. (2010).

As crises epiléticas podem ser de diversos tipos, variando muito quanto à intensidade e à duração e refletem uma disfunção no cérebro. Dependendo da área afetada, as crises repercutem sintomas motores, sensoriais, autonômicos ou psíquicos, associados ou não a alterações da consciência (GARCIA; MORALES; GUIU, 2010; NONINO-BORGES et al., 2004).

As crises epiléticas têm início, meio e fim bem definidos e podem ser classificadas como generalizadas, quando oriundas de algum ponto e rapidamente abrangem redes dispostas bilateralmente. Essas redes bilaterais podem incluir estruturas corticais e subcorticais, mas não necessariamente todo o córtex. Podem ser classificadas, ainda, como focais, aquelas originárias dentro das redes limitadas a um hemisfério, podendo ser modestamente localizadas ou mais amplamente distribuídas; podem ser oriundas de estruturas subcorticais (BERG et al., 2010; ILAE, 2010).

A epilepsia pode ser classificada, ainda, de maneira geral, segundo a etiologia, em epilepsia idiopática, de causa desconhecida, e epilepsia secundária ou sintomática, o tipo mais comum, aquela com uma causa conhecida (WHO; ILAE; IBE, 2005).

A ILAE propôs em 2010 (BERG et al., 2010), uma nova classificação da epilepsia, de acordo com sua origem, em genética, estrutural ou metabólica (adquirida) ou, ainda, de causa desconhecida. A epilepsia genética é decorrência direta de um defeito genético conhecido ou presumido, em que as crises são o principal sintoma da doença. Na epilepsia estrutural ou metabólica, há uma condição distinta ou estrutural ou metabólica ou outra doença, associada a uma considerável elevação do risco de desenvolver epilepsia (as lesões estruturais podem incluir distúrbios adquiridos, como acidente vascular cerebral, trauma e infecção). E, a epilepsia de causa desconhecida, a natureza da causa subjacente é desconhecida, podendo haver um defeito genético fundamental ou uma consequência de um distúrbio independente, ainda não reconhecido.

As crises epilépticas são a manifestação clínica de uma alteração funcional cerebral transitória, caracterizada por uma descarga anormal, excessiva e sincrônica de um grupo de neurônios. A epileptogênese é o fenômeno pelo qual uma rede neural normal se torna hiperexcitável e é capaz de gerar crises epilépticas de forma espontânea (GARCIA; MORALES; GUIU, 2010).

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma mais comum de epilepsia focal e um dos tipos mais frequentes de epilepsia resistente ao tratamento, totalizando cerca de 40% de todos os casos. Geralmente há um período latente de vários anos entre a lesão inicial e o aparecimento da ELT crônica (GUEDES, 2006).

A disfunção mitocondrial pode constituir um mecanismo patológico que contribui para a excitabilidade alterada e vulnerabilidade neuronal seletiva na ELT, uma vez que provoca diminuição intracelular dos níveis de trifosfato de adenosina (ATP) e alteração na homeostase do cálcio. Como o cálcio modula a excitabilidade neuronal e a transmissão sináptica, isso resulta em alterações que levam ao aumento da susceptibilidade das crises (KANG; LEE; KIM, 2013).

A epileptogênese é o processo pelo qual o cérebro adquire propensão a desenvolver crises epiléticas espontâneas ou epilepsia. Este processo é muitas vezes dividido em três etapas: a lesão aguda, um período latente e as crises espontâneas. Sabe-se que o desenvolvimento da epilepsia ocorre após um longo processo de epileptogênese. Este período de epileptogênese representa um importante período para intervenção, com o intuito de inibir este processo e, portanto, o estabelecimento da epilepsia (GOMES e SHINNAR, 2011; GONZÁLEZ e BROOKS-KAYAL, 2011).

Existem diversos tratamentos para a epilepsia, entre eles têm-se a utilização de diversos fármacos isolados ou combinados, a cirurgia e a estimulação do nervo vago para aqueles pacientes cujas crises convulsivas não podem ser controladas com uso de medicamentos e que não são candidatos viáveis para cirurgia. Apesar da disponibilidade destas terapias, muitos pacientes continuam vivendo com crises não controladas (WHITE, 2002).

A epilepsia de difícil controle ou refratária é caracterizada por controle inadequado das crises, apesar do tratamento com medicamentos convencionais. As crises convulsivas não controladas têm sido associadas com altas taxa de mortalidade, desemprego e prejuízos cognitivos, resultantes do intenso impacto

que as crises epilépticas propagam por sobre a qualidade de vida dos indivíduos (AZEVEDO et al., 2004; GARCIA; MORALES; GUIU, 2010; GRABOWSKA-GRZYB et al., 2006; KANNER, 2003; WHO; ILAE; IBE, 2005).

Aproximadamente 25% das crianças com epilepsia não respondem às drogas antiepilépticas e são consideradas intratáveis do ponto de vista medicamentoso (MIRANDA; TURNER; MAGRATH, 2012). Os pacientes epilépticos, principalmente aqueles com epilepsia refratária, frequentemente apresentam quadro de depressão, ansiedade e psicoses, juntamente com dificuldades em inserção social e no mercado de trabalho (GARCIA; MORALES; GUIU, 2010).

Assim, o objetivo principal do tratamento da epilepsia é melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Para isto é imprescindível, além do controle das crises, abordar outros fatores como comorbidades e constrangimentos psicossociais, pois as comorbidades da epilepsia podem ter um grande impacto na qualidade de vida e as consequências sociais e psicológicas muitas vezes são persistentes e devastadoras (LINEHAN et al., 2011; LUONI et al., 2011).

A DIETA CETOGÊNICA NO CONTROLE DA EPILEPSIA

Desde a antiguidade o homem reconhece que a saúde e o bem-estar físico dependem da dieta e que alimentos específicos previnem e curam determinadas enfermidades. No passado, diversas curas dietéticas para a epilepsia foram recomendadas e, dessa forma, a limitação ou o consumo excessivo de alguma substância alimentar era prescrita como medida terapêutica (BEATON, 2003; LEVEFRE e ARONSON, 2000; WHELESS, 2008).

Existem relatos de que se utilizava o ato de jejuar para o tratamento da epilepsia desde o século V a.C., mas o interesse por esta terapia só se intensificou no começo do século XX, quando médicos relataram uma redução da frequência de convulsões após um período de jejum (LEVEFRE e ARONSON, 2000).

No quinto século antes de Cristo, o jejum foi indicado como conduta para curar a epilepsia. Nesta época, Hipócrates relatou a história de um homem que apresentou convulsões epiléticas e foi prescrita a abstinência completa de alimentos e bebidas; assim, o homem ficou curado. Na Bíblia, há um relato de uma história onde Jesus cura um garoto epilético pela prática do jejum, conferindo ao jejum uma ação anticonvulsivante (WHELLES, 2008).

O primeiro uso moderno da inanição para o tratamento da epilepsia foi registrado em 1911, por Gulep e Marie, médicos parisienses que trataram vinte crianças e adultos com epilepsia e relataram que as convulsões foram menos severas durante o tratamento (WHELLES, 2008). Anos mais tarde, em 1921, Wilder (1885 – 1959), médico e cientista norte-americano, provavelmente baseado em diversos trabalhos anteriores, propôs que os benefícios do jejum eram obtidos através da cetonemia e que esta poderia ser produzida por meio de outras formas que não a falta de ingestão alimentar. Wilder concluiu, ainda, que os corpos cetônicos eram formados no metabolismo de gorduras, quando existia um desequilíbrio entre a ingestão de gorduras e carboidratos. Ele propôs, então, a dieta cetogênica (DC), sugerindo que esta era tão eficaz quanto o jejum e que poderia ser mantida por um período maior, compensando a desvantagem evidente de um jejum prolongado. Dessa forma, Wilder recomendou o uso da DC como alternativa para o tratamento da epilepsia, com o objetivo de auxiliar no controle

das crises convulsivas, características deste distúrbio neurológico (FREEMAN e VINING, 1999; NONINO-BORGES et al., 2004; WHELLES, 2008).

Durante as décadas de 1920 e 1930, a dieta cetogênica foi largamente utilizada para indivíduos com epilepsia. Nas décadas seguintes, quando surgiram as drogas antiepilépticas e estas se tornaram disponíveis na prática clínica, a terapia com a dieta cetogênica foi esquecida e uma nova era na Medicina para o tratamento da epilepsia começou (FREEMAN et al., 2006; VAMECQ et al., 2005; WHELLES, 2008).

No entanto, o interesse na dieta cetogênica para pacientes epiléticos ressurgiu no início da década de 1990, quando esta recebeu atenção nacional na mídia através de um programa de televisão, que mostrou a história de Charlie, um menino de dois anos de idade, que apresentava crises generalizadas intratáveis e estava no Hospital Johns Hopkins, em Baltimore, Maryland, EUA, para tratamento. Ele iniciou o tratamento com a dieta e foi acompanhado pelo médico Freeman e a nutricionista Kelly Millicente e rapidamente se tornou livre de crises. Seu pai formou a Fundação Charlie, que disseminava vídeos informativos para pais e instruções para médicos e nutricionistas sobre dieta cetogênica. A fundação apoiou o primeiro estudo prospectivo multicêntrico da eficácia da dieta cetogênica e em 1997 o pai de Charlie dirigiu um filme com esse tema, que foi ao ar em rede nacional (WHELLES, 2008).

Desde então, vários estudos de muitos centros concluíram que a dieta pode ser tão eficaz ou até mais eficaz para o tratamento de crianças com crises de difícil controle do que os fármacos disponíveis atualmente. Assim, a dieta cetogênica voltou a ser utilizada como terapia para pacientes epiléticos, contudo, agora

dirigida àqueles que são resistentes à ação de fármacos (FREEMAN et al., 2006; VAMECQ et al., 2005). Nos últimos 15 anos, o uso da DC aumentou enormemente, estando agora disseminado em todo o mundo para o tratamento da epilepsia refratária (MIRANDA; TURNER; MAGRATH, 2012).

A dieta cetogênica possui um alto teor de lipídios (cerca de 90% das calorias totais), baixo teor de carboidratos e proteína adequada. A DC clássica é formada por triacilgliceróis de cadeia longa (TCL), geralmente na proporção de 3:1 - 4:1 [lipídios(g): proteína(g) + carboidratos(g)], embora proporções mais elevadas, entre 5:1 e 6:1, ou superiores, também sejam prescritas, com resultados satisfatórios (KLEIN et al., 2010; NEAL et al., 2008; RAMOS, 2001; STAFSTROM, 1999; WIRRELL, 2008). As calorias são suficientes para garantir o crescimento, principalmente em crianças (ZUPEC-KANIA e SPELLMAN, 2008).

Os principais alimentos que compõem a DC são a manteiga, a margarina, o óleo e a maionese, como fontes lipídicas, os cereais, os vegetais e as frutas, como fontes de carboidratos, e frango, peixe, ovos, queijo e leite, como fontes proteicas (FREEMAN et al., 2007).

A proporção de macronutrientes da DC lhe atribui uma inversão da rota metabólica a partir da glicose, pois a diminuição dos carboidratos reduz a quantidade de utilização da glicose. Sendo assim, os ácidos graxos são usados pelo fígado para produzir corpos cetônicos, β -hidroxibutirato e acetoacetato, como combustíveis para o metabolismo celular, no lugar da glicose. Grande parte da produção de energia do corpo abastece os neurônios, que tem uma elevada taxa de dispêndio de energia; dessa forma, na DC os corpos cetônicos substituem a glicose como fonte de combustível principal para o metabolismo cerebral (BOUGH

et al., 1999; LUTAS e YELLEN, 2013; STAFSTROM, 1999; WALDBAUM e PATEL, 2010).

Atualmente, os pesquisadores ainda desconhecem o mecanismo de ação pelo qual a dieta cetogênica atua. Os dois principais focos de investigação sobre a DC têm sido os corpos cetônicos e as alterações metabólicas associadas à diminuição da oxidação de glicose (LUTAS e YELLEN, 2013). Ratos mantidos com essa dieta apresentam cetonemia, que é imprescindível para os efeitos anticonvulsivantes da dieta (BOUGH et al., 1999; STAFSTROM, 1999). Outros mecanismos propostos para a ação anticonvulsivante da DC incluem maior produção de GABA (ácido γ -aminobutírico) e mudanças no equilíbrio de eletrólitos ou no metabolismo energético (BOUGH et al., 2006).

No estado metabólico que resulta do tratamento crônico com a DC, as elevadas taxas de oxidação dos ácidos graxos nas mitocôndrias produzem grandes quantidades de acetil-CoA, o que leva à elevação da síntese hepática de corpos cetônicos. Estes compostos entram na circulação e são utilizados como substratos energéticos para o cérebro, mas ainda não se sabe como esta adaptação metabólica confere efeito anticonvulsivo (BOUGH et al., 2006).

Um potencial efeito neuroprotetor da dieta cetogênica é sugerido pela sua capacidade de reduzir a perda celular e o brotamento de fibras musgosas após o *Status Epilepticus* (SE), um fenômeno de 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 recobrimento da consciência entre seus intervalos (MULLER-SCHWARZE et al., 1999; NOH et al., 2003; 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).

Outro mecanismo proposto é o aumento da produção de ATP, reforçando a estabilidade neuronal por meio da estabilização do potencial de membrana. A cetose crônica no cérebro desencadeia biogênese mitocondrial, que aumenta a capacidade de produção de ATP, o qual é convertido em fosfocreatina (PCr), levando ao aumento da relação PCr/creatina (Cr). Cetonas também servem como substrato para a síntese de glutamato via ciclo do ácido tricarboxílico e algum glutamato é reversivelmente convertido em glutamina. Glutamato e fosfocreatina podem ser utilizados para sintetizar ATP quando houver necessidade, como durante a hiperexcitabilidade neuronal que leva às crises. Isso determina uma estabilização do potencial de membrana, que aumenta a resistência ao insulto causador de crises (BOUGH et al., 2006).

Estudos em animais e humanos indicam que os neuropeptídeos estão envolvidos na epileptogênese. Particularmente, tem sido descrito um papel importante do NPY no hipocampo e no córtex cerebral, onde parece estar associado com o desenvolvimento da epileptogênese e epilepsia. Propõe-se que este neuropeptídeo seja um anticonvulsivante endógeno, uma vez que atua, de forma potencial, inibindo a transmissão sináptica excitatória no hipocampo.

Além de ser neuroregulada, a liberação do NPY é estimulada pela presença de determinados nutrientes no intestino. Os ácidos graxos parecem ser potentes ativadores da sua liberação, principalmente os oriundos de triglicerídeos de cadeia média. Uma vez que a dieta cetogênica é rica em lipídios, é possível que produza

seus efeitos antiepilépticos através da estimulação neuroendócrina (MAINARDI e ALBANO, 2008).

A ação da DC pode também estar relacionada com o maior fluxo de energia no cérebro. A DC aumenta a atividade da proteína mitocondrial desacopladora UCP2 no hipocampo e diminui a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS). O aumento da UCP2 diminui a produção de EROS através do desvio de elétrons da cadeia respiratória mitocondrial, razão pela qual a DC pode reduzir indiretamente o estresse oxidativo, podendo exercer um potencial efeito neuroprotetor. UCPs mitocondriais possuem várias funções, todas relacionadas com o papel primário na diminuição do gradiente de prótons através da membrana mitocondrial interna. O efeito desta ação é a redução da síntese de ATP e do influxo de cálcio para a matriz mitocondrial, reduzindo assim a produção de EROS (SULLIVAN et al., 2004).

Alguns estudos demonstraram a eficácia da DC, tanto em humanos quanto em modelos animais (FREEMAN et al., 1998; GARCIA; MORALES; GUIU, 2010; KOSSOFF e RHO, 2009; LEFEVRE e ARONSON, 2000). No estudo realizado por Freeman et al. (1998), cerca de 40-50% das crianças que receberam a DC exibiram uma melhora de mais de 50% nas crises convulsivas.

A recomendação dos centros especializados é que a DC deve ser introduzida sob hospitalização, após prolongado jejum, com duração de aproximadamente 24 a 48 horas, para produzir cetose. A implantação da dieta é realizada progressivamente, aumentando a proporção de gorduras em relação à de carboidratos e proteínas, somada à restrição hídrica (BARROS, 2006).

A utilização da dieta cetogênica pode ocasionar alguns efeitos adversos, que incluem desidratação, hipoglicemia, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, nefrolitíase, infecções recorrentes e alterações metabólicas, como hiperuricemia e hiperlipidemia (HARTMAN e VINING, 2007), razão pela qual são necessários cuidados em sua aplicação. No entanto, além do efeito neuroprotetor, alguns estudos vêm mostrando uma ação protetora da dieta cetogênica na doença de Parkinson, na deficiência de piruvato desidrogenase e na deficiência de fosfofrutoquinase infantil (HARTMAN e VINING, 2007).

Além dos efeitos adversos observados, em virtude do alto teor lipídico da DC, a adesão ao tratamento dietético pode ser prejudicada. Por esta razão, em 1971, com o objetivo de tornar a DC clássica mais palatável, o médico Petre Huttenlocher, da Universidade de Chicago, introduziu óleo dietético contendo triacilgliceróis de cadeia média (TCM) na dieta cetogênica, permitindo, assim, menos restrições de outros alimentos (WHELLES, 2008).

Os TCM são compostos por ácidos graxos saturados de seis a doze átomos de carbono e 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 e são transportados diretamente para o fígado, através da veia porta; não são incorporados aos quilomicrons, nem armazenados no fígado ou tecido adiposo. Produzem mais corpos cetônicos por quilocaloria de energia do que os TCL e destinam-se, especialmente, à β -oxidação e à formação de corpos cetônicos para oxidação nos tecidos periféricos (WAITZBERG e

BORGES, 2000; NEAL, 2008). Portanto, podem ser utilizados em menor proporção que os TCL na DC.

Assim, a utilização de TCM, em substituição aos 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 dieta cetogênica. 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).

O ÓLEO DE COCO

O óleo de coco é derivado das sementes da palma de coco (*Cocos nucifera* L.), fruto pertencente à família do *Arecaceae* (*Palmae*) e à subfamília *Cocoideae*. É fruto do coqueiro, árvore frutífera abundante no nordeste brasileiro, inclusive em Alagoas, importante no mundo todo por oferecer alimentos para milhões de pessoas, especialmente em regiões tropicais e subtropicais, além de possuir diversas utilidades (DebMANDAL e MANDAL, 2011).

A cultura do coco se destaca em diversos países, não só pelos aspectos econômicos, como também ambientais e sociais. Há uma variedade de produtos que podem ser explorados deste fruto (MARTINS e JÚNIOR, 2011). O óleo de coco é considerado uma gordura saturada, por conter mais de 90% de ácidos graxos saturados (MARINA et al., 2009a), especialmente ácido láurico (12:0; 45-50%) (LI

et al., 1990), e cerca de 8% de ácido graxo insaturado, composto por ácido oleico e ácido linoleico (GERVAJIO, 2005).

Os óleos de coco e de palma compõem as fontes de TCM mais usualmente empregadas para vários fins, inclusive terapêuticos (LI et al., 1990). A composição química do óleo de coco lhe permite esta diversidade, tanto para uso comestível quanto não comestível (MARINA et al., 2009a).

O óleo de coco para uso comercial é extraído da copra ou da “carne” da semente seca do coco e passa por procedimentos de refinação, branqueamento e desodorização (MARINA et al., 2009a; MARINA et al., 2009b). A radiação à luz solar inativa os componentes ativos menores como a vitamina E (tocoferóis, tocotrienóis) e polifenóis e também resulta na peroxidação dos ácidos graxos insaturados (NEVIM e RAJAMOHAN, 2004, 2009).

Outro método empregado atualmente para a extração do óleo de coco é através do leite de coco, sob temperatura amena, a partir da semente fresca e madura do fruto, por meio de processos mecânicos ou naturais, com ou sem o uso de calor e sem sofrer refinação química. Neste caso, o produto é comercializado como óleo de coco virgem (OCV). Este tipo de extração normalmente retém a maior parte dos componentes insaponificáveis, contendo vitaminas, fitosteróis e polifenóis (NEVIM e RAJAMOHAN, 2004, 2009; MARINA et al., 2009a).

Atualmente, o óleo não refinado está se tornando de grande interesse, devido à demanda de consumidores por produtos alimentícios naturais e seguros e por ser mais benéfico que o óleo usualmente obtido da copra. O OCV vem ganhando popularidade também no campo científico (MARINA et al., 2009a).

Por ser resistente à oxidação, possuir baixo ponto de fusão e formar emulsões estáveis, o óleo de coco é bastante utilizado na indústria química e cosmética. Suas propriedades antivirais, antifúngicas e bactericidas, atribuídas, especialmente, ao ácido láurico, são exploradas pela indústria farmacêutica. Sua ingestão como óleo comestível, entretanto, é ainda bastante discutida, por ser considerado uma gordura saturada e estar frequentemente 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, Assunção et al. (2009) argumentam que a relação entre consumo de óleo de coco e doenças cardiovasculares é comumente encontrada em estudos que envolvem animais e seres humanos, onde se investiga principalmente os efeitos deletérios atribuídos ao ácido láurico. Os ensaios frequentemente adotam intervenções dietéticas extremamente hiperlipídicas e com desequilíbrio na relação entre ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poliinsaturados, que são incompatíveis com a dieta considerada adequada. Além disso, o óleo de coco extra-virgem contém vitamina E e polifenóis, compostos aos quais se atribui um papel benéfico na redução dos níveis de colesterol e na prevenção da peroxidação lipídica (NEVIM e RAJAMOHAN, 2004).

Apesar dos ácidos graxos saturados serem considerados os principais componentes alimentares responsáveis por aumentar as concentrações plasmáticas de colesterol total e de colesterol LDL em seres humanos, nem todos os ácidos graxos saturados possuem esta propriedade. Os ácidos graxos saturados de cadeia média parecem ter pouco efeito sobre as concentrações séricas de colesterol (DENKE e GRUNDY, 1992)

Estudos epidemiológicos sugerem que o consumo de altas quantidades de gordura saturada e de colesterol eleva o colesterol plasmático. Entretanto, o óleo de coco contém também quantidades elevadas de triacilglicerol de cadeia média, o que é benéfico para a saúde (MARINA et al., 2009a).

Assunção et al. (2009) demonstraram que após 12 semanas de suplementação com óleo de coco refinado, mulheres com obesidade abdominal apresentaram níveis mais elevados de HDL e uma diminuição na relação LDL:HDL, quando comparadas com mulheres com obesidade abdominal que foram suplementadas com óleo de soja, no mesmo período. Este estudo demonstrou, ainda, que o grupo suplementado com o óleo de soja apresentou uma elevação no colesterol total, na concentração de LDL e na relação LDL:HDL e uma diminuição da HDL. Neste trabalho, a suplementação com óleo de coco não provocou dislipidemia e pareceu promover uma redução da obesidade abdominal, visto que apenas o grupo do óleo de coco exibiu uma diminuição na circunferência da cintura.

Em um estudo avaliando o consumo regular de coco e seus derivados, dentre eles o óleo de coco, em populações da Polinésia, revelou-se que a sua ingestão não foi associada a ataques cardíacos e/ou outras formas de doenças cardiovasculares (PRIOR et al., 1981).

Nevim e Rajamohan (2004), em um estudo sobre os efeitos do óleo de coco virgem sobre parâmetros lipídicos séricos, revelaram ação benéfica, pelo aumento da concentração de HDL e redução da concentração de LDL. Este óleo impediu a oxidação da LDL, tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Observou-se, ainda, um elevado poder antioxidante, atribuído ao seu conteúdo em polifenóis.

Estudo que avaliou o efeito do óleo de coco virgem sobre as atividades de enzimas antioxidantes e o nível de peroxidação lipídica, quando ofertado a ratos normais, em comparação com o óleo de copra e o óleo de amendoim como controle, mostrou que a administração de óleo de coco virgem aumentou a atividade de enzimas antioxidantes e reduziu o teor de peróxido lipídico, em comparação com os grupos controle. Observou-se, também, que os polifenóis do óleo de coco preveniram *in vitro* a peroxidação lipídica, quando comparados com os polifenóis do grupo controle, conferindo, assim, uma maior atividade antioxidante ao óleo de coco virgem (NEVIM e RAJAMOHAN, 2006).

O estudo de Rêgo (2011), que avaliou o efeito de dieta cetogênica à base de óleo de coco extra-virgem sobre crises convulsivas de ratos portadores de epilepsia, mostrou que essa dieta exerceu um efeito protetor sobre as crises convulsivas, principalmente sobre a frequência e a duração das crises recorrentes espontâneas, indicando, dessa forma, um benefício potencial do óleo de coco extra-virgem no controle das crises epilépticas, um achado especialmente importante para indivíduos portadores de epilepsia resistente à terapia medicamentosa.

Wang et al. (2008) realizaram um estudo com seis crianças que receberam uma dieta à base de óleos sintéticos ricos em TCM, os quais foram incorporados a uma dieta à base de óleo de coco como fonte de TCM, em proporções cetogênicas. Os autores observaram que o óleo de coco foi igualmente eficaz em manter a cetose, bem tolerado pelas crianças, forneceu os mesmos benefícios no controle das crises e foi mais econômico que os óleos sintéticos (ZUPEC-KANIA e SPELLMAN, 2008).

De acordo com a declaração do consenso sobre o manejo clínico da DC, criado em 2009, os TCM podem ser administrados na dieta sob a forma de óleo sintético, como óleo de coco ou como uma emulsão. Os TCM podem, ainda, ser incluídos em todas as refeições, em menores quantidades, ao longo do dia, com o objetivo de melhorar a tolerância e minimizar os efeitos colaterais (KOSSOFF et al., 2009). Sendo assim, o uso da dieta cetogênica, em particular rica em TCM, como o óleo de coco, no contexto da epilepsia farmacorresistente deve ser melhor investigado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epilepsia é um problema de saúde pública e tem um grande impacto na vida cotidiana das pessoas portadoras desta condição. O tratamento da epilepsia, por razões óbvias, continua sendo de extrema importância. Alternativas terapêuticas para a chamada epilepsia farmacorresistente são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores desta enfermidade. Neste contexto, a dieta cetogênica apresenta-se como uma terapia promissora. Dentre as fontes lipídicas disponíveis, o óleo de coco, obtido de um fruto abundante no nordeste brasileiro, inclusive em Alagoas, e de baixo custo, tem recebido atenção da comunidade científica, por se constituir uma fonte atraente de TCM. Assim, pesquisas utilizando o óleo de coco em proporções cetogênicas para o controle de crises convulsivas na epilepsia farmacorresistente revestem-se de particular importância.

REFERÊNCIAS

Assunção ML, Ferreira HS, Dos Santos AF, Cabral Jr CR, Florêncio TMMT. Effects of dietary coconut oil on the Biochemical and Anthropometric Profiles of Women Presenting Abdominal Obesity. *Lipids* 2009; 44(7): 593-601.

Azevedo AM, Alonso N B, Caboclo LOSF, Westphal AC, Silva TI, Muszkat RSA, Garzon EI, Sakamoto AC, Yacubian EMT. O Uso da Medicina Alternativa e Complementar por Pacientes com Epilepsia: Risco ou Benefício? *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2004; 10(4):201 - 204.

Beaton GH. 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, 2003:1829-1851.

Bell GS, Sander JW. CPD Education and self-assessment The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001; 10: 306–316.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas WVE, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010; 51 (4): 676-685.

Barros CRMR. Dieta cetogênica utilizando jejum fracionado: emprego ambulatorial em epilepsia refratária. Dissertação de Mestrado. 2006. Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

Borges MA, Barros EP, Zenetta DMT, Borges APP. Prevalência da epilepsia entre os índios bakairi do estado do mato grosso, brasil. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2001; 60(1):80 - 85.

Borges MA, Min LL, Guerreiro CA, Yacubian EM, Cordeiro JA, Tognola WA. Urban Prevalence Of Epilepsy: Populational Study In Sao Jose Do Rio Preto, A Medium-Sized City In Brazil. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2004; 62 (2-A):199 - 205.

Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007;48(1):43-58.

Bough KJ, Valiyil R, Han FT, Eagles DA. Seizure resistance is dependent upon age and calorie restriction in rats fed a ketogenic diet. *Epilepsy Res* 1999; 35 (1): 21-28.

Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, Pare JF, Gawryluk JW, Greene JG, Shaw R, Smith Y, Geiger JD, Dingledine RJ. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol* 2006; 60 (2): 223-235.

Calabrese C, Myer S, Munson S, Tunet P, Birdsall TC. A cross-over study on effect of single oral feeding on medium-chain triglyceride oil vs. Canola oil on post-ingestion plasma triglyceride levels in healthy men. *Alter Med Rev* 1999; 4(1):23-28.

Calvano LA, Araújo DCL, Mendonça RLB, Xavier RC, Silva FO, Trindade Filho EM. Epidemiologia Das Epilepsias Na População Da Cidade De Maceió-Alagoas. *Neurobiologia*. 2010; 73(1):55 - 60.

Castelhana ASS, Teixeira MCTV, Cysneiros RM. Déficit cognitivo em ratos submetidos ao *status epilepticus* neonatal. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*. 2010; 10(1): 86 - 92.

Denke MA e Grundy SM, 1992. Comparison Of Effects Of Lauric Acid And Palmitic Acido N Plasma Lipids And Lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1992. 56:895-898.

Debmandal M, Mandal S, Coconut (Cocos nucifera L.: Arecaceae): In health promotion and disease prevention. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2011; 4(3): 241-247.

Freeman JM, Vining EPG. Seizures Decrease Rapidly After Fasting. Preliminary Studies Of The Ketogenic Diet. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1999; 153: 946 - 949.

Freeman JM, Vining EPG, Pillas J, Pyzik PI, Casey JC, Kelly MT. The Efficacy Of The Ketogenic Diet-1988: A Prospective Evaluation Of Intervention In 150 Children. *Pediatrics*. 1998; 102: 1358-1363.

Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E. The Ketogenic Diet: From Molecular Mechanisms To Clinical Effects. 2006; 68: 145-180.

Freeman JM, Kossoff EH, Freeman JB, Kelly MT. *The Ketogenic Diet*. 4 ed. New York, NY, 2007: 1 – 297.

Fuentes JAG. Que alimentos convêm ao coração? *Higiene Alimentar*. 1998; 12(53): 7-11.

Garcia MEG, Morales IG, Guiu JM. Modelos Experimentales En Epilepsia. *Neurología* 2010; 25 (3): 181 - 188.

Garzon E. Epilepsia Refratária: Conceito e Contribuição das Novas Drogas Antiepilépticas e de outras Modalidades Terapêuticas. *Rev. Neurociências*. 2002; 10(2): 66 - 82.

Gervajio GC. Fatty acids and derivatives from coconut oil. In: F., S. (Ed.). *Bailey's Industrial Oil and Fat Products*. 6: John Wiley & Sons, Inc., 2005. cap. 1.

Gomes MM. História da epilepsia: um ponto de vista epistemológico. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006; 12 (3):161-167.

Gomes MM, Zeitoune RG, Kropf LAL, Van Beeck, E. S. A House-To-House Survey Of Epileptic Seizures In An Urban Community Of Rio De Janeiro, Brazil. *Arq. Neuropsiquiatr* 2002; 60 (3b): 708 – 711.

González MI, Brooks-Kayal A. Altered GABA(A) receptor expression during epileptogenesis. *Neurosci Lett*. 2011 Jun 27; 497(3):218-222
Gomes Wa, Shinnar S. Prospects For Imaging-Related Biomarkers Of Human Epileptogenesis: A Critical Review. *Biomark Med* 2011; 5 (5): 599-606.

Grabowska-Grzyb A, Jedrzejczak J, Naganska E, Fiszer U. Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2006; 8: 411 - 417.

Hartman AL, Vining EPG. Clinical Aspects Of The Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 2007. 48(1): 31-42.

Houinato D, Yemadje L-P, Glitho G, Adjien C, Avode G, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Epidemiology Of Epilepsy In Rural Benin: Prevalence, Incidence, Mortality And Follow-Up. *Epilepsy* 2013; 54(4):757-63.

International League Against Epilepsy (ILAE). Guidelines For Epidemiologic Studies On Epilepsy. Commission On Epidemiology And Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (4): 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.

Inuzuka-Nakaharada LM. Ketogenic Diet And Modified Atkins Diet In The Treatment Of Intractable Epilepsy In Children And Adults. *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol*. 2008; 14(2): 65 - 69.

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

Klein, P.; Janousek, J.; Barber, A.; Weissberger, R. Ketogenic Diet Treatment In Adults With Refractory Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2010; 19:575-579.

Kossoff EH, Rho JM. Ketogenic Diets: Evidence For Short- And Long-Term Efficacy. *Neurotherapeutics*. 2009; 6(2):406 - 414.

Lefevre F, Aronson N. Ketogenic Diet For The Treatment Of Refractory Epilepsy In Children: A Systematic Review Of Efficacy. *Pediatrics* 2000; (4):105-46.

Lutas A, Yellen G. The Ketogenic Diet: Metabolic Influences On Brain Excitability And Epilepsy. *Trends In Neurosciences* 2013; 36(1):32-40.

Li DF, Thaler RC, Nelseen JL, Harmon DL, Alee GL, Weeden TL. Effect of fat sources and combinations on starter pig performance, nutrient digestibility and intestinal morphology. *J Anim Sci* 1990; 68: 3694-3704.

Linehan C, Tellez-Zenteno JF, Burneo JG, Berg AT. Future Directions For Epidemiology In Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2011; 22: 112-117.

Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, Sarro G, Fattore C, Galimberti CA, Gatti G, Neve A, Muscas G, Specchio LM, Striano S, Perucca E. Determinantes Of Health-Related Quality Of Life In Pharmacoresistant Epilepsy: Results From A Large Multicenter Study Of Consecutively Enrolled Patientes Using Validated Quantitative Assessments. *Epilepsia*. 2011; 52 (12):2181-2191.

Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks In The History Of Epilepsy: Epilepsy In Antiquity. *Epilepsy & Behavior* 2010; 17:103-108.

MAINARDI, P. e ALBANO, C. Is the antiepileptic effect of the ketogenic diet due to ketones? *Med Hypotheses*. 2008; 70(3): 536 -539.

Marina AM, Che Man YB, Nazimah SAH, Amin I. Antioxidant Capacity And Phenolic Acids Of Virgin Coconut Oil. *International Journal Of Food Sciences And Nutrition*. 2009a. 60(2): 114-123.

Marina, AM, Che Man YB, Nazimah SAH, Amin I. Chemical properties of virgin coconut oil. *J Am Oil Chem Soc* 2009b; 86: 301-307.

Miranda MJ, Turner Z, Magrath G. Alternative Diets To The Classical Ketogenic Diet – Can We Be More Liberal? *Epilepsy Research* 2012; 100:278-285.

Muller-Schwarze AB, Tandon P, Liu Z, Yang Y, Holmes G, Stafstrom CE. Ketogenic Diet Reduces Spontaneous Seizures And Mossy Fiber Sprouting In The Kainic Acid Model. *Neuroreport* 1999; 10:1517-1522.

Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross A. The Ketogenic Diet For The Treatment Of Childhood Epilepsy: A Randomised Controlled Trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(3): 500 - 506.

Nevim KG, Rajamohan T. Beneficial Effects Of Virgin Coconut Oil On Lipid Parameters And In Vitro Ldl Oxidation. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 830-835.

Nevim Kg, Rajamohan T. Virgin Coconut Oil Supplemented Diet Increases The Antioxidant Status In Rats. *Food Chemistry* 2006; 99: 260–266.

Nevim KG, Rajamohan T. Wet And Dry Extraction Of Coconut Oil: Impact On Lipid Metabolic And Antioxidant Status Is Cholesterol Coadministered Rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87:610-616.

Nonino-Borges CB, Bustamante VCT, Rabito EI, Inuzuca LM, Sakamoto AC, Marchini JS. The Ketogenic Diet On The Tratment Of Drug Resistant Epilepsies. *Rev. Nutr*. 2004; 17(4): 515 - 521.

Noronha ALA, Borges MA, Marques, LHN, Zanetta DMT, Fernandes PT, Boer H, Espíndola J, Miranda CT, Prilipko L, Bell GS, Sander JW, Li LM. Prevalence And Pattern Of Epilepsy Treatment In Different Socioeconomic Classes In Brazil. *Epilepsia*. 2007; 48(5): 880 - 885.

Noh HS, Kim YS, Lee HP, Chung KM, Kim DW, Kang SS, Cho GJ, Choi WS. The Protective Effect Of A Ketogenic Diet On Kainic Acid-Induced Hippocampal Cell Death In Themale ICR Mice. *Epilepsy Res* 2003; 53:119-128.

Oliveira MAR, Ataíde TR, Oliveira SL, Lucena ALM, Lira CEPR, Soares AA, Almeida CBS, Ximenes-Da-Silva A. Effects Of Short-Term And Long-Term Treatment With Medium- And Long-Chain Triglycerides Ketogenic Diet On Cortical Spreading Depression In Young Rats. *Neuroscience Letters* 2008; 434:66-70.

Petschow BW, Batema RP, Ford LL. Susceptibility Of Helicobacter Pylori To Bactericidal Properties Of Medium-Chain Monoglycerides And Free Fatty Acids. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(2):302-306.

Prior IA, Davidson F, Salmond CE, Czochanska Z. Cholesterol, Coconuts, And Diet On Polynesian Atolls: A Natural Experiment: The Pukapuka And Tokelau Island Studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34:1552 – 1561.

Ramos AMF. Eficácia Da Dieta Cetogênica No Tratamento Da Epilepsia Refratária Em Crianças E Em Adolescentes. *Rev. Neurociências* 2001; 9(3):127 – 131.

Rêgo ESM. 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.

Santos NF, Arida RM, Trindade Filho EM, Priel MR, Cavalheiro EA. Epileptogenesis in immature rats following recurrent status epilepticus. *Brain Research Reviews.* 2000; 32 (1): 269 – 276.

Silva AV e Cavalheiro EA. Epilepsia: uma janela para o cérebro. *MultCiência: A Mente Humana.* 2004; vol. 3.

Stafstrom, C. E. Animal Models Of The Ketogenic Diet: What Have We Learned, What Can We Learn? *Epilepsy Research* 1999; 37:241 - 259.

Sullivan PG, Rippey NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Agarwal AK, Rho JM. The Ketogenic Diet Increases Mitochondrial Uncoupling Protein Levels And Activity. *Ann. Neurol* 2004; 55 (4): 576-580.

Tilelli CQ, Furtado MA, Galvis-Alonso OY, Arisi GM, Andrade-Valença L, Leite JP, Garcia-Cairasco N. O Estudo Das Epilepsias: Uma Ferramenta Para As Neurociências. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2003; 9(3):173-180.

Vamecq J, Vallé L, Lesage F, Gressens P, Stables JP. Antiepileptic popular ketogenic diet emerging twists in na ancient story. *Prog Neurobiol.* 2005;75: 1–28.

Vining EPG. Clinical Efficacy Of The Ketogenic Diet. *Epilepsy Res* 1999; 37:181-190.

Waitzberg DL, Borges VC. Gorduras. In: WAITZBERG, D. L. *Nutrição Oral, Enteral E Parenteral Na Prática Clínica.* 3. Ed. São Paulo: Atheneu, 2000; 55-78.

Waldbaum S, Patel M. Mitochondria, oxidative stress, and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2010; 88: 23-45.

Wang LE, Johnson EA. Inhibition of *Listeria monocytogenes* by Fatty Acids and Monoglycerides. *Applied and Environmental Microbiology.* 1992; 58(2): 624-629.

Whelless JW. History Of The Ketogenic Diet. *Epilepsia* 2008; 49(8):3-5.

White HS. Animal Models Of Epileptogenesis. *Neurology* 2002;59(5):7-14.

Wirrell EC. Ketogenic Ratio, Calories And Fluids: Do They Matter? *Epilepsia*. 2008; 49 (8):17 - 19.

Who (World Health Organization). 2012. Epilepsy. Fact Sheet 999. WHO, Geneva.

World Health Organization (Who) / International League Against Epilepsy (Ileae) / 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; 70:277-285.

Ziegler DR, Ribeiro LC, Hagenn M, Siqueira LR, Araújo E, Torres ILS, Gottfried C, Netto CA, Gonçalves Ca. Ketogenic Diet Increases Glutathione Peroxidase Activity In Rat Hippocampus. *Neurochem Res*. 2003;28(12):1793–1797.

Zupec-Kania BA, Spellman E. Na Overview Of The Ketogenic Diet For Pediatric Epilepsy. *Nutrition In Clinical Parctice*. 2008; 23(6):589-596.

3 ARTIGO DE RESULTADOS

Efeitos de dieta cetogênica à base de óleo de coco sobre as crises convulsivas induzidas por injeção intraperitoneal de pilocarpina, em ratos

RESUMO

Introdução: O óleo de coco extra-virgem, fonte de triacilgliceróis de cadeia média, tem despertado especial interesse como componente alimentar e potencial uso terapêutico para grupos portadores de diferentes necessidades, devido, inclusive, as suas propriedades antioxidantes. No contexto da epilepsia, esse óleo, em proporções cetogênicas, pode constituir importante terapêutica para o controle dos episódios convulsivos, especialmente na epilepsia refratária. O presente estudo visou investigar o efeito do consumo de óleo de coco extra-virgem, em proporção cetogênica, sobre as crises convulsivas de ratos tornados epiléticos por injeção intraperitoneal de pilocarpina. **Métodos:** Procedeu-se à indução do *Status Epilepticus*, em ratos machos *Wistar*, por meio de injeção intraperitoneal de pilocarpina. Após a indução, os animais foram divididos em três grupos e submetidos às dietas controle ($n=9$) (4% de lipídeos) ou cetogênicas (69,79% de lipídeos) à base de óleo de soja ($n=8$) ou de óleo de coco ($n=7$). Realizaram-se três blocos, cada um com duração de 67 dias. As dietas controle e cetogênicas apresentaram as proporções lipídeos: carboidratos + proteína de 1:11,8 e 3,5:1, respectivamente. Os animais foram monitorados com o auxílio de filmadora para observação da frequência e da duração das crises epiléticas, bem como da presença de crises recorrentes espontâneas. Dados dietéticos de consumo e de eficiência alimentar também foram investigados. **Resultados:** A ingestão total, a ingestão de energia e o coeficiente de eficiência alimentar diferiram entre os grupos ($P<0,01$). Aqueles submetidos aos tratamentos cetogênicos apresentaram menor ingestão total de dieta e menor ingestão energética que os animais do grupo Controle ($P<0,01$). No entanto, não houve diferença de ganho de peso entre os grupos. O coeficiente de eficiência alimentar foi maior para os animais dos grupos cetogênicos. Os animais experimentais não diferiram entre si quanto à frequência e à duração das crises. Para as demais variáveis, não foram observadas diferenças significativas entre os animais dos três grupos experimentais ($P>0,05$). **Conclusão:** As dietas cetogênicas à base de óleo de soja e de coco não reduziram a frequência e a duração das crises recorrentes espontâneas, nas condições aqui empregadas.

Palavras-chave: dieta cetogênica, epilepsia, óleo de coco, pilocarpina.

ABSTRACT

Introduction: The coconut oil extra virgin, source of medium chain triacylglycerols, has aroused particular interest as a food component and potential therapeutic use for groups with different needs, because even their antioxidant properties. In the context of epilepsy, this oil, ketogenic ratios, may be an important therapy for the control of seizures, especially in refractory epilepsy. The present study aimed to investigate the effect of consumption of coconut oil extra virgin, in proportion ketogenic on seizures of rats made epileptic by intraperitoneal injection of pilocarpine. **Methods:** The procedure was to induce status epilepticus in Wistar rats by intraperitoneal injection of pilocarpine. After induction, the animals were divided into three groups and subjected to the control diet (n = 9) (4% fat) or ketogenic (69.79% fat) based on soybean oil (n = 8) or coconut oil (n = 7). There were three blocks, each lasting 67 days. Control and ketogenic diets showed the proportions lipid: carbohydrate + protein 1:11,8 and 3.5:1, respectively. The animals were monitored with the aid of camera for observation of the frequency and duration of seizures, as well as the presence of spontaneous recurrent seizures. Data dietary intake and feed efficiency were also investigated. **Results:** The total intake, energy intake and feed efficiency ratio differed between groups (P <0,01). Those undergoing the treatments had lower total intake ketogenic diet and lower energy intake than the animals of the control group (P <0,01). However, there was no difference in weight gain between groups. The feed efficiency ratio was higher for animals in groups ketogenic. The experimental animals were accepted among themselves not as the frequency and duration of attacks. For the other variables, no significant differences were observed between the animals of the three experimental groups (P> 0.05). **Conclusion:** The ketogenic diets based on soybean oil and coconut did not reduce the frequency and duration of recurrent spontaneous under the conditions used here.

Keywords: ketogenic diet, epilepsy, coconut oil, pilocarpine.

INTRODUÇÃO

A epilepsia está entre as desordens neurológicas mais comuns e graves, afetando cerca de 0,5-1,0% das pessoas no mundo (KUDIN et al., 2009). É um distúrbio cerebral que acomete todas as idades, sendo mais comum em crianças e idosos. Esta doença é caracterizada por uma predisposição persistente em gerar crises epiléticas, com graves consequências neurobiológicas, cognitivas e sociais (WHO; ILAE; IBE, 2005), onde há a ocorrência periódica e espontânea de atividade elétrica altamente sincronizada, acompanhada de manifestações comportamentais (BERG et al., 2010).

É uma condição médica tão antiga quanto a existência da humanidade e por ter sido associada no passado às questões religiosas e atribuída a muitas causas, incluindo possessão demoníaca, ainda é bastante comum seus portadores serem vítimas de preconceito (SILVA e CAVALHEIRO, 2004). A ocorrência das crises leva a diferentes formas de exclusão, afetando negativamente a qualidade de vida desses indivíduos. Devido ao estigma que acompanha esta doença, os epiléticos geralmente têm dificuldade de inserção no âmbito escolar, no mercado de trabalho e até mesmo no convívio social. Isto, muitas vezes, leva à baixa autoestima e pode desenvolver quadros de depressão.

O processo pelo qual o cérebro adquire propensão a desenvolver crises epiléticas espontâneas ou epilepsia é denominado de epileptogênese. Este processo é muitas vezes dividido em três etapas: a lesão aguda, um período latente e as crises espontâneas. Sabe-se que o desenvolvimento da epilepsia ocorre após um longo processo de epileptogênese, que representa um importante

período para intervenção com o intuito de inibi-lo (GOMES e SHINNAR, 2011; GONZÁLEZ e BROOKS-KAYAL, 2011).

Dentre os modelos onde se pode observar a ocorrência de SE estão a injeção intraperitoneal ou intra-hipocampal de pilocarpina, O modelo da pilocarpina tem sido amplamente utilizado em função da facilidade técnica e, principalmente, pela semelhança fisiopatológica com a epilepsia do lobo temporal humana. Essa droga é um potente agonista muscarínico que promove, em ratos, uma sequência de alterações comportamentais e eletroencefalográficas que resulta no desenvolvimento da epilepsia (SCORZA et al., 2009).

A administração sistêmica de PILO, método mais utilizado pelos pesquisadores da área, promove mudanças eletroencefalográficas e comportamentais que podem ser divididas em três períodos distintos: (a) um período agudo, que evolui progressivamente para SE límbico e que dura 24 horas, (b) um período silencioso com uma normalização progressiva do eletroencefalograma (EEG) e do comportamento, o qual varia de 4-44 dias, e, (c) um período crônico com crises recorrentes espontâneas (CRE) (CAVALHEIRO, 1995). O modelo da PILO pode ser associado a crises do despertar, pois a maioria das crises ocorre após um período de sono do animal (LEITE et al., 1990).

Existem diversos tratamentos para a epilepsia, entre eles têm-se a utilização de vários fármacos isolados ou combinados, a cirurgia e a estimulação do nervo vago para aqueles pacientes onde as crises convulsivas não podem ser controladas com uso de medicamentos e nem são candidatos viáveis para cirurgia. Apesar da disponibilidade destas terapias, muitos pacientes continuam vivendo com crises não controladas (WHITE, 2002).

A epilepsia de difícil controle ou refratária é caracterizada por controle inadequado das crises, apesar do tratamento com medicamentos convencionais. As crises convulsivas não controladas têm sido associadas com altas taxa de mortalidade, desemprego e prejuízos cognitivos. Aproximadamente 25% das crianças com epilepsia não respondem às drogas antiepilépticas e são consideradas intratáveis do ponto de vista medicamentoso (MIRANDA; TURNER; MAGRATH, 2012).

Uma terapia alternativa que vem ganhando espaço nos últimos 15 anos é a dieta cetogênica (DC) (MIRANDA; TURNER; MAGRATH, 2012). Essa dieta apresenta um alto teor de lipídios (cerca de 90% das calorias totais), baixo teor de carboidratos e proteína adequada. Existem dois tipos de DC, a clássica, que é composta por triacilgliceróis de cadeia longa (TCL), geralmente na proporção de 3:1 a 4:1 [lipídios(g): proteína(g) + carboidratos(g)], embora proporções mais elevadas, entre 5:1 e 6:1, ou superiores, também sejam prescritas, com resultados satisfatórios (KLEIN et al., 2010; NEAL et al., 2008; RAMOS, 2001; STAFSTROM, 1999; WIRRELL, 2008), e a DC composta por triacilgliceróis de cadeia média (TCM), em substituição aos TCL. Essa substituição fundamenta-se no maior potencial de produção de corpos cetônicos dos TCM, concebido como um mecanismo de ação da dieta cetogênica clássica. Como apresentam digestão e absorção mais rápidas, quando comparados aos TCL, os TCM 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). Nos dois tipos de DC, as calorias são suficientes para garantir o crescimento, principalmente em crianças (ZUPEC-KANIA e SPELLMAN, 2008).

Atualmente, os pesquisadores ainda desconhecem o mecanismo de ação pelo qual a DC atua. Os dois principais focos de investigação sobre a DC têm sido os corpos cetônicos (β -hidroxibutirato, acetoacetato e acetona) e alterações metabólicas associadas à diminuição da oxidação da glicose (LUTAS e YELLEN, 2013).

A seleção de TCM como fonte lipídica na elaboração de DC tem consistido foco de interesse na terapêutica da epilepsia. O óleo derivado do coco, um fruto abundante no nordeste brasileiro e de custo baixo, é uma das fontes de TCM mais usualmente empregadas para vários fins, inclusive terapêuticos (LI et al., 1990). A composição química deste óleo permite seu uso tanto para fins comestíveis quanto não comestíveis (MARINA et al., 2009a).

Existem diferentes métodos para extração do óleo de coco, dentre eles, o método não refinado, que atualmente está se tornando de grande interesse, devido à demanda de consumidores por produtos alimentícios naturais e seguros e por ser mais benéfico que o óleo obtido por outros métodos, especialmente pela manutenção do seu conteúdo em substâncias antioxidantes. Este óleo vem ganhando popularidade também no campo científico (MARINA et al., 2009a).

Apesar de muitas vezes o óleo de coco se encontrar associado ao risco de doenças cardiovasculares, o óleo de coco extra-virgem contém vitamina E e polifenóis, compostos com propriedades antioxidantes, associados à redução dos níveis de colesterol e à prevenção da peroxidação lipídica (NEVIM e RAJAMON, 2004).

Em protocolos anteriores testados por nosso grupo de pesquisa, evidenciou-se um potencial efeito protetor da dieta cetogênica à base de óleo de coco sobre o

Status Epilepticus e as crises convulsivas de ratos tornados epiléticos por injeção intraperitoneal de pilocarpina (GAMA et al., 2012; REGO et al., 2011). A proposta do presente trabalho foi investigar os efeitos da DC à base de óleo de coco sobre o desenvolvimento da epilepsia (epileptogênese) no modelo de pilocarpina, em ratos.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente projeto de dissertação foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas, vinculado ao Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS/MS/Brasil), com base em normas internacionais (Declaração Universal dos Direitos do Animal, UNESCO, 15/10/1978) e nacionais (Lei 6.638 de 08/05/1979).

Animais de experimentação

Vinte e quatro ratos machos *Wistar*, desmamados aos 30 dias de idade, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), foram pesados e acondicionados em gaiolas individuais no Biotério Setorial da Faculdade de Nutrição da UFAL, em sala com temperatura ambiental entre 20-24°C e ciclo claro/escuro de 12 horas.

Indução do Status Epilepticus (SE)

O SE foi induzido nos animais por meio de injeção intraperitoneal (*i.p.*) de pilocarpina, na dose de 340 mg/kg, 20 minutos após a injeção de metilnitrato de escopolamina (1 mg/kg; *i.p.*), para limitar os efeitos colinérgicos periféricos da

droga. O *Status Epilepticus* foi abortado após 3 horas de duração, com aplicação de diazepam (5 mg/kg; *i.p.*).

Dietas Experimentais

Os animais foram divididos, aleatoriamente, considerando o peso corporal de modo a não induzir diferença de peso inicial entre os grupos, nomeados de acordo com a dieta a que foram submetidos: **Controle** ($n=9$) (dieta comercial; 4% de lipídios; Quadro 1), **CetoTAGsoja** ($n=8$) (dieta cetogênica à base de óleo de soja; 69,79% de lipídeos) e **CetoTAGcoco** ($n=7$) (dieta cetogênica à base de óleo de coco; 69,79% de lipídeos) (Quadro 2). Adotou-se a inclusão do grupo sob dieta cetogênica à base de óleo de soja por se tratar de óleo convencional, amplamente consumido pela população humana, constituindo-se, inclusive, o óleo de escolha na dieta padrão para roedores AIN-93 do *American Institute of Nutrition* (REEVES, 1997), adotada neste protocolo, na versão G (*growth*, crescimento), como base para a elaboração das dietas cetogênicas. Dada a densidade energética destas dietas, corrigiram-se os teores de minerais, vitaminas, cisteína, metionina e bitartarato de colina propostos na dieta AIN-93 G, considerando-se uma redução média de 35% do consumo alimentar de animais submetidos a dietas cetogênicas, conforme observação prévia do presente grupo de pesquisa (Quadro 2).

A dieta controle apresentou uma proporção de lipídeos:carboidratos+proteína de 1:11,8, enquanto as duas dietas cetogênicas, de 3,5:1. Foram adicionados 7% de óleo de soja à dieta CetoTAGcoco para garantir a oferta de ácidos graxos essenciais. Utilizou-se a margarina nas dietas cetogênicas com o propósito de melhorar a consistência das mesmas, favorecendo, assim, a homogeneidade das formulações.

A dieta controle foi fornecida pelo Biotério Central-BIOCEN/UFAL e os ingredientes utilizados na preparação das dietas cetogênicas foram obtidos na Rhoister (São Paulo, Brasil). O óleo de soja e a margarina foram adquiridos no comércio local.

Quadro 1 – Composição da dieta comercial¹

| Constituintes | |
|-----------------------|--------------|
| 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) | 12,5mg/kg |
| Metionina (min) | 3.500,0mg/kg |

¹De acordo com informações do fabricante.

Quadro 2 – Composição das dietas CetoTAGsoja e CetoTAGcoco

| Constituintes (g/kg) | AIN-93 G¹ | CetoTAGsoja | CetoTAGcoco |
|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|
| Amido de milho | 495,9 | 0 | 0 |
| Amido dextrinizado | 132,0 | 0 | 0 |
| Caseína | 200 | 200 | 200 |
| Celulose | 50 | 50 | 50 |
| Mix mineral AIN-93 G | 35 | 47,25 | 47,25 |
| Mix vitamínico AIN-93 | 10 | 13,5 | 13,5 |
| L-cisteína | 3 | 4,05 | 4,05 |
| L-metionina | 1,6 | 2,16 | 2,16 |
| Bitartarato de colina | 2,5 | 3,335 | 3,335 |
| †-Butilidroquinona (g/kg) | 14 | 139,58 | 139,58 |
| Óleo de soja | 70 | 297,9 | 70 |
| Óleo de coco | 0 | 0 | 227,9 |
| Margarina | 0 | 381,765 | 381,765 |

¹Dieta padrão (REEVES et al., 1997) de referência para a elaboração das dietas cetogênicas.

Acompanhamento do peso corporal e da ingestão alimentar

Os grupos de animais foram distribuídos em três grupos e tiveram livre acesso à água e à dieta. Os animais foram pesados semanalmente, com a utilização de uma balança digital (Marte, modelo S-100). O peso dos animais foi mensurado desde o dia da introdução das dietas experimentais até o final do período experimental. A ingestão foi estimada semanalmente, com base na cota oferecida, nas sobras e no desperdício de dieta. Os animais foram mantidos em tratamento dietético por 67 dias para o estudo comportamental.

Eficiência Alimentar

Para avaliar a qualidade global das dietas ofertadas e sua repercussão no crescimento dos animais, foi calculado o coeficiente de eficiência alimentar, para os primeiros 28 dias de tratamento dietético, por intermédio da seguinte fórmula:

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

Onde:

CEA: coeficiente de eficiência alimentar;

GP: ganho de peso (g) no período de 28 dias;

IT: ingestão total (g).

Estudo Comportamental

Os animais dos diferentes grupos foram monitorados durante os 67 dias posteriores à indução do SE, 8h/dia, através de filmadora (DCR-SR68, SONY BRASIL LTDA.), para a observação e o registro de manifestações comportamentais características das crises convulsivas induzidas pela pilocarpina. As gravações foram analisadas posteriormente para a determinação do tempo para desenvolvimento da primeira crise e presença ou não de crises crônicas, da frequência de crises na primeira semana de surgimento, frequência total de crises, tempo de duração das crises na primeira semana e total. Neste período, foi analisado o efeito das dietas experimentais sobre as crises convulsivas recorrentes espontâneas.

Eutanásia dos animais

Ao final do período experimental, os animais foram anestesiados (Isoflurano) para a realização de coleta de órgãos. A eutanásia se deu, portanto, por retirada de órgãos vitais. Estes foram pesados imediatamente para registro do

peso absoluto e relativo (peso absoluto do órgão/peso final do animal), congelados em nitrogênio líquido e mantidos a -80°C , para análises posteriores. Um fragmento do lóbulo esquerdo hepático foi imerso em formol a 10% para fixação e análise histológica posterior.

Análise estatística

Os dados obtidos foram primeiramente examinados quanto aos seus pressupostos de normalidade (teste de Lilliefors) e à homogeneidade das variâncias dos resíduos (teste de Levene), com até 5% de probabilidade de erro experimental. As variáveis que atenderam a tais pressupostos paramétricos foram submetidas à análise de variância (ANOVA), sendo suas médias comparadas pelo teste post-hoc de Tukey HDS ($P < 0,05$). Aquelas que apresentaram resíduos heterocedásticos e as variáveis discretas foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis com teste *post-hoc* de Dunn ($P < 0,05$). Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher. Para todas as análises utilizou-se o pacote estatístico SPSS v 17.0.

RESULTADOS

Ganho de peso total e ingestão alimentar

Avaliando-se o peso corporal ao final do período experimental, verifica-se que os grupos não apresentaram diferença significativa entre si ($P > 0,05$).

A evolução ponderal dos animais, durante o período experimental, pode ser observada na Figura 1. Verifica-se que os grupos CetoTAGcoco e CetoTAGsoja exibiram valores semelhantes entre si em todo o período estudado.

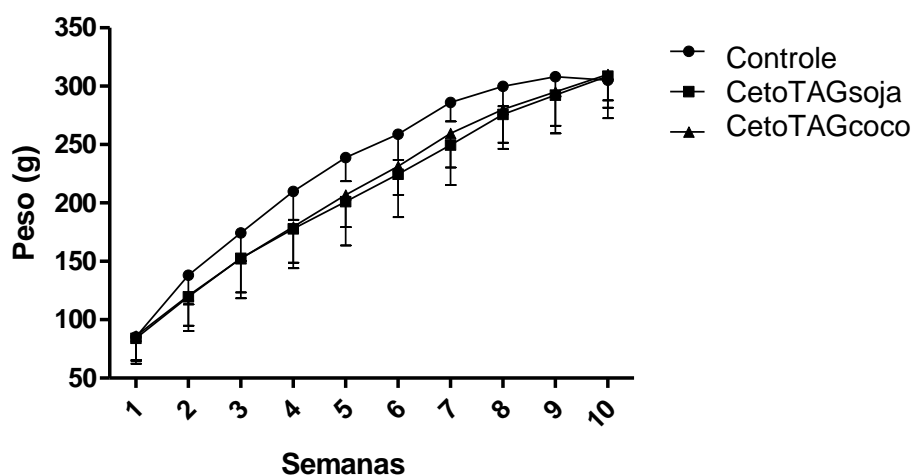


Figura 1. Peso dos animais submetidos a tratamento cetogênico, à base de óleo de coco (CetoTAGcoco) ou óleo de soja (CetoTAGsoja), em comparação ao grupo de referência (Controle).

Os dados relativos à ingestão dietética e ao coeficiente de eficiência alimentar podem ser observados na Tabela 1. Considerando-se a ingestão alimentar no período experimental, percebe-se que os grupos cetogênicos consumiram quantidade de dieta equivalente entre si e menor do que o grupo Controle ($P < 0,01$). O valor energético da cota total de dieta ingerida também foi similar entre os grupos cetogênicos, que diferiram do grupo Controle, este último tendo um valor superior ($P < 0,01$). No que se refere ao CEA, os dois grupos sob dieta cetogênica, independente da fonte lipídica, apresentaram valores similares entre si e superiores ao grupo Controle ($P < 0,01$).

Tabela 1 - Ganho de peso total, ingestão total, ingestão total de energia e coeficiente de eficiência alimentar (CEA) e Peso final dos animais distribuídos nos grupos Controle, CetoTAGsoja e CetoTAGcoco

| Variáveis | Grupo de animais | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Controle (n=9) | CetoTAGsoja (n=8) | CetoTAGcoco (n=9) |
| Ganho de peso total (g) | 219,86±16,37 ^{1a} | 224,48±33,91 ^{1a} | 224,10±38,01 ^{1a} |
| Ingestão Total (g) | 1.681,48±136,10 ^{1a} | 680,70±63,60 ^{1b} | 733,58±73,52 ^{1b} |
| Ingestão total de energia (kcal) | 6.625,06±536,26 ^{1A} | 4.819,35±450,30 ^{1B} | 5.142,43±515,42 ^{1B} |
| CEA | 21,09±2,28 ^{1A} | 40,70±5,49 ^{1B} | 40,30±3,70 ^{1B} |
| Peso final | 305,16±17,39 ^{1a} | 308,60±26,96 ^{1a} | 310,17±37,43 ^{1a} |

¹Média ± desvio-padrão.

Letras minúsculas diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa pelo teste de Tukey HSD ($P < 0,01$).

Letras maiúsculas diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa pelo teste de Kruskal-wallis com *post hoc* de Dunn ($P < 0,01$).

Análises comportamentais

Considerando-se, primeiramente, a variável entrou ou não em crises recorrentes espontâneas, não houve diferença significativa entre os três grupos estudados ($P > 0,05$).

Em relação à análise da variável frequência total de crises recorrentes espontâneas (CRE), nos 67 dias de observação, verificou-se que não houve diferença entre os tratamentos, o que implica que as dietas cetogênicas não reduziram a frequência total de crises no período ($P > 0,05$) (Tabela 2).

Para a variável frequência das crises recorrentes espontâneas na primeira semana de surgimento (frequência total durante a semana da primeira crise recorrente espontânea), também não houve diferença entre os grupos Controle e cetogênicos ($P > 0,05$) (Tabela 2).

Analisando-se os dados de duração total das crises no período, ou seja, o tempo total de crises, em minutos, durante os 67 dias de experimento, verifica-se, de forma semelhante aos dados de frequência total, que não houve diferença estatística significativa entre os três grupos estudados ($P > 0,05$) (Tabela 2). O mesmo foi observado em relação à variável duração das CRE na primeira semana de surgimento (duração total em minutos durante a semana da primeira crise recorrente espontânea) ($P > 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise comportamental dos animais distribuídos nos grupos Controle, CetoTAGsoja e CetoTAGcoco, em 67 dias de experimento

| Variáveis | Grupo de animais | | |
|--|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | Controle (n=9) | CetoTAGsoja (n=8) | CetoTAGcoco (n=7) |
| Tempo para a primeira crise | 16,77±20,31 ^{1a} | 13,25±18,39 ^{1a} | 8,71±13,40 ^{1a} |
| Frequência total | 3,77±4,17 ^{1A} | 3,62±4,77 ^{1A} | 2,00±4,04 ^{1A} |
| Frequência na primeira semana de surgimento | 2,11±2,14 ^{1A} | 1,75±1,75 ^{1A} | 1,14±1,86 ^{1A} |
| Duração total (min.) | 2,55±3,26 ^{1a} | 1,61±2,12 ^{1a} | 1,01±2,12 ^{1a} |
| Duração na primeira semana de surgimento (min.) | 1,24±1,54 ^{1a} | 0,81±0,95 ^{1a} | 0,57±1,00 ^{1a} |

¹Média ± desvio-padrão.

Letras minúsculas diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa pelo teste de Tukey ($P < 0,05$).

Letras maiúsculas diferentes em uma mesma linha indicam diferença significativa pelo teste de Kruskal-wallis com *post hoc* de Dunn ($P > 0,05$).

DISCUSSÃO

No presente trabalho, constatou-se que os animais de todos os grupos apresentaram valores de ganho de peso total similares entre si. Esses dados divergem das evidências que apontam que animais alimentados com dieta cetogênica apresentam menor ganho de peso que aqueles alimentados com dieta controle (BOUGHT et al., 2000). Entretanto em outros experimentos de nosso grupo de pesquisa, os resultados foram semelhantes ao do presente trabalho (GOMES et al., 2011; REGO et al., 2011).

O uso de outros tipos de triglicerídeos de cadeia média tem sido relatado na literatura. Lucena et al. (2010), ao avaliarem o uso de um TCM do ácido graxo enântico (trienantina), durante um período de sete semanas, observaram que os grupos que receberam dietas cetogênicas à base de óleo de soja e trienantina não apresentaram diferença significativa para ganho de peso e apenas o grupo alimentado com a dieta cetogênica à base de trienantina diferiu daquele alimentado com a dieta controle.

Observou-se durante o período experimental, a aparência oleosa dos animais alimentados com a DC, essa característica foi diminuindo ao longo do desenvolvimento do presente protocolo. Outros trabalhos já relataram fenômenos dessa natureza (JEON et al., 2009).

As dietas cetogênicas foram bem aceitas pelos animais. No presente estudo, observou-se que os animais dos grupos cetogênicos consumiram quantidade de ração semelhante entre si, porém, menor que os animais 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. No entanto, o consumo energético também foi inferior nos grupos cetogênicos.

É extremamente importante o fornecimento adequado de energia para evitar a degradação de proteína (massa muscular) para utilização como combustível energético, favorecendo assim o crescimento e o desenvolvimento adequado, principalmente de crianças (FREEMAN et al., 2006). Uma maneira indireta de avaliar a influência dietética sobre tais fenômenos é o coeficiente de eficiência alimentar, índice que avalia a qualidade da dieta, relacionando o peso ganho com a quantidade de dieta ingerida. No presente estudo o CEA foi superior nos grupos cetogênicos, em relação ao Controle. Dessa forma, sugere-se que, apesar da menor ingestão total e calórica, os animais cetogênicos não tiveram prejuízos no crescimento e desenvolvimento durante o período experimental.

Quanto às análises comportamentais, apesar de alguns estudos indicarem a eficácia da DC na redução da frequência das crises epiléticas, no presente trabalho, nenhuma das DC demonstraram esse efeito.

Outros estudos que avaliaram o efeito da DC em animais demonstraram um aumento do limiar das crises epiléticas, cerca de 1 a 2 semanas após o início do tratamento (BOUGH et al., 2006; RHO et al., 1999). Bough e Eagles (1999) verificaram que ratos submetidos a DC, por um período de 5 a 10 semanas, tiveram um aumento no limiar das convulsões induzidas por pentilenotetrazol, em comparação com ratos submetidos à dieta controle.

Estudos apontam que a DC também parece exercer um efeito neuroprotetor, sugerido por sua capacidade de reduzir a perda celular e o

brotamento de fibras musgosas após o SE (MULLER-SCHWARZE et al., 1999; NOH et al., 2003; SU et al., 2000; SULLIVAN et al., 2004).

O limitado número de animais por grupo pode ter sido um fator que interferiu no presente trabalho, uma vez que estudos dessa natureza podem exigir um número maior de animais, devido à maior dispersão dos dados. Também se deve considerar que talvez a DC não tenha efeito no mecanismo do modelo da pilocarpina.

Em um experimento realizado por Linard et al. (2010), onde os animais foram submetidos ao tratamento cetogênico dias antes da indução do SE com lítio-pilocarpina e continuaram no tratamento após o SE para avaliar a epilepsia crônica, os autores demonstraram que apenas três animais que receberam a DC não apresentaram crises recorrentes espontâneas após 70 dias de monitoramento, não havendo diferença estatisticamente significativa na incidência da epilepsia entre os grupos com DC e controle. As características clínicas das crises recorrentes foram semelhantes em todos os grupos e a latência média para a primeira crise foi variável (7-50 dias), não havendo diferença significativa entre os grupos.

Dessa maneira, estudos adicionais são recomendáveis para investigar os efeitos de dietas cetogênicas, com distintas fontes lipídicas, sobre o controle de crises convulsivas.

CONCLUSÕES

Os presentes achados suportam a hipótese de que a dieta cetogênica à base de óleo de coco não reduziu a latência, a frequência e nem a duração das crises recorrentes espontâneas, em ratos tornados epiléticos por injeção

intraperitoneal de pilocarpina. Os parâmetros de crescimento e desenvolvimento dos animais não foram comprometidos com o tratamento dietético instituído.

REFERÊNCIAS

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas WVE, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010; 51 (4): 676-685.

Bough KJ, Valiyil R, Han FT, Eagles DA. Seizure resistance is dependent upon age and calorie restriction in rats fed a ketogenic diet. *Epilepsy Res* 1999; 35 (1): 21-28.

Bough KJ, Matthews PJ, Eagles DA. A Ketogenic Diet Has Different Effects Upon Seizures Induced By Maximal Electroshock And By Pentylentetrazole Infusion. *Epilepsy Res* 2000; 38:105–114.

Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, Pare JF, Gawryluk JW, Greene JG, Shaw R, Smith Y, Geiger JD, Dingledine RJ. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol* 2006; 60 (2): 223-235.

Calabrese C, Myer S, Munson S, Tunet P, Birdsall TCA. 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 Reviem*. 1999; 4: 23-28.

Cavaleiro EA. The pilocarpine model of epilepsy. *Ital J Neurol Sci* 1995; 16: 33–37
Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E. The Ketogenic Diet: From Molecular Mechanisms To Clinical Effects. *Epilepsy Res* 2006; 68:145–180.

GAMA, I. 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 de Mestrado, 2012, Maceió, Alagoas.

Gomes WA, Shinnar S. Prospects For Imaging-Related Biomarkers Of Human Epileptogenesis: A Critical Review. *Biomark Med* 2011; 5(5):599-606.

González MI, Brooks-Kayal A. Altered GABA(A) receptor expression during epileptogenesis. *Neurosci Lett*. 2011; 497(3):218-22.

- Jeon BT, Lee DH, Kim KH, Kim HJ, Kan SS, Cho GJ, Cho WS, Roh GS. Ketogenic Diet Attenuates Kainic Acid-Induced Hippocampal Cell Death By Decreasing Ampk/Acc Pathway Activity And Hsp70. *Neurosci. Lett.* 2009; 453:49–53.
- Klein P, Janousek J, Barber A, Weissberger R. Ketogenic Diet Treatment In Adults With Refractory Epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2010; 19:575-579.
- Kudin AP, Zsurka G, Elger Ce, Kunz Ws. Mitochondrial Involvement In Temporal Lobe Epilepsy. *Exp. Neurol* 2009; 218: 326–332.
- Leite JP, Bortolotto ZA, Cavalheiro EA. Spontaneous recurrent seizures in rats: An experimental model of partial epilepsy. *Neurosc Biobehav Rev* 1990; 14: 511–517.
- Li DF, Thaler RC, Nelseen JL, Harmon DL, Alee GL, Weeden TL. Effect of fat sources and combinations on starter pig performance, nutrient digestibility and intestinal morphology. *J Anim Sci* 1990; 68: 3694-3704.
- Lucena ALM, Oliveira SL, Ataíde TR, Silva AX, Cabral Jr, CR, Oliveira MAR, Souza TMP, Mendonça CR, Lima CMF, Balwani MCLV. High-fat diet based on triheptanoin has no adverse metabolic effects in rats. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2010;112:166–172.
- Lutas A, Yellen G. The Ketogenic Diet: Metabolic Influences On Brain Excitability And Epilepsy. *Trends In Neurosciences.* 2013. 36(1):32-40.
- Marina MA., Che Man YB., Nazimah SAH., Amin L. Antioxidant Capacity And Phenolic Acids Of Virgin Coconut Oil. *International Journal Of Food Sciences And Nutrition.* 2009a; 60(2):114-123.
- Miranda MJ, Turner Z, Magrath G. Alternative Diets To The Classical Ketogenic Diet – Can We Be More Liberal? *Epilepsy Research* 2012; 100:278-285.
- Muller-Schwarze AB, Tandon P, Liu Z, Yang Y, Holmes GI, Stafstrom CE. Ketogenic Diet Reduces Spontaneous Seizures And Mossy Fiber Sprouting In The Kainic Acid Model. *Neuroreport* 1999; 10:1517–1522.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross A. The Ketogenic Diet For The Treatment Of Childhood Epilepsy: A Randomised Controlled Trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7(3): 500 - 506.
- Nevim KG, Rajamohan T. Beneficial Effects Of Virgin Coconut Oil On Lipid Parameters And In Vitro Ldl Oxidation. *Clinical Biochemistry.* 2004; 37:830-835.
- Noh HS, Kim YS, Lee HP, Chung KM, Kim DW, Kang SS, Cho GJ, Choi WS. The Protective Effect Of A Ketogenic Diet On Kainic Acid-Induced Hippocampal Cell Death In Themale Icr Mice. *Epilepsy Res* 2003; 53:119–128.
- Ramos AMF. Eficácia Da Dieta Cetogênica No Tratamento Da Epilepsia Refratária Em Crianças E Em Adolescentes. *Rev. Neurociências.* 2001; 9(3): 127 – 131

Reeves PG. Components Of The Ain-93 Diets As Improvements In The Ain-76a Diet. *J. Nutr.* 1997; 127: 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.

Scorza FA, Arida RM, Naffah-Mazzacoratti MG, Scerni DA, Calderazzo L, Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy: what have we learned? *An. Acad. Bras. Ciênc.* 2009; 81 (3): 345-365 Silva AV e Cavalheiro EA. Epilepsia: uma janela para o cérebro. *MultCiência: A Mente Humana.* 2004; vol. 3.

Stafstrom, C. E. Animal Models Of The Ketogenic Diet: What Have We Learned, What Can We Learn? *Epilepsy Research.* 1999; 37:241 - 259.

Su SW, Cilio MR, Sogawa Y, Silveira DC, Holmes GI, Stafstrom CE. Timing Of Ketogenic Diet Initiation In An Experimental Epilepsy Model. *Brain Res Dev Brain Res* 2000; 125:131–138.

Sullivan PG, Rippy NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Agarwal AK, Rho Jm. The Ketogenic Diet Increases Mitochondrial Uncoupling Protein Levels And Activity. *Ann Neurol* 2004; 55:576–580

White HS. Animal Models Of Epileptogenesis. *Neurology.* 2002; 59(5):7-14.

Wirrell EC. Ketogenic Ratio, Calories And Fluids: Do They Matter? *Epilepsia.* 2008; 49 (8):17 - 19.

Who (World Health Organization). 2012. Epilepsy. Fact Sheet 999. Who, Geneva.

World Health Organization (Who) / International League Against Epilepsy (Ileae) / 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; 70: 277-285.

Zupec-Kania BA, Spellman E. Na Overview Of The Ketogenic Diet For Pediatric Epilepsy. *Nutrition In Clinical Parctice.* 2008. 23(6):589-596.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maior parte da população acometida pela epilepsia do lobo temporal apresenta refratariedade ao tratamento medicamentoso, sendo necessárias terapias alternativas, como é o caso da DC. Nesse contexto, a utilização de diferentes fontes lipídicas, particularmente aquelas ricas em TCM, como o óleo de coco, ampliam as alternativas para o controle das crises epiléticas, aumentando a qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela síndrome.

Existem muitas pesquisas acerca da dieta cetogênica e sua influência nos quadros de epilepsia, sobretudo no contexto da epilepsia farmacorresistente, destacando sua propriedade neuroprotetora.

Diante desse panorama, evidencia-se a importância e a necessidade de mais estudos nessa linha, uma vez que a epilepsia é uma doença limitante, que apresenta maior incidência em países em desenvolvimento, como o Brasil.

Assunção ML, Ferreira HS, Dos Santos AF, Cabral Jr CR, Florêncio TMMT. Effects of dietary coconut oil on the Biochemical and Anthropometric Profiles of Women Presenting Abdominal Obesity. *Lipids* 2009; 44(7): 593-601.

Azevedo AM, Alonso N B, Caboclo LOSF, Westphal AC, Silva TI, Muszkat RSA, Garzon EI, Sakamoto AC, Yacubian EMT. O Uso da Medicina Alternativa e Complementar por Pacientes com Epilepsia: Risco ou Benefício? *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2004; 10(4):201 - 204.

Beaton GH. 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, 2003:1829-1851.

Bell GS, Sander JW. CPD Education and self-assessment The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001; 10: 306–316.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas WVE, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010; 51 (4): 676-685.

Barros CRMR. Dieta cetogênica utilizando jejum fracionado: emprego ambulatorial em epilepsia refratária. Dissertação de Mestrado. 2006. Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

Borges MA, Barros EP, Zenetta DMT, Borges APP. Prevalência da epilepsia entre os índios bakairi do estado do mato grosso, brasil. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2001; 60(1):80 - 85.

Borges MA, Min LL, Guerreiro CA, Yacubian EM, Cordeiro JA, Tognola WA. Urban Prevalence Of Epilepsy: Populational Study In Sao Jose Do Rio Preto, A Medium-Sized City In Brazil. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2004; 62 (2-A):199 - 205.

Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007;48(1):43-58.

Bough KJ, Valiyil R, Han FT, Eagles DA. Seizure resistance is dependent upon age and calorie restriction in rats fed a ketogenic diet. *Epilepsy Res* 1999; 35 (1): 21-28.

Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, Pare JF, Gawryluk JW, Greene JG, Shaw R, Smith Y, Geiger JD, Dingledine RJ. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol* 2006; 60 (2): 223-235.

Calabrese C, Myer S, Munson S, Tunet P, Birdsall TC. A cross-over study on effect of single oral feeding on medium-chain triglyceride oil vs. Canola oil on post-ingestion plasma triacylglyceride levels in healthy men. *Alter Med Rev* 1999; 4(1):23-28.

Calvano LA, Araújo DCL, Mendonça RLB, Xavier RC, Silva FO, Trindade Filho EM. Epidemiologia Das Epilepsias Na População Da Cidade De Maceió-Alagoas. *Neurobiologia*. 2010; 73(1):55 – 60

Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy. *Ital J Neurol Sci* 1995; 16: 33–37
Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E. The Ketogenic Diet: From Molecular Mechanisms To Clinical Effects. *Epilepsy Res* 2006; 68:145–180.

Castelhana ASS, Teixeira MCTV, Cysneiros RM. Déficit cognitivo em ratos submetidos ao *status epilepticus* neonatal. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*. 2010; 10(1): 86 - 92.

Denke MA e Grundy SM, 1992. Comparison Of Effects Of Lauric Acid And Palmitic Acido N Plasma Lipids And Lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1992. 56:895-898.

Debmandal M, Mandal S, Coconut (Cocos nucifera L.: Arecaceae): In health promotion and disease prevention. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2011; 4(3): 241-247.

Freeman JM, Vining EPG. Seizures Decrease Rapidly After Fasting. Preliminary Studies Of The Ketogenic Diet. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1999; 153: 946 - 949.

Freeman JM, Vining EPG, Pillas J, Pyzik PI, Casey JC, Kelly MT. The Efficacy Of The Ketogenic Diet-1988: A Prospective Evaluation Of Intervention In 150 Children. *Pediatrics*. 1998; 102: 1358-1363.

Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E. The Ketogenic Diet: From Molecular Mechanisms To Clinical Effects. 2006; 68: 145-180.

Freeman JM, Kossoff EH, Freeman JB, Kelly MT. *The Ketogenic Diet*. 4 ed. New York, NY, 2007: 1 – 297.

Fuentes JAG. Que alimentos convêm ao coração? *Higiene Alimentar*. 1998; 12(53): 7-11.

Gama, I. 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 de Mestrado, 2012, Maceió, Alagoas.

Garzon E. Epilepsia Refratária: Conceito e Contribuição das Novas Drogas Antiepilépticas e de outras Modalidades Terapêuticas. *Rev. Neurociências*. 2002; 10(2): 66 - 82.

Garcia MEG, Morales IG, Guiu JM. Modelos Experimentales En Epilepsia. *Neurología* 2010; 25 (3): 181 - 188.

Gervajio GC. Fatty acids and derivatives from coconut oil. In: F., S. (Ed.). *Bailey's Industrial Oil and Fat Products*. 6: John Wiley & Sons, Inc., 2005. cap. 1.

Gomes MM. História da epilepsia: um ponto de vista epistemológico. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006; 12 (3):161-167.

Gomes MM, Zeitoune RG, Kropf LAL, Van Beeck, E. S. A House-To-House Survey Of Epileptic Seizures In An Urban Community Of Rio De Janeiro, Brazil. *Arq. Neuropsiquiatr* 2002; 60 (3b): 708 – 711.

Gomes WA, Shinnar S. Prospects For Imaging-Related Biomarkers Of Human Epileptogenesis: A Critical Review. *Biomark Med* 2011; 5(5):599-606.

González MI, Brooks-Kayal A. Altered GABA(A) receptor expression during epileptogenesis. *Neurosci Lett*. 2011; 497(3):218-22.

Grabowska-Grzyb A, Jedrzejczak J, Naganska E, Fiszer U. Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2006; 8: 411 - 417.

Hartman AL, Vining EPG. Clinical Aspects Of The Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 2007. 48(1): 31-42.

Houinato D, Yemadje L-P, Glitho G, Adjien C, Avode G, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Epidemiology Of Epilepsy In Rural Benin: Prevalence, Incidence, Mortality And Follow-Up. *Epilepsy* 2013; 54(4):757-63.

International League Against Epilepsy (ILAE). Guidelines For Epidemiologic Studies On Epilepsy. Commission On Epidemiology And Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (4): 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.

Inuzuka-Nakaharada LM. Ketogenic Diet And Modified Atkins Diet In The Treatment Of Intractable Epilepsy In Children And Adults. *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol*. 2008; 14(2): 65 - 69.

Kanner AM. Depression in Epilepsy: Prevalence, Clinical Semiology, Pathogenic Mechanisms, and Treatment. *Biol Psychiatry*. 2003; 54:388 - 398.

Klein, P.; Janousek, J.; Barber, A.; Weissberger, R. Ketogenic Diet Treatment In Adults With Refractory Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2010; 19:575-579.

Kossoff EH, Rho JM. Ketogenic Diets: Evidence For Short- And Long-Term Efficacy. *Neurotherapeutics*. 2009; 6(2):406 - 414.

Kudin AP, Zsurka G, Elger Ce, Kunz Ws. Mitochondrial Involvement In Temporal Lobe Epilepsy. *Exp. Neurol* 2009; 218: 326–332.

- Jeon BT, Lee DH, Kim KH, Kim HJ, Kan SS, Cho GJ, Cho WS, Roh GS. Ketogenic Diet Attenuates Kainic Acid-Induced Hippocampal Cell Death By Decreasing Ampk/Acc Pathway Activity And Hsp70. *Neurosci. Lett.* 2009; 453:49–53.
- Lefevre F, Aronson N. Ketogenic Diet For The Treatment Of Refractory Epilepsy In Children: A Systematic Review Of Efficacy. *Pediatrics* 2000; (4):105-46.
- Lutas A, Yellen G. The Ketogenic Diet: Metabolic Influences On Brain Excitability And Epilepsy. *Trends In Neurosciences* 2013; 36(1):32-40.
- Li DF, Thaler RC, Nelseen JL, Harmon DL, Alee GL, Weeden TL. Effect of fat sources and combinations on starter pig performance, nutrient digestibility and intestinal morphology. *J Anim Sci* 1990; 68: 3694-3704.
- Linehan C, Tellez-Zenteno JF, Burneo JG, Berg AT. Future Directions For Epidemiology In Epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2011; 22: 112-117.
- Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, Sarro G, Fattore C, Galimberti CA, Gatti G, Neve A, Muscas G, Specchio LM, Striano S, Perucca E. Determinantes Of Health-Related Quality Of Life In Pharmacoresistant Epilepsy: Results From A Large Multicenter Study Of Consecutively Enrolled Patientes Using Validated Quantitative Assessments. *Epilepsia.* 2011; 52 (12):2181-2191.
- Leite JP, Bortolotto ZA, Cavalheiro EA. Spontaneous recurrent seizures in rats: An experimental model of partial epilepsy. *Neurosc Biobehav Rev* 1990; 14: 511–517.
- Lucena ALM, Oliveira SL, Ataíde TR, Silva AX, Cabral Jr, CR, Oliveira MAR, Souza TMP, Mendonça CR, Lima CMF, Balwani MCLV. High-fat diet based on triheptanoin has no adverse metabolic effects in rats. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2010;112:166–172.
- Lutas A, Yellen G. The Ketogenic Diet: Metabolic Influences On Brain Excitability And Epilepsy. *Trends In Neurosciences.* 2013. 36(1):32-40.
- Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks In The History Of Epilepsy: Epilepsy In Antiquity. *Epilepsy & Behavior* 2010; 17:103-108.
- Mainardi P e Albano C. Is the antiepileptic effect of the ketogenic diet due to ketones? *Med Hypotheses.* 2008; 70(3): 536 -539.
- Marina AM, Che Man YB, Nazimah SAH, Amin I. Antioxidant Capacity And Phenolic Acids Of Virgin Coconut Oil. *International Journal Of Food Sciences And Nutrition.* 2009a. 60(2): 114-123.
- Marina, AM, Che Man YB, Nazimah SAH, Amin I. Chemical properties of virgin coconut oil. *J Am Oil Chem Soc* 2009b; 86: 301-307.
- Miranda MJ, Turner Z, Magrath G. Alternative Diets To The Classical Ketogenic Diet – Can We Be More Liberal? *Epilepsy Research* 2012; 100:278-285.

Muller-Schwarze AB, Tandon P, Liu Z, Yang Y, Holmes G, Stafstrom CE. Ketogenic Diet Reduces Spontaneous Seizures And Mossy Fiber Sprouting In The Kainic Acid Model. *Neuroreport* 1999; 10:1517-1522.

Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross A. The Ketogenic Diet For The Treatment Of Childhood Epilepsy: A Randomised Controlled Trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7(3): 500 - 506..

Nevim KG, Rajamohan T. Beneficial Effects Of Virgin Coconut Oil On Lipid Parameters And In Vitro Ldl Oxidation. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 830-835.

Nevim Kg, Rajamohan T. Virgin Coconut Oil Supplemented Diet Increases The Antioxidant Status In Rats. *Food Chemistry* 2006; 99: 260–266.

Nevim KG, Rajamohan T. Wet And Dry Extraction Of Coconut Oil: Impact On Lipid Metabolic And Antioxidant Status Is Cholesterol Coadministered Rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87:610-616.

Nonino-Borges CB, Bustamante VCT, Rabito EI, Inuzuca LM, Sakamoto AC, Marchini JS. The Ketogenic Diet On The Treatment Of Drug Resistant Epilepsies. *Rev. Nutr.* 2004; 17(4): 515 - 521.

Noronha ALA, Borges MA, Marques, LHN, Zanetta DMT, Fernandes PT, Boer H, Espíndola J, Miranda CT, Prilipko L, Bell GS, Sander JW, Li LM. Prevalence And Pattern Of Epilepsy Treatment In Different Socioeconomic Classes In Brazil. *Epilepsia.* 2007; 48(5): 880 - 885.

Noh HS, Kim YS, Lee HP, Chung KM, Kim DW, Kang SS, Cho GJ, Choi WS. The Protective Effect Of A Ketogenic Diet On Kainic Acid-Induced Hippocampal Cell Death In Themale ICR Mice. *Epilepsy Res* 2003; 53:119-128.

Oliveira MAR, Ataíde TR, Oliveira SL, Lucena ALM, Lira CEPR, Soares AA, Almeida CBS, Ximenes-Da-Silva A. Effects Of Short-Term And Long-Term Treatment With Medium- And Long-Chain Triglycerides Ketogenic Diet On Cortical Spreading Depression In Young Rats. *Neuroscience Letters* 2008; 434:66-70.

Petschow BW, Batema RP, Ford LL. Susceptibility Of Helicobacter Pylori To Bactericidal Properties Of Medium-Chain Monoglycerides And Free Fatty Acids. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(2):302-306.

Prior IA, Davidson F, Salmond CE, Czochanska Z. Cholesterol, Coconuts, And Diet On Polynesian Atolls: A Natural Experiment: The Pukapuka And Tokelau Island Studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34:1552 – 1561.

Ramos AMF. Eficácia Da Dieta Cetogênica No Tratamento Da Epilepsia Refratária Em Crianças E Em Adolescentes. *Rev. Neurociências* 2001; 9(3):127 – 131.

Reeves PG. Components Of The Ain-93 Diets As Improvements In The Ain-76a Diet. *J. Nutr.* 1997; 127: 838 – 841.

Rêgo ESM. 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.

Santos NF, Arida RM, Trindade Filho EM, Priel MR, Cavalheiro EA. Epileptogenesis in immature rats following recurrent status epilepticus. Brain Research Reviews. 2000; 32 (1): 269 – 276.

Scorza FA, Arida RM, Naffah-Mazzacoratti MG, Scerni DA, Calderazzo L, Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy: what have we learned? An. Acad. Bras. Ciênc. 2009; 81 (3): 345-365 Silva AV e Cavalheiro EA. Epilepsia: uma janela para o cérebro. *MultCiência: A Mente Humana*. 2004; vol. 3.

Silva AV e Cavalheiro EA. Epilepsia: uma janela para o cérebro. *MultCiência: A Mente Humana*. 2004; vol. 3.

Stafstrom, C. E. Animal Models Of The Ketogenic Diet: What Have We Learned, What Can We Learn? Epilepsy Research 1999; 37:241 - 259.

Su SW, Cilio MR, Sogawa Y, Silveira DC, Holmes GI, Stafstrom CE. Timing Of Ketogenic Diet Initiation In An Experimental Epilepsy Model. Brain Res Dev Brain Res 2000; 125:131–138.

Sullivan PG, Rippy NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Agarwal AK, Rho JM. The Ketogenic Diet Increases Mitochondrial Uncoupling Protein Levels And Activity. Ann. Neurol 2004; 55 (4): 576-580.

Tilelli CQ, Furtado MA, Galvis-Alonso OY, Arisi GM, Andrade-Valença L, Leite JP, Garcia-Cairasco N. O Estudo Das Epilepsias: Uma Ferramenta Para As Neurociências. J Epilepsy Clin Neurophysiol 2003; 9(3):173-180.

Vamecq J, Vallé L, Lesage F, Gressens P, Stables JP. Antiepileptic popular ketogenic diet emerging twists in na ancient story. Prog Neurobiol. 2005;75: 1–28.

Vining EPG. Clinical Efficacy Of The Ketogenic Diet. Epilepsy Res 1999; 37:181-190.

Waitzberg DL, Borges VC. Gorduras. In: WAITZBERG, D. L. Nutrição Oral, Enteral E Parenteral Na Prática Clínica. 3. Ed. São Paulo: Atheneu, 2000; 55-78.

Waldbaum S, Patel M. Mitochondria, oxidative stress, and temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 2010; 88: 23-45.

Wang LE, Johnson EA. Inhibition of *Listeria monocytogenes* by Fatty Acids and Monoglycerides. Applied and Environmental Microbiology. 1992; 58(2): 624-629.

Whelles JW. History Of The Ketogenic Diet. Epilepsia 2008; 49(8):3-5.

White HS. Animal Models Of Epileptogenesis. Neurology 2002;59(5):7-14.

Wirrell EC. Ketogenic Ratio, Calories And Fluids: Do They Matter? *Epilepsia*. 2008; 49 (8):17 - 19.

Who (World Health Organization). 2012. *Epilepsy. Fact Sheet 999*. WHO, Geneva.

World Health Organization (Who) / International League Against Epilepsy (Ileae) / International Bureau For Epilepsy (Ibe). *Atlas: Epilepsy Care In The World. Epilepsy Atlas* (Who). Geneva, 2005.

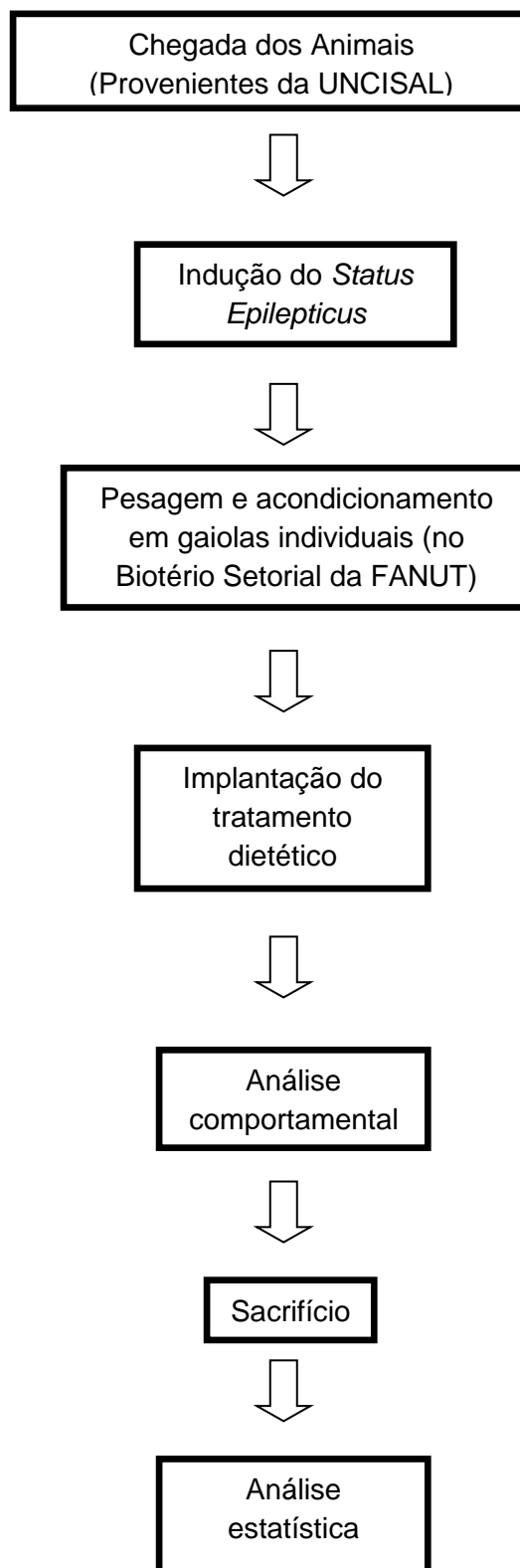
Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Lazarow A. Ketogenic Diet, Brain Glutamate Metabolism And Seizure Control. Prostaglandins, Leukotrienes And Essencial Fatty Acids. 2003; 70:277-285.

Ziegler DR, Ribeiro LC, Hagenn M, Siqueira LR, Araújo E, Torres ILS, Gottfried C, Netto CA, Gonçalves Ca. Ketogenic Diet Increases Glutathione Peroxidase Activity In Rat Hippocampus. *Neurochem Res*. 2003;28(12):1793–1797.

Zupec-Kania BA, Spellman E. Na Overview Of The Ketogenic Diet For Pediatric Epilepsy. *Nutrition In Clinical Parctice*. 2008. 23(6):589-596.

6 APÊNDICE

APÊNDICE 1- FLUXOGRAMA DO EXPERIMENTO



7 ANEXO

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
PARECER CONSUBSTANCIADO

Comitê de Ética em Pesquisa
CEP - UFAL

PROTOCOLO: 009892-2011-16

I. Identificação

1. **Título: Efeitos de dieta cetogênica à base de óleo de coco ou trienantina sobre o modelo de epilepsia do lobo temporal induzido por injeção intraperitoneal de pilocarpina, em ratos.**
2. Pesquisador(a) orientador(a): Coordenadora: Terezinha da Rocha Ataíde Pesquisadores colaboradores(as): Cyro Rêgo Cabral Junior, Susana Lima de Oliveira, Euclides Mauricio Trindade Filho, Tâmara Kelly de Castro Gomes. Estudantes: Icléa Tocha Lessa Gama, Isabelle Tenório Melo, Jaqueline Almeida Galvão e Wanessa dos Santos Pereira. Técnicos de Laboratório: Maria do Carmo Lins Vasconcelos Balwani e Elenita Marinho.
3. Instituição onde se realizará: UFAL- FANUT
4. 4. Data de apresentação ao CEP: 10-5-2011

II. Objetivos

As diferentes respostas fisiológicas produzidas pelos diversos ácidos graxos têm motivado a manipulação quanti e/ou qualitativa da ingestão na oxidação de ácidos graxos de cadeia longa, deficiência de piruvato carboxilase, câncer e epilepsia. No contexto do tratamento da epilepsia, observa-se um interesse crescente na utilização de dieta cetogênica, especialmente para o tratamento de pacientes resistentes à terapêutica medicamentosa. Como alternativa ao modelo clássico de dieta cetogênica, à base de triacilgliceróis de cadeia longa, tem sido proposta a utilização de triacilgliceróis de cadeia média, que são digeridos e absorvidos mais rapidamente que os primeiros, promovendo um aumento mais rápido da cetonemia. O óleo de coco, um produto de baixo custo e de alto potencial antioxidante, tem sido frequentemente utilizado como fonte de tais substâncias. Um triacilglicerol de cadeia média alternativo, a trienantina, de natureza sintética, formada por três moléculas de ácido enântico, tem sido recentemente utilizada no tratamento de distúrbios metabólicos, com resultados promissores. Algumas pesquisas demonstraram que a trienantina exerce uma ação eficaz na redução da excitabilidade cerebral e que, tanto seu consumo subcrônico como crônico, não produziram efeitos tóxicos, em ratos. A presente proposta de pesquisa tem como objetivo investigar os efeitos da dieta cetogênica à base de óleo de coco ou de trienantina sobre crises convulsivas de ratos submetidos ao modelo de epilepsia do lobo temporal, induzido por injeção intraperitoneal de pilocarpina. Para tanto, ratos machos Wistar, desmamados aos trinta dias de idade, serão submetidos às dietas experimentais: controle (AIN-93G; 7% de lipídeos; n=15), CetoTAGsoja (dieta cetogênica à base de óleo de soja; 69,79% de lipídeos; n=15) e CetoTAGcoco (dieta cetogênica à base de óleo de coco; 69,79% de lipídeos; n=15) e cetoTAGC (dieta cetogênica à base de trienantina; 69,79% de lipídeos; n=15). Os animais receberão injeção intraperitoneal de pilocarpina (340 mg/Kg) vinte dias após o início do tratamento dietético para a indução de Status epilepticus e seguirão com as dietas experimentais por mais 30 dias, após a indução de SE. A latência, a duração e a severidade do SE e o comportamento animal durante o período pós-indução do SE, especificamente frequência e duração das crises convulsivas recorrentes espontâneas, serão monitorados, através de uma filmadora, para a observação e o registro do efeito das dietas experimentais sobre tais fenômenos. Ao final do período experimental, os animais serão anestesiados e será coletada amostra de sangue para determinações bioquímicas, séricas, para análise das repercussões metabólicas das dietas experimentais. Serão coletadas amostras de tecido plasmático, cerebral e hepático para determinação do perfil de ácidos graxos, por cromatografia gasosa e de tecido hepático para análise histológica à microscopia ótica pelo método hematoxilina-eosina. Os dados obtidos serão submetidos à análise de variância, seguida do teste

de Tukey, adotando-se 5% de probabilidade de erro experimental.

III. Comentários do Relator.

O Projeto apresenta Introdução, Justificativa, Objetivos, Metodologia, critérios de inclusão e exclusão, cronograma, referências, formulário para pesquisa com animais e está de acordo com as normas .

Sugerimos ao Colegiado do Transparente, pelo menos e a coisa é de Ética em Pesquisa que considere, salvo melhor entendimento, o Projeto em pauta como aprovado.

IV. Data da Reunião: