

Nota Técnica 71331

Data de conclusão: 05/04/2022 15:20:52

Paciente

Idade: 27 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Rio Pardo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santa Cruz do Sul

Tecnologia 71331-A

CID: G40 - Epilepsia

Diagnóstico: Epilepsia, Outros transtornos globais do desenvolvimento, Distonia e Distúrbio não especificado do metabolismo de carboidratos

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudos médicos e exame de sequenciamento do exoma

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: triglicerídeos de cadeia média

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: triglicerídeos de cadeia média

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para tratamento de epilepsia estão disponíveis os medicamentos ácido valproico/valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, etossuximida, fenitóina, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, topiramato e vigabatrina (2).

Custo da Tecnologia

Tecnologia: triglicerídeos de cadeia média

Custo da tecnologia: 71,97

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: triglicerídeos de cadeia média

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Os triglicerídeos dietéticos (a principal forma de gordura dietética no corpo) são hidrolisados nos intestinos por lipases que preferencialmente hidrolisam a cadeia em vez dos ésteres de cadeia longa. Os triglicerídeos de cadeia média (TCM) são hidrolisados em ácidos graxos de cadeia média (ácidos graxos com 6 a 12 carbonos), que são então absorvidos diretamente através da parede intestinal e transferidos para o fígado, onde são rapidamente degradados no metabolismo de primeira passagem. O fígado metaboliza esses ácidos graxos de cadeia média por meio da β -oxidação, que é principalmente direcionada para a geração de três cetonas principais (β -hidroxiacetato, acetoacetato e acetona - chamados coletivamente de 'corpos cetônicos'). Acredita-se que o cérebro depende principalmente da glicose como fonte de energia e, secundariamente, de corpos cetônicos derivados do fígado. No entanto, os ácidos graxos de cadeia média são capazes de cruzar a barreira hematoencefálica e atingir concentrações cerebrais, fornecendo assim uma fonte de energia alternativa para astrócitos (8).

Para ser instituída uma dieta cetogênica há necessidade de modificar a ingestão de alimentos do paciente - com restrição importante da ingestão de carboidratos e aumento da ingestão de gorduras e proteínas. Em 2009, um consenso de especialistas publicou um documento com orientações para o manejo de crianças em dieta cetogênica, enfocando tópicos de seleção de pacientes, aconselhamento e avaliação pré-dieta, escolha e atributos da dieta, implementação, suplementação, acompanhamento, eventos colaterais e descontinuação da dieta (9). Este documento foi atualizado em 2018 e nele há orientações de como fazer uma dieta cetogênica (10). Há ainda referência a dois sites na internet com orientações de como fazer a dieta: a Charlie Foundation (<https://charlifoundation.org/>) e uma calculadora (<https://www.ketodietcalculator.org/ketoweb/KetoStart>). O uso de TCM é uma das opções para atingir a cetose, sendo um dos quatro tipos clássicos de dieta cetogênica descritas na literatura (10).

Um ensaio clínico randomizado comparou duas modalidades de dieta cetogênica: a versão clássica e a de TCM, avaliando eficácia e tolerabilidade após 3, 6 e 12 meses (11). Foram randomizadas para uma das duas dietas 145 crianças com epilepsia intratável e avaliada a

frequência das crises. Das 61 crianças que iniciaram uma dieta clássica e 64 que iniciaram uma dieta com TCM, 94 dados estavam disponíveis para análise: 45 clássica e 49 TCM. Após 3, 6 e 12 meses, não houve diferenças estatisticamente significativas na porcentagem média de crises entre os dois grupos (3 meses: clássica 66,5%, MCT 68,9%; 6 meses: clássica 48,5%, MCT 67,6%; 12 meses: clássico 40,8%, MCT 53,2%; todos $P > 0,05$). Não houve diferenças significativas entre os grupos em números atingindo mais de 50% ou 90% de redução das convulsões. Os níveis séricos de acetoacetato e beta-hidroxibutirato aos 3 e 6 meses foram significativamente maiores em crianças com dieta clássica ($P < 0,01$); este foi o caso aos 12 meses para o acetoacetato. Não houve diferenças significativas na tolerabilidade, exceto relatos aumentados no grupo clássico de falta de energia após 3 meses e vômito após 12 meses. Outros estudos observacionais demonstraram resultados semelhantes, ou seja, equivalência entre as modalidades clássicas de dieta cetogênica e a dieta com uso de TCM (12-14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: diminuição da frequência de crises convulsivas, em proporção semelhante àquela alcançada por pacientes utilizando dieta cetogênica não acrescida de TCM.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: triglicerídeos de cadeia média

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências científicas de boa qualidade de que a dieta cetogênica é a terapia de escolha para a doença apresentada pela parte autora. Contudo, o uso do suplemento pleiteado (TCM) não demonstrou benefício adicional à dieta cetogênica clássica, não apresentando desfechos clínicos no único ensaio clínico com grupo comparador em que ele foi estudado.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) SOLUTE CARRIER FAMILY 2 (FACILITATED GLUCOSE TRANSPORTER), MEMBER 1; SLC2A1. Disponível em <https://omim.org/entry/138140>
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-no-17-pcdt-epilepsia.pdf>
3. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Canabidiol 200 mg/mL para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a](#)

[medicamentos antiepilépticos: relatório parcial. \[Internet\]. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210222_ReSoc24_6_CBD_epilepsia.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210222_ReSoc24_6_CBD_epilepsia.pdf)

4. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000; 105:E46.
5. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD001903.
6. Payne NE, Cross JH, Sander JW, Sisodiya SM. The ketogenic and related diets in adolescents and adults--a review. *Epilepsia* 2011; 52:1941.
7. Schwantje M, Verhagen LM, van Hasselt PM, Fuchs SA. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome and the ketogenic diet. *J Inherit Metab Dis.* 2020 Mar;43(2):216-222.
8. Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, Heales SJR, Walker MC, Williams RSB. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol.* 2018 Jan;17(1):84-93.
9. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia* 2009;50:304–317.
10. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Cross JH, Dahlin MG, Donner EJ, Guzel O, Jehle RS, Klepper J, Kang HC, Lambrechts DA, Liu YMC, Nathan JK, Nordli DR Jr, Pfeifer HH, Rho JM, Scheffer IE, Sharma S, Stafstrom CE, Thiele EA, Turner Z, Vaccarezza MM, van der Louw EJTM, Veggiotti P, Wheless JW, Wirrell EC; Charlie Foundation; Matthew's Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open.* 2018 May 21;3(2):175-192.
11. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2009 May;50(5):1109-17.
12. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: Short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:145-51.
13. Lowe H, Keller AE, Tanzini E, Aimola S, Liu YMC, Zak M, Chan V, Kobayashi J, Donner EJ. Ketonuria and Seizure Control in the Medium Chain Triglyceride and Classic Ketogenic Diets. *Can J Neurol Sci.* 2021 Jun 2:1-4.
14. Liu YM, Wang HS. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomed J.* 2013 Jan-Feb;36(1):9-15.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de deficiência do transportador cerebral de glicose (GLUT1). Este diagnóstico foi firmado aos 22 anos de idade, por meio de exame do sequenciamento do exoma (heterozigose no gene SLC2A1 - Solute Carrier, Family 2). Em razão desta doença, apresenta quadro neurológico caracterizado por epilepsia, retardo mental e ataxia. Por isso, o autor utilizou inúmeros fármacos antiepilépticos, sem eficácia, sendo refratário aos medicamentos para o controle de epilepsia. Iniciou o tratamento com dieta cetogênica, em janeiro de 2021, e evoluiu com redução considerável no número de crises convulsivas, que chegou a ser mais de 100 crises/dia antes da dieta e passou a ser, em média, 2 crises/dia, após a dieta; e também apresentou melhora cognitiva e motora, com maior atenção, interação e aptidão para as atividades de vida diária e de lazer, como andar de bicicleta, caminhar sem apoio, realizar atividades escolares, realizar atividades de motricidade fina, dentre outros. Tal melhora contribuiu positivamente na qualidade de vida do paciente. Em sua última avaliação, em novembro de 2021, o paciente mantinha deambulação independente, mas com marcha atáxica e necessidade de supervisão. Por conta das limitações, necessita de auxílio para realizar atividades comuns, como vestir-se, alimentar-se, cuidar da própria higiene e sair de casa. Estava em uso regular de dieta cetogênica, incluindo fórmula KetoCal® e módulo de TCM, polivitamínico, laxativo oral, oxcarbazepina, citalopram e sinvastatina. Está em acompanhamento na APAE. Ainda é relatado que o paciente teve muita dificuldade em atingir a cetose franca (corpos cetônicos no sangue entre 2-5 mmol/l). Para atingir a cetonemia franca foi necessário incluir a fórmula Ketocal® e também os triglicerídeos de cadeia média (TCM). O controle de crises convulsivas através da cetonemia franca, só foi possível após a inclusão de ambos. Esta nota técnica será acerca do pleito do suplemento alimentar triglicerídeos de cadeia média (TCM).

A síndrome de deficiência de GLUT1 ou GLUT1-DS ou síndrome de deficiência do transportador de glicose tipo 1 é uma doença metabólica genética associada a uma deficiência de GLUT1, uma proteína que transporta a glicose através da barreira hematoencefálica. Esta síndrome tem uma incidência estimada de nascimento de 1 em 90.000. Esta síndrome é causada por alterações no gene SLC2A1 e se expressa por meio de de um amplo espectro fenotípico que na sua forma clássica se caracteriza por crises epiléticas de início na infância, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia adquirida e distúrbios de movimento com características complexas. Além deste fenótipo, pode haver distonia, epilepsia com ausência da infância, epilepsia mioclônica-atônica e distúrbios paroxísticos não-epiléticos, tais como ataxia intermitente, discinergia paroxística e hemiplegia alternante. Os sintomas podem flutuar e serem influenciados por fatores ambientais tais como jejum, febre e intercorrências infecciosas (1).

Uma vez que a síndrome apresentada pelo paciente pode cursar com epilepsia refratária (para o qual o tratamento está sendo pleiteado), cabe aqui uma breve discussão também sobre epilepsia. A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas (2). A crise epilética, por sua vez, consiste na ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. As crises

epilépticas podem ser classificadas em focais e em generalizadas. Enquanto que as crises epilépticas focais começam em área localizada do cérebro, gerando manifestações clínicas congruentes com o local acometido, as crises generalizadas originam-se de um ponto da rede neural capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais, gerando importantes manifestações motoras (como em convulsões tônico-clônicas) ou não motoras (por exemplo, crises de ausência) com perda de consciência.

O objetivo do tratamento de pacientes com epilepsia é reduzir o número de crises epilépticas, evitar os efeitos colaterais do tratamento e manter ou restaurar a qualidade de vida do paciente (2,3). Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda-se carbamazepina, fenitoína e ácido valproico como primeira linha de tratamento (2). Aproximadamente metade dos pacientes não terão suas crises epilépticas controladas pelo primeiro fármaco utilizado (2,3). Se constatada ineficácia após período de avaliação de resposta ao tratamento de, pelo menos, três meses em dose máxima tolerada, sugere-se substituição gradual por outro medicamento de primeira linha. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepilépticos. Destaca-se também a existência de tratamentos não-farmacológicos reservados a casos refratários a tratamentos farmacológicos, como a cirurgia da epilepsia e a estimulação do nervo vago.

A dieta cetogênica é um tratamento eficaz para pacientes com epilepsia, independentemente da idade ou tipo de convulsão. Diversas revisões sistemáticas já avaliaram esta conduta, com resultados concordantes em demonstrar que a dieta cetogênica pode levar à diminuição importante das crises convulsivas, em especial em pacientes refratários ao tratamento medicamentoso (4,5). A dieta cetogênica é caracterizada pela baixa ingestão de carboidratos e alta ingestão de gorduras. O mecanismo de ação é dado pela produção de corpos cetônicos que substituem a glicose como fonte de energia. A cetose crônica, juntamente com baixos níveis de glicose induzem um efeito anticonvulsivante direto e indireto ao estimular também a produção de neurotransmissores inibidores (6).

Especificamente no tratamento de pacientes com GLUT1-DS o tratamento com dieta cetogênica fornece cetonas como fonte alternativa de energia para o cérebro, sendo tratamento de escolha (7). Com esse tratamento espera-se que a epilepsia melhore em cerca de 80%, os distúrbios do movimento melhorarem também em cerca de 80%, e a cognição melhore em cerca de 60% dos pacientes (7). Existem 04 modalidades principais de dieta cetogênica e dentro da modalidade clássica existem diferentes proporções, sendo que em indivíduos pediátricos com deficiência de GLUT1 a dieta preconizada é a clássica 4:1; em indivíduos adultos, a dieta pode ser flexibilizada para outras proporções ou modalidades. A adesão à dieta cetogênica exige preparo cuidadoso, com orientação adequada dos cuidadores.

Tecnologia 71331-B

CID: G40 - Epilepsia

Diagnóstico: Epilepsia, Outros transtornos globais do desenvolvimento, Distonia e Distúrbio não especificado do metabolismo de carboidratos

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudos médicos e exame de sequenciamento do exoma.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: suplemento alimentar para dieta cetogênica

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: suplemento alimentar para dieta cetogênica

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para tratamento de epilepsia estão disponíveis os medicamentos ácido valproico/valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, etossuximida, fenitóina, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, topiramato e vigabatrina (2).

Custo da Tecnologia

Tecnologia: suplemento alimentar para dieta cetogênica

Custo da tecnologia: 294,20

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: suplemento alimentar para dieta cetogênica

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A tecnologia pleiteada no processo é um suplemento alimentar (nome comercial (KetoCal®) que, após diluição, fornece 4 gramas de gordura para cada 1 grama de carboidrato. O objetivo do uso desse suplemento é a implementação da dieta cetogênica, desde que a quantidade de carboidratos ingerida em outros alimentos seja controlada.

Para ser instituída uma dieta cetogênica há necessidade de modificar a ingestão de alimentos do paciente - com restrição importante da ingestão de carboidratos e aumento da ingestão de gorduras e proteínas. Em 2009, um consenso de especialistas publicou um documento com orientações para o manejo de crianças em dieta cetogênica, enfocando tópicos de seleção de pacientes, aconselhamento e avaliação pré-dieta, escolha e atributos da dieta, implementação, suplementação, acompanhamento, eventos colaterais e descontinuação da dieta (8). Este documento foi atualizado em 2018 e nele há orientações de como fazer uma dieta cetogênica (9). Há ainda referência a dois sites na internet com orientações de como fazer a dieta: a Charlie Foundation (<https://charlifoundation.org/>) e uma calculadora (<https://www.ketodietcalculator.org/ketoweb/KetoStart>). Em nenhum desses locais é citado o suplemento alimentar Ketocal®.

Em busca na base de dados Pubmed/Medline com o termo “Ketocal” e o filtro para estudos em humanos localizamos 12 estudos. Destes, um era uma revisão sistemática sobre o uso de dieta cetogênica em pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso que concluiu

que a dieta cetogênica é opção válida, porém mais pesquisas são necessárias, especialmente para adultos com epilepsia resistente a medicamentos (10). Dos demais estudos, apenas um deles é caracterizado como ensaio clínico randomizado (11). Trata-se de um estudo que objetivou avaliar se o uso de uma fórmula cetogênica durante o primeiro mês da dieta de Atkins modificada (MAD) em adultos com epilepsia resistente a medicamentos melhora a redução das crises e a adesão em comparação com MAD sozinho. Foram incluídos 80 pacientes com idade ≥ 18 anos, com epilepsia resistente a medicamentos e ≥ 4 convulsões por mês. Todos os participantes foram treinados para seguir uma dieta com limite de 20 g/dia de carboidratos líquidos. Os pacientes foram randomizados para receber 237 mL de KetoCal® por dia, associada a dieta durante o primeiro mês (braço de tratamento) ou segundo mês (braço de controle/cruzado). Em 1 mês, 84% dos pacientes alcançaram cetose (mediana de 4-4,5 dias). Em 1 mês, o braço de tratamento tinha uma proporção cetogênica significativamente maior e mais pacientes com uma proporção cetogênica $\geq 1:1$ em comparação com o braço de controle. Não houve diferença na frequência mediana das convulsões, proporção de respondedores ($\geq 50\%$ de redução das convulsões) ou redução mediana das convulsões desde o início entre os grupos. No entanto, os pacientes tratados com KetoCal® durante o primeiro mês eram significativamente mais propensos a continuar o tratamento com dieta por 6 meses ou mais.

Na faixa etária pediátrica, dois estudos foram localizados (12,13). Um deles foi um ensaio clínico aberto e em que foi administrada uma dieta cetogênica usando a fórmula KetoCal® (12). Vinte e sete bebês e crianças com idades entre 12 meses e 5 anos foram inscritos que tinham convulsões refratárias e eram relutantes em comer alimentos caseiros. De 27 crianças, 5 perderam o acompanhamento e 22 permaneceram no final do estudo. Após 4 meses, a frequência mediana de convulsões por semana foi reduzida em mais 50% em 68,2% dos pacientes. Durante o curso do estudo, 6/22 (27%) crianças que continuaram a receber a dieta desenvolveram constipação, uma criança desenvolveu refluxo gastroesofágico e uma criança desenvolveu hipercolesterolemia. Nenhuma dessas crianças interrompeu a dieta por causa das complicações. Treze crianças e seus pais (59%) relataram que a dieta era palatável e tolerável o suficiente.

O segundo estudo avaliou o uso do KetoCal® no primeiro mês de dieta associada à dieta Atkins modificada (13). Em 1 mês, 24 (80%) crianças tiveram redução de convulsão $> 50\%$, das quais 11 (37%) tiveram redução de convulsão $> 90\%$. Não houve perda significativa de eficácia durante o segundo mês após a descontinuação de KetoCal®. O uso deste suplemento cetogênico aumentou a ingestão diária de gordura e, portanto, a proporção cetogênica (1,8: 1 versus 1,0: 1 na dieta de Atkins modificada sozinha, $P=0,0002$), mas não alterou a cetose urinária ou sérica.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da proporção de pacientes que atingem cetose, porém sem efeito sobre número de crises convulsivas ou proporção de pacientes que diminuíram em mais de 50% o número de convulsões. Esses benefícios parecem ser mais importantes com o uso do suplemento no primeiro mês de dieta cetogênica.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: suplemento alimentar para dieta cetogênica

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências científicas de boa qualidade de que a dieta cetogênica é a terapia de escolha para a doença apresentada pela parte autora. Por sua vez, o uso do suplemento pleiteado (KetoCal®) não demonstrou benefício em desfechos clínicos no único ensaio clínico com grupo comparador em que ele foi estudado. Além disso, os benefícios do seu uso em desfechos substitutos (taxa de cetose) parecem ser mais importantes no primeiro mês de implementação da dieta, podendo ser avaliada a suspensão do uso nos meses subsequentes.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) SOLUTE CARRIER FAMILY 2 (FACILITATED GLUCOSE TRANSPORTER), MEMBER 1; SLC2A1. Disponível em <https://omim.org/entry/138140>
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-no-17-pcdt-epilepsia.pdf>
3. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Canabidiol 200 mg/mL para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos: relatório parcial. [Internet]. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210222_ReSoc24_6_CBD_epilepsia.pdf
4. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. Pediatrics 2000; 105:E46.
5. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2:CD001903.
6. Payne NE, Cross JH, Sander JW, Sisodiya SM. The ketogenic and related diets in adolescents and adults--a review. Epilepsia 2011; 52:1941.
7. Schwantje M, Verhagen LM, van Hasselt PM, Fuchs SA. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome and the ketogenic diet. J Inherit Metab Dis. 2020 Mar;43(2):216-222.
8. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group. Epilepsia 2009;50:304–317.
9. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Cross JH, Dahlin MG, Donner EJ, Guzel O, Jehle RS, Klepper J, Kang HC, Lambrechts DA, Liu YMC, Nathan JK, Nordli DR Jr, Pfeifer HH, Rho JM, Scheffer IE, Sharma S, Stafstrom CE, Thiele EA, Turner Z, Vaccarezza MM, van der Louw EJTM, Veggiotti P, Wheless JW, Wirrell EC; Charlie

Foundation; Matthew's Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018 May 21;3(2):175-192.

10. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jun 24;6(6):CD001903.
11. McDonald TJW, Henry-Barron BJ, Felton EA, Gutierrez EG, Barnett J, Fisher R, Lwin M, Jan A, Vizthum D, Kossoff EH, Cervenka MC. Improving compliance in adults with epilepsy on a modified Atkins diet: A randomized trial. *Seizure*. 2018 Aug;60:132-138.
12. Ashrafi MR, Hosseini SA, Zamani GR, Mohammadi M, Tavassoli A, Badv RS, Heidari M, Karimi P, Malamiri RA. The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder. *Acta Neurol Belg*. 2017 Mar;117(1):175-182.
13. Kossoff EH, Dorward JL, Turner Z, Pyzik PL. Prospective study of the modified atkins diet in combination with a ketogenic liquid supplement during the initial month. *J Child Neurol*. 2011 Feb;26(2):147-51.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de deficiência do transportador cerebral de glicose (GLUT1). Este diagnóstico foi firmado aos 22 anos de idade, por meio de exame do sequenciamento do exoma (heterozigose no gene SLC2A1 - Solute Carrier, Family 2). Em razão desta doença, apresenta quadro neurológico caracterizado por epilepsia, retardo mental e ataxia. Por isso, o autor utilizou inúmeros fármacos antiepilépticos, sem eficiência, sendo refratário aos medicamentos para o controle de epilepsia. Iniciou o tratamento com dieta cetogênica, em janeiro de 2021, e evoluiu com redução considerável no número de crises convulsivas, que chegou a ser mais de 100 crises/dia antes da dieta e passou a ser, em média, 2 crises/dia, após a dieta; e também apresentou melhora cognitiva e motora, com maior atenção, interação e aptidão para as atividades de vida diária e de lazer, como andar de bicicleta, caminhar sem apoio, realizar atividades escolares, realizar atividades de motricidade fina, dentre outros. Tal melhora contribuiu positivamente na qualidade de vida do paciente. Em sua última avaliação, em novembro de 2021, o paciente mantinha deambulação independente, mas com marcha atáxica e necessidade de supervisão. Por conta das limitações, necessita de auxílio para realizar atividades comuns, como vestir-se, alimentar-se, cuidar da própria higiene e sair de casa. Estava em uso regular de dieta cetogênica, incluindo fórmula KetoCal® e módulo de TCM, polivitamínico, laxativo oral, oxcarbazepina, citalopram e sinvastatina. Está em acompanhamento na APAE. Ainda é relatado que o paciente teve muita dificuldade em atingir a cetose franca (corpos cetônicos no sangue entre 2-5 mmol/l). Para atingir a cetonemia franca foi necessário incluir a fórmula Ketocal® e também os triglicerídeos de cadeia média (TCM). O

controle de crises convulsivas através da cetonemia franca, só foi possível após a inclusão de ambos. Esta nota técnica será acerca do pleito do suplemento alimentar KetoCal®.

A síndrome de deficiência de GLUT1 ou GLUT1-DS ou síndrome de deficiência do transportador de glicose tipo 1 é uma doença metabólica genética associada a uma deficiência de GLUT1, uma proteína que transporta a glicose através da barreira hematoencefálica. Esta síndrome tem uma incidência estimada de nascimento de 1 em 90.000. Esta síndrome é causada por alterações no gene SLC2A1 e se expressa por meio de um amplo espectro fenotípico que na sua forma clássica se caracteriza por crises epiléticas de início na infância, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia adquirida e distúrbios de movimento com características complexas. Além deste fenótipo, pode haver distonia, epilepsia com ausência da infância, epilepsia mioclôno-atônica e distúrbios paroxísticos não-epiléticos, tais como ataxia intermitente, discinergia paroxística e hemiplegia alternante. Os sintomas podem flutuar e serem influenciados por fatores ambientais tais como jejum, febre e intercorrências infecciosas (1).

Uma vez que a síndrome apresentada pelo paciente pode cursar com epilepsia refratária (para o qual o tratamento está sendo pleiteado), cabe aqui uma breve discussão também sobre epilepsia. A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas (2). A crise epilética, por sua vez, consiste na ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. As crises epiléticas podem ser classificadas em focais e em generalizadas. Enquanto que as crises epiléticas focais começam em área localizada do cérebro, gerando manifestações clínicas congruentes com o local acometido, as crises generalizadas originam-se de um ponto da rede neural capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais, gerando importantes manifestações motoras (como em convulsões tônico-clônicas) ou não motoras (por exemplo, crises de ausência) com perda de consciência.

O objetivo do tratamento de pacientes com epilepsia é reduzir o número de crises epiléticas, evitar os efeitos colaterais do tratamento e manter ou restaurar a qualidade de vida do paciente (2,3). Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda-se carbamazepina, fenitoína e ácido valproico como primeira linha de tratamento (2). Aproximadamente metade dos pacientes não terão suas crises epiléticas controladas pelo primeiro fármaco utilizado (2,3). Se constatada ineficácia após período de avaliação de resposta ao tratamento de, pelo menos, três meses em dose máxima tolerada, sugere-se substituição gradual por outro medicamento de primeira linha. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepiléticos. Destaca-se também a existência de tratamentos não-farmacológicos reservados a casos refratários a tratamentos farmacológicos, como a cirurgia da epilepsia e a estimulação do nervo vago.

A dieta cetogênica é um tratamento eficaz para pacientes com epilepsia, independentemente da idade ou tipo de convulsão. Diversas revisões sistemáticas já avaliaram esta conduta, com resultados concordantes em demonstrar que a dieta cetogênica pode levar à diminuição importante das crises convulsivas, em especial em pacientes refratários ao tratamento medicamentoso (4,5). A dieta cetogênica é caracterizada pela baixa ingestão de carboidratos e alta ingestão de gorduras. O mecanismo de ação é dado pela produção de corpos cetônicos que substituem a glicose como fonte de energia. A cetose crônica, juntamente com baixos níveis de glicose induzem um efeito anticonvulsivante direto e indireto ao estimular também a produção de neurotransmissores inibidores (6).

Especificamente no tratamento de pacientes com GLUT1-DS o tratamento com dieta cetogênica fornece cetonas como fonte alternativa de energia para o cérebro, sendo tratamento de escolha (7). Com esse tratamento espera-se que a epilepsia melhore em cerca de 80%, os

distúrbios do movimento melhorarem também em cerca de 80%, e a cognição melhore em cerca de 60% dos pacientes (7). Existem 04 modalidades principais de dieta cetogênica e dentro da modalidade clássica existem diferentes proporções, sendo que em indivíduos pediátricos com deficiência de GLUT1 a dieta preconizada é a clássica 4:1; em indivíduos adultos, a dieta pode ser flexibilizada para outras proporções ou modalidades. A adesão à dieta cetogênica exige preparo cuidadoso, com orientação adequada dos cuidadores.