

Dieta cetogênica: como o uso de uma dieta pode interferir em mecanismos neuropatológicos

Ketogenic diet: how to use a diet can interfere with mechanisms neuropathological

Érica Pereira¹, Marion Alves¹, Thaiana Sacramento¹, Vera Lúcia Rocha²

¹Mestrandas em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – ICS-UFBA; ²Doutoranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – ICS-UFBA

Resumo

A dieta cetogênica tem sido usada de forma ampla e com sucesso para o tratamento de crianças com epilepsia de difícil controle desde a década de 1920. Mas foi somente há uma década que a dieta cetogênica deixou de ser vista como um tratamento alternativo ou de última escolha para estes pacientes e seu uso tem sido considerado em todo o mundo. O objetivo deste trabalho foi revisar o conhecimento disponível acerca da dieta cetogênica: mecanismo de ação, eficácia, tolerabilidade, efeitos adversos. Muitas crianças não respondem satisfatoriamente à terapia farmacológica convencional, mas sim à dieta cetogênica, uma dieta rica em gordura e pobre em carboidrato. A dieta cetogênica leva a um aumento do nível dos corpos cetônicos no sangue e recentes estudos mostram que os corpos cetônicos e seus componentes tem efeito neuroprotetor para doenças neurológicas agudas e crônicas. Então, a dieta cetogênica pode ser útil no tratamento de uma variedade de distúrbios neurológicos. A introdução da dieta cetogênica requer uma abordagem multidisciplinar. É usada no tratamento clínico da epilepsia, por provocar uma diminuição da excitabilidade neuronal. Recentes estudos sugerem que a dieta cetogênica possui ação anticonvulsivante e antiepileptogênica. E, além de uma diminuição do número de crises, efeitos cognitivos positivos também têm sido descritos. Os mecanismos de ação não são completamente compreendidos, mas ambos os efeitos, anticonvulsivante e antiepileptogênico, são propostos. Aproximadamente 20 a 30% dos pacientes epiléticos não respondem adequadamente ao tratamento medicamentoso. Nesta população, o tratamento com a dieta cetogênica tem sido considerado como um importante recurso terapêutico, eficaz e seguro. Muitos estudos observacionais e de revisão atestam os efeitos benéficos da dieta cetogênica.

Palavras-chave: Dieta Cetogênica – Epilepsia Intratável – Epilepsia de Difícil Controle – Epilepsia Refratária.

Abstract

Since the 1920s, the ketogenic diet has been widely and successfully used to treat children who have drug-resistant epilepsy. However, it was only a decade ago that the ketogenic diet was not seen anymore as an "alternative" treatment of last resort. It has indeed become more frequently used throughout the world. The aim of this study was to review the available knowledge about ketogenic diet: action mechanism, efficacy, tolerance, adverse side effects. Many children with epilepsy do not respond satisfactorily well to the conventional pharmacological therapy, but to the ketogenic diet, a high-fat and low-carbohydrate diet. The ketogenic diet leads to an increase of blood ketonic bodies' level and recent reports show that blood ketonic bodies and their components (d-beta-hydroxybutyrate, acetoacetate and acetone) have neuroprotective effect for acute and chronic neurological disorders. Thus, the ketogenic diet may ultimately be useful in the treatment of a variety of neurological disorders. The introduction of a ketogenic diet requires a multidisciplinary approach. It is used in the epilepsy's clinical treatment, in order to decrease cerebral excitability. Recent studies suggest that the ketogenic diet may be both anticonvulsant and antiepileptogenic. Besides the reduction in the number of crisis, positive cognitive effects have been described. The mechanisms of action are not fully understood, but both antiseizure and antiepileptogenic effects were proposed. Approximately 20%-30% of epileptic patients do not respond adequately to the drug treatment. In this population, a dietary treatment has been considered as an important, effective and safe therapeutic resource. Many observational and review studies validate the ketogenic diet's benefits.

Keywords: Ketogenic Diet – Intractable Epilepsy – Drug-Resistant Epilepsy – Refractory Epilepsy.

INTRODUÇÃO

A Dieta Cetogênica (DC) é uma dieta terapêutica cuja composição é rica em lipídeos, moderada em proteínas e pobre em carboidratos. Há uma substituição dos carboidratos por lipídeos que provém uma fonte energética alternativa para o cérebro, as cetonas, e diminui-se levemente a quantidade de proteínas (HARTMAN; VINING, 2007).

Constitui um tipo de tratamento alternativo para epilepsia de difícil controle além de patologias relacionadas com a deficiência das enzimas GLUT-1, piruvato desidrogenase e defeitos da glicólise cerebral. Em algumas situações podem acarretar a piora cíclica, entre elas deficiência de piruvato-carboxilase, carnitina, doença mitocondrial ou defeitos na oxidação de ácidos graxos (HARTMAN; VINING, 2007; NAKAHARADA, 2008). A DC é proposta para determinados pacientes quando todos os outros procedimentos, como a utilização de diversos medicamentos, isolados ou em diversas combinações e dosagens, são ineficazes (TOMÉ; AMORIM; MENDONÇA, 2003)

Recebido em 30 de dezembro de 2009; revisado em 27 de maio de 2010.

Correspondência / Correspondence: Universidade Federal da Bahia. Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela. 40.110-100 Salvador Bahia Brasil.

Apesar de ter sua eficácia comprovada, os mecanismos de ação ainda não foram bem elucidados (RIBEIRO et al., 2004). Faz-se necessário um enfoque diferenciado a respeito das terapias anticonvulsivantes uma vez que não foram observados avanços significativos na eficácia dos agentes anti-epilépticos mais antigos. Além disso, a dietoterapia foi introduzida na terapêutica da epilepsia de maneira diferente do que a maioria dos medicamentos, sendo estes selecionados por meio de investigação através de modelos animais. Recentemente tem-se demonstrado que o uso destes testes pode limitar a identificação de drogas que tenham novos mecanismos de ação anti-convulsivante (HARTMAN; VINING, 2007).

Apesar de a indústria farmacêutica ser uma das mais ricas do mundo, com um número crescente de pesquisas envolvendo novas drogas com ação no sistema nervoso central, a dieta cetogênica tem despertado o interesse científico e o seu uso tem se ampliado a partir da epilepsia intratável para outras doenças neurológicas. É notável a quantidade de artigos científicos publicados em periódicos abordando os mais diversos aspectos do uso da dieta cetogênica, desde suas indicações, métodos de utilização, principais efeitos adversos, custos envolvidos.

Este artigo tem como objetivo realizar uma atualização sobre uma importante estratégia terapêutica utilizada desde os tempos bíblicos, que esteve em desuso durante décadas devido à supremacia da indústria farmacêutica.

REVISÃO DE LITERATURA

Histórico

Relatos da dieta acidogênica remontam a época de Hipócrates e do Novo Testamento. Foi usada a primeira vez nos Estados Unidos, no começo do último século quando um curandeiro Benarr Macfadden e o médico homeopático Dr. Coklin recomendaram o uso do jejum a um menino com crises (HARTMAN; VINING, 2007). Como modalidade de tratamento ela existe desde a década de 20, quando Wilder em 1921, propôs uma dieta que simulasse as alterações bioquímicas associadas aos períodos de jejum, conhecida como dieta cetogênica. Nas décadas de 40 e 50, com o advento das novas drogas anti-epilépticas mais eficientes e com maior tolerabilidade, além da possibilidade de tratamento cirúrgico em alguns casos, a DC caiu em desuso. Na década de 70 e mais recentemente nos anos 90, ressurgiu o interesse pela dieta cetogênica no tratamento de pacientes epiléticos refratários ao uso de drogas antiepilépticas, diante da eficácia reduzida destas drogas (NONINO-BORGES et al., 2004; RIZZUTTI et al., 2006; FREITAS et al., 2007; NAKAHARADA, 2008).

Mecanismo de ação

O mecanismo pelo qual esta dieta leva a redução das crises epiléticas ainda não está esclarecido. Sugere-

se que a oferta excessiva de gordura é capaz de manter o mecanismo metabólico de inanição, situação onde os lipídeos são usados como fonte energética, mantendo um estado de cetose. O efeito sedativo dos corpos cetônicos (acetoacetato e β -hidroxibutirato), sua concentração no plasma, o grau de acidose, a desidratação parcial, mudanças na concentração lipídica e a adaptação metabólica do cérebro decorrentes da cetose seriam os principais fatores responsáveis pelo controle das crises. (TOMÉ; AMORIM; MENDONÇA, 2003; NONINO-BORGES et al., 2004)

O sistema nervoso central é capaz de metabolizar corpos cetônicos, o que justifica a eficácia da dieta no controle da doença. Corpos cetônicos não apenas servem como fonte de energia para o cérebro, mas também para constituintes cerebrais dependentes de glicose (GABA e Glutamato). Como a oxidação dos ácidos graxos produz grande quantidade de ATP, sugere-se que o aumento das reservas energéticas cerebrais seja um fator protetor contra as crises. Outro ponto a favor dessa justificativa é que o cérebro de crianças é mais eficaz na metabolização de corpos cetônicos do que o de adultos, uma possível explicação para o melhor efeito da dieta cetogênica em crianças (NONINO-BORGES et al., 2004). Sugere-se que uma mudança fundamental da glicólise ao metabolismo intermediário induzida pela dieta cetogênica é necessária e suficiente para a eficácia clínica. Esta idéia é apoiada por um número crescente de estudos indicando que ácidos graxos poli-insaturados, corpos cetônicos e restrição à glicose podem desempenhar papéis mecanicista possivelmente ao aumentar a produção de ATP, a respiração mitocondrial e diminuir a produção de oxigênio reativo. Achados recentes indicam que corpos cetônicos podem reduzir o estresse oxidativo e que ácidos graxos induzidos por desacoplamento mitocondrial também podem produzir efeitos protetores similares. Embora os mecanismos subjacentes à ampla eficácia clínica da dieta cetogênica permaneçam pouco claros, há evidências crescentes de que a dieta cetogênica altera a bioquímica fundamental dos neurônios de uma forma que não só inibe a hiperexcitabilidade neuronal, mas também induz um efeito protetor. Assim, a dieta cetogênica pode vir a ser útil no tratamento de uma variedade de distúrbios neurológicos (KIM; RHO, 2008).

Composição da dieta cetogênica

A oferta energética (Kcal) aos pacientes submetidos à dieta cetogênica deve atingir 75% da energia recomendada por dia e cabe ao nutricionista realizar o plano dietético levando em consideração o peso ideal para a estatura e a idade, elaborando um cardápio variado e que esteja de acordo com as necessidades calóricas e com a proporção adequada para cada paciente (NAKAHARADA, 2008). Apesar de ser uma dieta especial ela deve atender aos princípios gerais da nutrição oferecendo energia, proteínas, minerais e

vitaminas, mesmo que por meio de suplementos, visando o desenvolvimento e a manutenção das condições fisiológicas do paciente (NONINO-BORGES et al., 2004). A ceto-dieta é composta de alto teor de gorduras e baixo teor de carboidratos e proteínas (HARTMAN; VINING, 2007), cerca de 90% e 10% respectivamente (NONINO-BORGES et al., 2004). A proporção mais recomendada é a de 4:1 (gorduras/proteínas e carboidratos), mas também pode-se usar proporções como 5:1, 3:1 e 2:1 (NAKAHARADA, 2008).

A gordura é considerada macro-nutriente cetogênico, carboidratos são anti-cetogênicos e proteínas são utilizadas devido a sua função estrutural. A proporção sugerida de alimentos cetogênico/anticetogênicos na dieta clássica é de no mínimo 1,5:1, visando produzir acentuada elevação nos níveis de corpos cetônicos no sangue e urina. O controle das crises geralmente ocorre quando esta proporção é de 3:1. A proporção cetogênica clássica mais comumente usada é de 4:1. Triglicerídeos de cadeia média (TCM) são, dentre as gorduras, as mais eficientes em produzir cetose. A dieta com TCM apresenta cerca de 60% do valor energético total proveniente de TCM e 11% de gordura saturada, correspondendo a uma proporção igual a 3:1 da dieta clássica. A oferta protéica pode variar de 0,75g/kg/dia a 1g/kg/dia ou seguir a recomendação para a idade segundo o RDI (Recommended Dietary Intake). O restante da necessidade é oferecida na forma de carboidratos, sendo importante considerar a quantidade de carboidratos contidos nas medicações administradas. A restrição hídrica é controversa. Costuma-se permitir 60 mL/kg/dia a 70mL/kg/dia, distribuídos durante todo dia e não devendo ultrapassar 120 mL a 150 mL por hora. Vitaminas e minerais devem ser oferecidos na forma de suplementos pois a dieta não consegue suprir as necessidades diárias. Antes de iniciar a dieta é ideal que o paciente esteja em cetose. Para isso se faz necessário 24 a 48 horas de jejum prévias a dieta para atingir cetonúria de 160mg/dL (NONINO-BORGES et al., 2004).

A DC deve ser dividida em três ou quatro refeições iguais. Dividimos o valor diário de cada componente da dieta pelo número de refeições. Nas três primeiras refeições é dado um terço do cálculo total das calorias. Na quarta, quinta e sexta, dois terços e só na sétima é dado todo o calculado (NONINO-BORGES et al., 2004; HARTMAN; VINING, 2007; NAKAHARADA, 2008).

Indicações da dieta cetogênica

Coppola e colaboradores (2009) sugerem a dieta cetogênica para o tratamento de encefalopatias epilépticas refratárias como uma opção precoce de tratamento em crianças muito jovens, menores que cinco anos. Neste estudo, foram submetidas 38 crianças, todas afetadas por diferentes tipos de encefalopatias catastróficas da infância, sendo que retardo do desenvolvimento neuro-psico-motor estava presente em todas as crianças, e o diagnóstico de paralisia cerebral

em 74% dos pacientes. No *follow-up* de 12 meses, 11 crianças (28,9%) tinham mais de 50% de redução das crises e 9 crianças (23,7%) estavam livre de crises (COPPOLA et al., 2009).

Um estudo examinando fatores que influenciam a evolução da Síndrome de West para a Síndrome de Lennox-Gastaut demonstrou que o uso da dieta cetogênica ou a terapia hormonal teve um papel importante em prevenir encefalopatia em pacientes com Síndrome de West. Ou seja, o risco de desenvolver a Síndrome de Lennox-Gastaut foi significativamente menor nos pacientes que fizeram o uso destas terapias isoladas ou combinadas (YOU; KIM; KANG, 2009). Pesquisadores estão muito interessados em usar a dieta cetogênica para outras doenças neurológicas, além da epilepsia, como autismo e tumores cerebrais (KOSSOFF; ZUPECKANIA; RHO, 2009).

Principais indicações da dieta cetogênica

- Epilepsia de difícil controle
- Espasmos infantis
- Síndrome de West
- Síndrome de Lennox-Gastaut

Eficácia da dieta no tratamento da epilepsia

Freitas e colaboradores, em 2007, analisando a eficácia, tolerabilidade e efeitos adversos da dieta cetogênica em crianças do Instituto da Criança da USP, chegaram à conclusão de que a dieta é eficaz no tratamento da epilepsia refratária pela redução da frequência das crises. Ela analisou 54 crianças entre meninos e meninas, na faixa etária de 13 meses a 12 anos e um mês que tiveram a doença classificada de acordo com a Liga Internacional contra a Epilepsia em idiopática (n=0), criptogênica (n=23) e sintomática (n=31). Os pacientes foram avaliados 2, 6, 12 e 24 meses após início da dieta. No primeiro bimestre, 57,4% dos indivíduos tiveram redução em 75% das crises; 31,4% entre 50-75% e 11% em apenas 50%. Já no último bimestre, a redução em 75% passou pra 62,1% dos pacientes, em 50% para 37,9% deles e não houve redução menor que 50%. Pode-se observar ainda uma diminuição na dose ou no número de anti-epilépticos nos pacientes que iniciaram o tratamento com a dieta (FREITAS et al., 2007).

Porém Rizzutti e colaboradores, em 2006, avaliaram o perfil metabólico, nutricional, efeitos adversos e a eficácia da dieta em crianças com epilepsia refratária. Foram selecionados 23 pacientes na faixa etária de 2 a 17 anos com epilepsia de difícil controle provenientes do setor de Neuropediatria da Unifesp, que foram classificados de acordo com o tipo de epilepsia em: Síndrome de Lennox- Gastaut (n=8), sintomático (n=3), criptogênica (n=5); Focal sintomática (n=10); Focal criptogênica (n=4); não classificada (n=1). Quanto a eficácia, ou seja, controle das crises, 3 pacientes tiveram controle total (100%); 5 tiveram muito bom controle (>90%); 6 apresentaram bom controle (50%-90%),

controle regular (<50%) em 7 e dois com ausência de efeito (RIZZUTTI et al., 2006).

Efeitos colaterais e complicações

Os efeitos adversos da DC podem ser agudos ou crônicos. Porém, os efeitos colaterais à longo prazo ainda não foram amplamente estudados e publicados. (NONINO-BORGES et al., 2004).

Dentre os efeitos colaterais que ocorrem no início da terapia temos a letargia (provavelmente pelo efeito sedativo dos corpos cetônicos) e a hipoglicemia. As reações mais comuns após a fase inicial da DC ocorrem do trato gastrointestinal e incluem náuseas, vômitos (pelo elevado nível de corpos cetônicos) e dificuldades de ingestão da dieta. Crianças com grave retardo podem apresentar grave desidratação e acidose metabólica o que justifica hospitalização. À longo prazo, as complicações podem incluir litíase renal (pode ser associada à acidúria e queda do pH urinário ou à restrição hídrica), infecções recorrentes (conseqüência da alteração da função dos granulócitos), hiperuricemia, hipocalcemia, acidose e depleção de carnitina, hipercolesterolemia, irritabilidade, letargia e recusa de ingestão (NONINO-BORGES et al., 2004; RIZZUTTI et al., 2006).

Rizzutti e colaboradores, em 2006, nos 23 pacientes acompanhados, encontraram obstipação em 4 deles e sonolência em 11. No início do estudo, observou náuseas e vômitos em 10 pacientes, epistaxe em 1 paciente, e como complicações observou-se infecções recorrentes em 3 pacientes; e recusa alimentar também em 3 deles (RIZZUTTI et al., 2006). Ainda foi analisado o perfil metabólico dos pacientes (sódio, potássio, cloro, uréia, creatinina, cálcio, glicemia, proteínas, ácido úrico, colesterol, triglicerídeos, bicarbonato) submetidos à dieta e pode-se constatar que não houve mudanças significativas. Aumento significativo de sódio no grupo de desistentes, maior do que os aderentes entre o nível pré e um mês pós-dieta foi percebido. Também se verificou elevação notável do colesterol total, triglicerídeos e uréia entre o período pré-dieta e um mês pós-dieta. Registrou-se redução significativa do bicarbonato sérico e da glicemia pré e um mês pós-dieta, mas estes não saíram da normalidade. No decorrer do estudo, houve tendência a normalização do perfil metabólico (RIZZUTTI et al., 2006).

O índice de mortalidade em pacientes com esta dieta ou que já fizeram uso é de difícil análise, mas estudos de grande série relataram óbitos, como o de Ribeiro (2005), que apresentou pneumonia lipóide, cardiomiopatia e doenças infecciosas graves. Outras séries também relataram óbitos durante e após suspensão da dieta (RIBEIRO, 2005).

Ramos, Gabbai e Cintra (2004) referem que embora não esteja consistentemente estabelecida a relação entre a dieta cetogênica e anormalidades na condução elétrica do coração, a constatação de pacientes com intervalo QT (QTc) prolongado justifica cuidados adicionais sobre

a função cardíaca dos pacientes. A relação entre a deficiência de selênio e as alterações no feixe de condução do coração de crianças em dieta cetogênica também aguarda esclarecimentos.

Os principais efeitos colaterais observados são então, sonolência, constipação, perda de peso, vômitos, refluxo gastroesofágico, febre, hiperlipidemia, dentre outros.

Pode-se ainda, observar como principal vantagem de uma dieta cetogênica o fato de ser uma terapia alternativa para o tratamento de pacientes com epilepsia refratária e indicada para crianças por reagirem melhor ao tratamento. Suas desvantagens incluem a dificuldade de adoção nos estágios iniciais da terapia, a restrição da alimentação, a segregação da criança da família porque ela é alimentada separadamente para evitar que solicite alimentos que não pode comer, a alimentação não palatável o que gera resistência por parte da criança, o uso de alimentos que podem não ser considerados como nutritivos pela família (maionese, alface).

Dieta cetogênica no Brasil e na Bahia

Em alguns centros especializados em epilepsia de difícil controle, principalmente no sul do país, há ambulatórios de dieta cetogênica. Na Bahia, no Ambulatório de Neuropediatria, há um paciente em atendimento com epilepsia de difícil controle sendo submetido ao uso da dieta cetogênica, uma vez que já não mais responde a drogas antiepilépticas de última geração. Houve cessação completa das crises neste paciente que também apresenta atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e baixa visão devido a maus tratos e desnutrição nos primeiros meses de vida. O uso da dieta teve início em maio de 2008 com acompanhamento neuropediátrico e com nutricionista e realização dos exames laboratoriais necessários, observando-se alguns efeitos adversos como letargia, flatulência, obstipação e mudanças no comportamento, mas bem conduzidos pela equipe e pelos familiares que logo perceberam a melhoria com o uso da dieta e persistiu com a mesma. A partir desta iniciativa, há o interesse para que novos pacientes sejam beneficiados com o uso da dieta e maior divulgação deste serviço para profissionais da área de saúde que atendem pacientes que possam se beneficiar com a dieta cetogênica.

CONCLUSÃO

Face aos diversos aspectos apresentados e discutidos no presente estudo, pode-se concluir que a dieta cetogênica é uma importante opção terapêutica para pacientes com epilepsia refratária ao uso de drogas antiepilépticas e que não são candidatos à cirurgia para epilepsia. Contudo, protocolos de pesquisas que discutam este tema são essenciais para esclarecer o mecanismo de ação da dieta cetogênica com vistas a se obter novas possibilidades de aplicação da mesma.

REFERÊNCIAS

- COPPOLA, G. et al. Ketogenic diet for the treatment of catastrophic epileptic encephalopathies in childhood. **Eur. J. Paediatr. Neurol.**, v.14, n.3, p.229-234, 2009.
- FREITAS, A. et al. Ketogenic Diet for the Treatment of Refractory Epilepsy. **Arq. Neuropsiquiatri.**, v.79, n.2, p.381-384, 2007.
- HARTMAN, A.L.; VINING, E.P.G. Aspectos clínicos de la dieta cetógena. **Epilepsia**, v.2, n.1, p.11-24, 2007.
- JUNG et al. Improving tolerability of the ketogenic diet in patients with abnormal endoscopic findings. **Brain Dev.**, v.30, n.6, p.416-419, 2008.
- KIM, D.Y.; RHO, J.M. The ketogenic diet and epilepsy. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v.11, n.2, p.113-120, 2008.
- KOSSOFF, E.H.; ZUPEC-KANIA, B.A.; RHO, J.M. Ketogenic Diets: An Update for Child Neurologists. **J. Child Neurol.**, v.24, n.8, p.979-988, 2009.
- NAKAHARADA, L.M.I. Dieta Cetogênica e de Dieta de Atkins Modificada no Tratamento da Epilepsia Refratária em Crianças e Adultos. **J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.**, v.14, n.2, p.65-69, 2008.
- NONINO-BORGES, C.B. et al. Dieta cetogênica no tratamento de epilepsias farmacorresistentes. **Rev. Nutr.**, v.17, n.4, p.515-521, 2004.
- RAMOS, A.M.F.; GABBAI, A.A.; CINTRA, I.P. Impacto nutricional da dieta cetogênica em crianças com epilepsia de difícil controle. **Pediatría (São Paulo)**, v.26, n.4, p.230-239, 2004.
- RIBEIRO, L.C. et al. A Dieta cetogênica e a gênese de tecido adiposo. 2004. Disponível em: < http://www.unisinos.br/_diversos/mostra2004/inscreve/.../80190.doc>. Acesso em 15 jul 2009.
- RIBEIRO, L.C. **Ratos Tratados com dieta cetogênica apresentam aumento de tecido adiposo mediado pela elevação da atividade da fosfoenolpiruvato carboxicinase.** 2005. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, 2005.
- RIZZUTTI, S. et al. Avaliação do perfil metabólico nutricional e efeitos adversos de crianças com epilepsia refratária em uso da dieta cetogênica. **Rev. Nutr.**, v.19, n.5 p.573-579, 2006.
- TOMÉ, A.; AMORIM, S.T.S.P.; MENDONÇA, D.R.B. Dieta cetogênica no tratamento das epilepsias graves da infância: percepção das mães. **Rev. Nutr.**, v.16, n.2, p.203-210, 2003.
- YOU, S.J.; KIM, H.D.; KANG, H.C. Factors influencing the evolution of west syndrome to lennox-gastaut syndrome. **Pediatr. Neurol.**, v.41, n.2, p.111-113, 2009.