



CURSO BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

JOÃO VICTOR LÁZARO

**ATUAÇÃO NUTRICIONAL NA SÍNDROME DE
DEFICIÊNCIA DE GLUT 1**

**Apucarana
2024**

JOÃO VICTOR LÁZARO

**ATUAÇÃO NUTRICIONAL NA SÍNDROME DE
DEFICIÊNCIA DE GLUT 1**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Nutrição da Faculdade de Apucarana - FAP, com requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^ª Esp. Natalia Brandao Dos Santos Lourival

Apucarana
2024

JOÃO VICTOR LÁZARO

ATUAÇÃO NUTRICIONAL NA SÍNDROME DE DEFICIÊNCIA DE GLUT 1

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Nutrição da Faculdade de Apucarana - FAP, com requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Nutrição, com nota final igual a _____, conferida pela Banca Examinadora formada pelos professores:

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a Esp. Natalia Brandao Dos Santos
Lourival.
Faculdade de Apucarana.

Prof^o Dr^o. Eduardo Augusto Ruas.
Faculdade de Apucarana.

Prof^a Dr^a. Sara Mataroli de Godoy.
Faculdade de Apucarana.

Apucarana, 06 de Novembro de 2024.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela minha vida e por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

A minha mãe, que me incentivou e apoiou nos momentos mais difíceis, ao longo desses anos de curso.

Agradeço a professora e orientadora Natalia Brandao Dos Santos Lourival, pelo apoio e motivação na realização de todas as etapas deste trabalho.

Aos professores, que trouxeram ensinamentos e correções, que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional.

Aos meus amigos de turmas que estiveram comigo nessa jornada de aprendizado.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”.

José de Alencar

LÁZARO, João V. **Atuação Nutricional na Síndrome De Deficiência de Glut 1.** 46 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia). Graduação em Nutrição. Faculdade de Apucarana - FAP. Apucarana-Pr. 2024.

RESUMO

A síndrome da deficiência de glut1, e caracterizada pela mutação do gene *SLC2A1*, ocasionando a falta de glicose no cerebral, por conta da falta ou diminuição de glut 1 na barreira hematoencefálica, a falta de glicose no cérebro gera alguns sintomas como quadro de epilepsia, convulsões, entre outros. O presente trabalho tem como objetivo, descrever síndrome de vivo, os sintomas, diagnóstico e as estratégias nutricionais aplicadas nos pacientes com a síndrome. Para isso foi realizada uma revisão de literatura transversal quantitativa, utilizando as principais plataformas de artigos, como resultado foi obtido 30 artigos, onde foi possível observar que a dieta cetogênica como principal tratamento da síndrome, assim podendo chegar a conclusão que o profissional de nutrição tem um papel importante na vida dos pacientes com essa síndrome.

Palavras-chave: Glut. Síndrome. Deficiência de glut.

LÁZARO, João V. **Nutritional role in Glut 1 Deficiency Syndrome**. 46 p. Course Completion Work (Monograph). Degree in Nutrition. Faculty of Apucarana - FAP. Apucarana-Pr. 2024.

ABSTRACT

Glut1 deficiency syndrome, characterized by the mutation of the *SLC2A1* gene, causing a lack of glucose in the brain, due to the lack or reduction of glut 1 in the blood-brain barrier, the lack of glucose in the brain generates some symptoms such as epilepsy, convulsions, among others. The present work aims to describe live syndrome, symptoms, diagnosis and nutritional strategies applied to patients with the syndrome. To this end, a quantitative cross-sectional literature review was carried out, using the main article platforms, as a result of which 30 articles were obtained, where it was possible to observe that the ketogenic diet is the main treatment for the syndrome, thus being able to reach the conclusion that the nutrition professional has an important role in the lives of patients with this syndrome.

Keywords: Glut. Syndrome. Glut deficiency.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Gluts e suas áreas de atuações	13
Quadro 2- Tipos de Fenótipos da Glut1DS	19
Quadro 3- Apresentação dos artigos sobre a Glut1DS	26

LISTA DE SIGLAS

AED's	Fármacos Antiepilépticos
ATP	Adenosina Trifosfato
AD	Autossômica Dominante
AR	Autossômica Recessiva
BHE	Barreira Hematoencefálica
DC	Dieta Cetogênica
DRIS	Dietary reference intakes
GABA	Ácido Gama Amino Butírico
GLUT	Membrana Transportadora de Glicose
GLUT 1	Membrana Transportadora de Glicose do Tipo 1
Glut1DS	Síndrome da Não Produção de GLUT 1
HipoG	Hipoglicorraquia
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MAD	<i>Dieta Atkins Modificada</i>
RNAm	RNA mensageiro
SNC	Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVO.....	11
2.1 Objetivos Geral.....	11
2.2 Objetivos Específico.....	11
3 FUNDAMENTAÇÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
3.1 Papel da Glicose no Organismo.....	12
3.2 Função do GLUT.....	12
3.3 Síndrome De Deficiência de GLUT 1.....	15
3.3.1 Definição.....	15
3.3.2 Aspectos Genéticos.....	16
3.4 Sinais e Sintomas.....	18
3.4.1 Características Fenotípicas da Síndrome.....	19
3.5 Características e Exames do Líquido Cefalorraquidiano.....	19
3.6 Diagnóstico e Prognóstico.....	20
3.7 Estratégias Nutricionais.....	21
3.7.1 Dieta cetogênica.....	21
4 METODOLOGIA.....	24
4.1 Delineamento da Pesquisa.....	24
4.2 Local de Estudo.....	24
4.3 Coleta de Dados.....	24
4.4 Amostragem.....	24
4.4.1 Critérios de inclusão.....	25
4.4.2 Critérios de exclusão.....	25
4.5 Análise de Dados.....	25
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
REFERÊNCIA.....	40

1 INTRODUÇÃO

A glicose é uma importante fonte energética, que depende de um facilitador, que é conhecida como insulina, além de uma proteína transmembrana de glicose (GLUT), que junto da realizam a entrada da glicose nas células (Machado, 1998).

Os GLUTS Compreendem uma família de 14 transportadores, que são espalhado em todo o corpo, porém a GLUT que é específico como o GLUT 4 que está nas células musculares e adiposas, outros são encontrados em maior quantidades em uma determinada região do corpo como o GLUT 1 onde esta localizados em maior quantidades no cérebro (Carvalho; Coelho; Breder, 2021).

Contudo o GLUT é produzido na célula a partir de um segmento de uma molécula de DNA denominado gene, que é responsável por codificar uma determinada proteína, esse código uma vez que pronto é transportado para fora do núcleo por um RNA mensageiro (RNAm), até o ribossomos, onde será transcrito em uma proteína (Blanco *et al*, 2021).

Todas pessoas que têm essa síndrome apresentam pelo menos uma cópia gene defeituoso para a produção transportador de glicose do tipo 1 (GLUT 1) , assim trazendo um desequilíbrio da homeostase por não absorver a glicose na região do cérebro, ocasionando cansaço dormência, epilepsia, convulsão, que são ocasionados pela falta de glicose no cérebro (Zavala *et al*, 2016).

Essa patologia foi descoberta no estudo realizado por Vivo (1991), com dois pacientes caracterizados por encefalopatia epiléptica na infância, onde o autor notou vários atraso no desenvolvimento neural. Após esse estudo foi dado o nome dessa síndrome de vivo em homenagem ao seu descobridor (Simões *et al*, 2019).

2 OBJETIVO

2.1 Objetivos Geral

Descrever síndrome de deficiência de GLUT 1, bem como suas principais características.

2.2 Objetivos Específico

- Discorrer sobre os principais sinais e sintomas da síndrome de deficiência de GLUT 1.
- Descrever o diagnóstico e prognóstico da síndrome de deficiência de GLUT 1.
- Discutir as estratégias nutricionais aplicadas em pacientes com a síndrome de deficiência de GLUT 1.

3 FUNDAMENTAÇÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Papel da Glicose no Organismo

Das quatro principais moléculas orgânicas (proteínas, lipídios, ácidos nucleicos e carboidratos), o carboidrato é considerado a molécula mais abundante na natureza. Para os seres vivos a sua função é na produção energética, armazenamento de energia sendo no formato de ribose e desoxirribose que são ácidos nucleicos, além de servir como moléculas de adesão, sinalização e reconhecimento. Os carboidratos provenientes da alimentação, são absorvidos como glicose, frutose e galactose, onde atuará como fonte de energia, além de servir como substrato para síntese proteica e lipídica. Reforçando seu importante papel na homeostase celular e no metabolismo (Pragallapati; Manyam, 2019).

Para metabolizar a glicose, é importante que esteja dentro da célula para serem metabolizadas, que é responsável por garantir a energia, por conta da oxidação de moléculas orgânicas, que são também antecessores da biossíntese de macromoléculas. Além de colaborar no equilíbrio do redox e no processamento dos subprodutos metabólicos (Delphito; Ambrosio, 2023).

Porém para a captação da glicose dentro de algumas células, é necessário um hormônio que é a insulina, que irá desencadear um papel na captação da glicose intracelular. Ela é caracterizada como um hormônio peptídico, hipoglicemiantes e as pessoas que apresentam deficiência de insulina acabam tendo um aumento de glicose sanguíneo, comumente encontrado em pacientes com resistência à insulina ou diabetes melito 2 (Nunes *et al*, 2019).

3.2 Função do GLUT

Quando falamos sobre o transporte de glicose, além da atuação da insulina temos o GLUT , uma família de proteínas transportadoras de glicose. O GLUT é responsável na absorção dos monossacarídeos ou dissacarídeos, para dentro da célula onde será convertido em adenosina trifosfato (ATP) que é a principal fonte de energia para nosso celular (Galochkina *et al*, 2019).

Os GLUTS são codificados pela família de *genes SLC2A* e se localizam nas membranas celulares de células eucarióticas, sendo assim caracterizado como um dos principais facilitadores do transporte de glicose. A família do GLUTS é constituída por 14 tipos (Quadro 1) onde cada um terá um ou mais substratos juntamente de uma ou mais regiões específicas (Thorens; Mueckler, 2010).

Quadro 1- GLUTS e suas áreas de atuações

(Continua)

Transportador	Substrato principal	Localização
GLUT 1	Glicose, galactose, manose, glucosamina	Membrana da hemácia, rim, cólon, retina, placenta, miocárdio, tecido adiposo, cérebro, barreira hematoencefálica, muitos tecidos fetais
GLUT 2	Glicose, galactose, frutose, manose, glucosamina	Superfície serosa das células intestinais, fígado, células beta do pâncreas, rim
GLUT 3	Glicose, galactose, manose, xilose	Cérebro (membrana dos neurônios), testículo
GLUT 4	Glicose, glucosamina	Músculo esquelético e cardíaco, tecido adiposo (branco e marrom)
GLUT 5	Frutose	Intestino delgado, rim
GLUT 6	Glicose	Baço, leucócitos, cérebro
GLUT 7	Glicose, frutose	Retículo endoplasmático do fígado, intestino delgado, cólon, testículo, próstata
GLUT 8	Glicose,	Testículo, cérebro, blastocisto, glândula adrenal,

	frutose, galactose	fígado, baço, músculo, tecido adiposo marrom, pulmão [intracelular]
GLUT 9	Urato (glicose, frutose)	Fígado, rim, intestino delgado, placenta, pulmão, leucócitos
GLUT t10	Glicose, galactose	Coração, pulmão, cérebro, fígado, músculo esquelético, pâncreas, placenta, rim, mitocôndrias de células musculares lisas
GLUT 11	Glicose, frutose	Coração, rim, músculo esquelético, tecido adiposo e pâncreas
GLUT 12	Glicose; também transporta α -metil-D-gluc opiranosídeo	Coração, túbulos renais, epitélio do tubo digestivo, próstata, tecido adiposo, fígado, músculo esquelético, placenta, tireoide, glândulas supra-renais e pituitária
GLUT 13	Mio- inositol	Músculo, tireoide, glândulas supra-renais e pituitárias, rim, tecido adiposo branco e marrom; cérebro (tanto em neurônios quanto em células gliais): altamente expresso no hipocampo, hipotálamo, cerebelo, tronco cerebral
GLUT 14		Testículo

Fonte: Adaptado do Vulturar, *et al* (2022).

Todos os 14 GLUTS tem como composição ~500 resíduos de aminoácidos, onde serão denominados segundo sua similaridade, em três classes sendo elas: classe 1 que são os GLUTS 1–4, 14, classe 2 composta pelos GLUTS 5, 7, 9 e 11 e por fim a classe 3 que são os GLUTS 6, 8, 10, 12 e GLUTS 13. Um detalhe importante nos GLUTS é que eles possuem 12 segmentos transmembranares, uma

glicosilação que está ligada a N e um domínio que está ligado a um citoplasma central (Mueckler; Thorens, 2013).

Um fato importante sobre o GLUT 1 é que ele é a única proteína transportadora localizada na barreira hematoencefálica (BHE), sendo assim um dos locais com a maior presença dele e tende a ter uma grande afinidade à glicose. Já o GLUT 3 está presente nos neurônios na região cerebral e em tecidos que demandam uma alta concentração de glicose, além de ter também uma alta afinidade à glicose (Augustin, 2010).

3.3 Síndrome De Deficiência de GLUT 1

A **síndrome da deficiência de GLUT 1** (Glut1DS) foi descoberta pelo médico Darryl Claude De Vivo (1937 - /), junto da sua equipe em 1991, onde estudou duas crianças distintas que apresentavam convulsões frequentes a partir dos 2 meses de idade. Identificou ao se aprofundar nos estudos junto dos exames, que ambas tinham hipoglicorraquia (HipoG) persistente ou seja uma baixa concentração de glicose no líquido cefalorraquidiano (LCR), além de apresentar um atraso no seu desenvolvimento e uma má coordenação dos movimentos dos membros e corpo. Ao final desta investigação suspeitou-se de uma deficiência no transporte de glicose através da barreira hematoencefálica, ocasionando assim o sintoma de epilepsia e o quadro de HipoG persistente. A partir desse estudo foi nomeado essa síndrome de Glut1DS ou síndrome de vivo (De vivo; *et al*, 1991).

3.3.1 Definição

Essa síndrome é definida por uma mutação no gene *SLC2A1* onde ocasiona a sua inativação gerando uma falha na codificação do GLUT 1, levando a graves comprometimentos da captação de glicose através da BHE, gerando uma baixa concentração de glicose no LCR e plasma, ocasionando aos portadores dessa síndrome quadros de epilepsia, HipoG persistente além de alterações metabólicas e outros sintomas (Arsov, 2016).

Pode se dizer que o Glut1DS é caracterizado por uma herança autossômica dominante, afetando o transportador de GLUT 1, que está expresso nas células endoteliais vasculares, neurônios e astrócitos. Crianças afetadas por essa síndrome

apresentam histórico pré e perinatal normal até seus 2 meses de idade, período que inicia geralmente os episódios de apneia juntamente com os movimentos oculares do tipo rápido, repetitivo, involuntário, multidirecional conhecido como "opsoclonus", podendo preceder as crises de epilepsia (Cornejo E; *et al*, 2007).

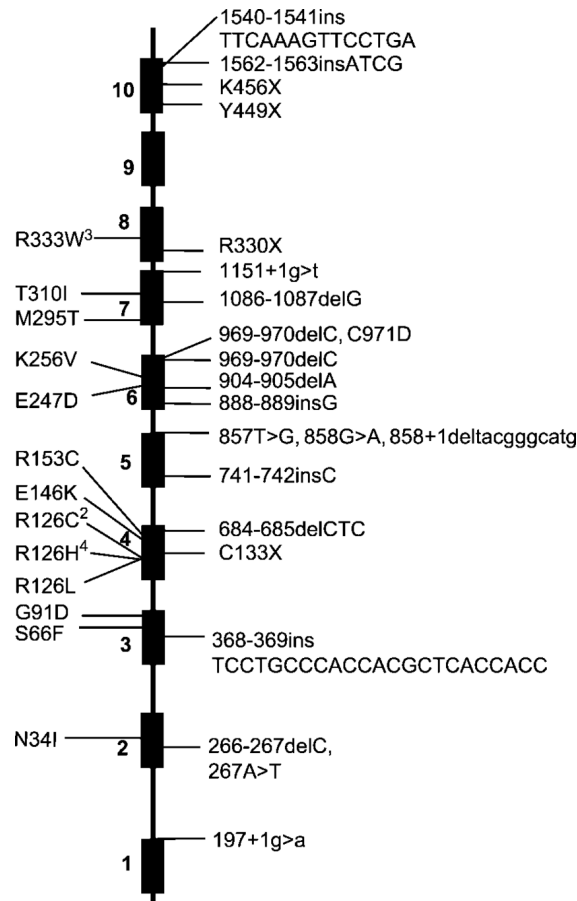
3.3.2 Aspectos Genéticos

Essa síndrome ocasiona um distúrbio haplo-insuficiência autossômica dominante onde leva a uma redução do transporte de glicose para o cérebro, dessa maneira a Glut1DS é caracterizada por uma baixa concentração de glicose no LCR. As causas genéticas para essa deficiência estão nas diferentes mutações do gene *SLC2A1*, podendo ser: deleções em grande escala de mutações, missense, nonsense, mudança de quadro e mutações no local de *splicing*. Essas mutações levam à ausência ou perda de função de um dos alelos do *SLC2A1* (Leen *et al*, 2010).

Até onde se sabe, o *SLC2A1* é reconhecido como o único gene que está ligado ao Glut1DS, esse gene é localizado no braço curto do cromossomo 1 (1p34.2), tendo um comprimento de 35 kb e 10 éxons. Alguns *hotspots* que foram reconhecidos (Asn34, Gly91, Ser113, Arg126, Arg153, Arg264, Thr295, Arg333) como pontos de mutação dos alelos *SLC2A1*. Porém há caso que a mutação é negativa no gene *SLC2A1*, em vista disso alguns pesquisadores sugerem variantes indetectáveis em regiões não codificantes ou a jusante do DNA onde poderiam afetar os pós-transcricionais (*splicing* de RNAm, montagem de proteínas, dobramento, transporte, armazenamento intracelular e ativação) (Hu *et al*, 2021).

Outra forma de mutação do gene *SLC2A1* é a mutação sem sentido, ocasionando outros tipos de *hotspots*, onde poderá estar localizado nos exons ou/e nos íntrons do gene *SLC2A1* (Figura 1). Em um estudo utilizando famílias distintas, que apresentavam alguns familiares com Glut1DS demonstraram que as mutações foram heterozigotas ocasionando na haploinsuficiência de GLUT 1, já as mutações homozigóticas de GLUT 1 são consideradas, ainda letais no útero (Kepler; Leiendecker, 2007).

Figura 1 - Mutações distribuídas no gene SLC2A1, os 10 exons são representadas pelas as caixas preenchidas, já as linhas é a representação dos 9 íntrons, regiões não traduzidas no gene GLUT1



Fonte: Pascual *et al*, (2004).

Pacientes que tenham a Glut1DS podem ter herdado de maneira autossômica dominante (AD) 10%, entretanto 90% dos pacientes com AD Glut1DS apresentaram distúrbios sendo um resultado de uma variante patogênica heterozigótica de novo, a cerca de 10% apresentaram um pai clinicamente afetado. Nos casos de pais heterozigotos para a variante patogênica podem apresentar fenótipos leves ou até serem assintomáticos, nesses casos a achados que sugerem o mosaicismo. Há 50% de chance da prole de um indivíduo que seja AD Glut1DS herdar a variante patogênica e serem afetados. Nota-se que a Glut1DS é raramente herdada de maneira autossômica recessiva (AR), sendo os heterozigotos de famílias com AR Glut1DS assintomáticos (Wang; Pascual; De Vivo, 2018).

Dessa maneira o SLC2A1, quando têm sua perda de função, acaba deletando uma má incumbência cerebral e uma diminuição do neurodesenvolvimento. Além disso a mutação no *SLC2A1* produzirá uma disfunção cognitiva do tálamo-cortical, o qual determina uma frequência de descarga de epileptiformes e um aumento da captura de glicose dos núcleos basais, o qual poderá estar relacionado a distúrbios do movimento (Narváez *et al*, 2020).

3.4 Sinais e Sintomas

Uma das principais características observada na Glut1DS é o quadro de epilepsia sendo na grande maioria um dos primeiros sintomas. As convulsões presentes por conta da patologia ocorre nos primeiros anos de vida, podendo haver casos de pacientes que apresentaram resistência aos medicamentos utilizados na epilepsia. Há variações nos tipos de crises e incluindo outros tipos de crises como: crises focais sem características discognitivas, crises discognitivas, crises de ausência geralmente sendo atípicas ou resistentes a medicamentos, tônico-clônicas, mioclônicas e mioclônico-atônico (De Giorgis *et al*, 2015).

O sintomas da epilepsia, juntos com as variações de crises, está associado a uma baixa concentração de glicose no cérebro resultando numa HipoG. Essa privação de glicose no cérebro não só irá viabilizar os quadros de epilepsia, mas também poderá desenvolver quadros de atrasos no desenvolvimento global e distúrbios de movimento complexo (Kepler *et al*, 2009).

Outros sintomas provenientes da síndrome são o atraso motor de leve até grave. Retardo mental, é relatado no início dos quadros constantes de crises epiléticas durante a infância, desaceleração do crescimento encefálico, podendo resultar em microcefalia adquirida e distúrbios motores (ataxia, distonia , espasticidade). Com tudo, a principal característica relatada nos pacientes com Glut1DS é a epilepsia, por conta de ser uma condição heterogênea, onde irá predominar as crises tônico-clônicas generalizadas e crises de ausência (Posar; Santucci, 2014).

Com tudo nos últimos anos está havendo relatos de fenótipos atípicos, tendo assim uma ausência de algumas características dominantes da Glut1DS como a: convulsões, distúrbios de movimento e a diminuição do perímetro cefálico. Outros relatos mostram presença de outras características sendo: movimentos coreiformes

episódicos e até bebês com hipoglicorraquia reversível. Outro fenômeno que pode estar presente nos pacientes com Glut1DS, é a deficiência de hormônio do crescimento, gerando assim um crescimento lento (Tornese *et al*, 2020).

3.4.1 Características Fenótípicas da Síndrome

Com a descoberta dos sintomas clínicos relacionados ao Glut1DS, juntamente dos pacientes descritos, foi possível caracterizar a síndrome em três tipos de fenótipos (Quadro 2). Esses fenótipos são a forma de descrever o tipo de paciente com Glut1DS e o que difere um do outro, e os sintomas relatados e o período em que a síndrome se manifestou (Wang *et al*, 2005).

Quadro 2 - Tipos de Fenótipos da Glut1DS

Fenótipos clínicos	Sintomas
Fenótipo clássico	Síntomas descritos em 1991 por De Vivo sendo: encefalopatia epiléptica com diferentes tipos de convulsões, atraso no desenvolvimento, microcefalia adquirida, distúrbios complexos de movimento. Os sintomas, principalmente quadros de epiléptica, têm início precoce.
Fenótipo clássico tardio	É caracterizado pelos sintomas clássicos porém seu início e tardio podendo ter a presença dos sintomas na infância
Fenótipo não clássico	Sintomas atípicos como: distonia paroxística induzida por esforço, podendo ter ou não quadros de convulsões, hemiplegia alternada onde acarreta na paralisia da metade do corpo, coreoatetose paroxística, distonia, ataxia intermitente, enxaqueca entre outros sintomas.

Fonte: Adaptado de De Giorgis; Veggiotti, (2013).

3.5 Características e Exames do Líquido Cefalorraquidiano

O LCR é caracterizado como um fluido aquoso, que tem sua circulação pelo espaço intracraniano, esse fluido preenche o sistema ventricular, os espaços subaracnoides craniano e raquidiano (região onde tem a maior parte do fluido extracelular do sistema nervoso central (SNC)) e o canal central da medula. Das diversas funções, as que mais se destacam são a remoção de produtos da atividade

neuronal do SNC, oferta de nutrientes essenciais para o cérebro e proteção mecânica das células cerebrais (Comar *et al*, 2009).

É sabido, que várias regiões do SNC são responsáveis pela formação do LCR, uma dessas regiões é a plexo coroide onde é responsável pela produção de dois terços do total de LCR. Já o epêndima que reveste o ventrículo, pode ser considerado como uma possível fonte de LCR porém há uma necessidade de mais pesquisa sobre essa região (Johanson *et al*, 2008).

Nos pacientes que apresentam Glut1DS, os níveis de glicose no LCR é reduzido chegando a <60 mg/dL ou 3,3 mmol/L. Assim como o lactato no LCR são encontrados em níveis baixo a baixo-normal estando assim por volta <9 mg/dL ou 0,5 mmol/L. Assim pode se denominar o quadro de HipoG, que é uma característica encontrada em todos os pacientes com Glut1DS (Tang *et al*, 2019).

Sabendo dos parâmetros do LCR, pode se dizer que esse exame é uma excelente forma de orientação para o diagnóstico da Glut1DS. Porém, a HipoG não está só associada a baixa concentração de glicose no cérebro, por conta do transporte prejudicado, mas também pode estar relacionada a glicólise por bactérias. Por tanto é importante associar os sintomas juntamente com esse exame (Angeli *et al*, 2022).

3.6 Diagnóstico e Prognóstico

Diante de uma baixa concentração de glicose no LCR, denominado em uma HipoG, tornou-se um importante marcador bioquímico da síndrome, logo tornou-se o padrão-ouro do diagnóstico. Contudo as mutações, mesmo que idênticas, podem gerar manifestações distintas, dessa maneira indicando a existência de mecanismos adicionais, demonstrando que nesse cenário da síndrome que vem numa crescente de complexidade, o diagnóstico da Glut1DS tornou-se um desafio para a área clínica (Klepper, 2012).

Entretanto para a realização do exame de LCR é necessário fazer uma punção lombar invasiva, para a coleta do mesmo. Em casos de bebês e crianças pode ser necessário a utilização de sedação, aumentando os custos e riscos à saúde (Tayebi *et al*, 2023).

Contudo, para a elaboração de um diagnóstico, deve-se levar em consideração as manifestações clínicas, mesmo apresentando as variações de

sintomas, uma vez que sintomas como convulsões, distúrbios do movimento e deficiência cognitivas são comumente presentes nos pacientes. Ao manifestar desses sintomas juntamente com o exame laboratorial do LCR pode se traçar um diagnóstico mais assertivo (Kass *et al*, 2016).

3.7 Estratégias Nutricionais

A principal estratégia englobada no tratamento da Glut1DS é a dieta cetogênica (DC), onde os corpos cetônicos gerados nessa dieta, serão uma fonte alternativa de energia, principalmente para a região cerebral. Além de ser uma estratégia anticonvulsivante eficaz no combate da epilepsia. Levando em conta essa característica da anticonvulsividade é recomendado a utilização da DC de forma precoce quando houver suspeita de Glut1DS (Klepper, 2008).

3.7.1 Dieta cetogênica

Foi originalmente desenvolvida na década de 1920, como forma de tratamento das crises de convulsões. Essa dieta tem como composição, um alto teor de lipídio, um teor moderado de proteína e baixo teor de carboidrato, pois a substituição dos carboidratos por lipídios, promovem uma fonte de energia alternativa conhecida como corpos cetônicos ou cetonas, a serem utilizados principalmente na região cerebral (Pereira *et al*, 2010).

Na década de 1920, haviam poucos anticonvulsivantes disponíveis. Porém com a aplicação da DC em crianças dessa época, foi possível notar que 60% a 75% delas tiveram mais de 50% de diminuição nas crises convulsivas e 30% a 40% delas apresentaram uma diminuição maior que 90% nas frequências de convulsões, assim demonstrando que a DC tinha uma eficácia para o tratamento da epilepsia (Vining *et al*, 1998).

Isso se dá por conta da produção dos corpos cetônicos proveniente da dieta que tende a aumentar os níveis de ácido gama amino butírico (GABA) na região neural. Os corpos cetônicos que passam através da BHE, são ofertados como substrato para o ciclo de Krebs e cadeia respiratória, aumentando as reservas energéticas no cérebro pela produção de adenosina trifosfato a partir da oxidação dos ácidos graxo (dos Santos *et al*, 2019).

A DC tem como padrão dietético, alimentos ricos em gorduras, um consumo moderado de proteínas com alto valor biológico e baixo consumo de vegetais e frutas. Alguns alimentos comumente utilizados na dieta são: manteiga, óleos, nata, peixes gordos e carnes. Contudo a dieta apresenta uma deficiência de alguns micronutrientes como: cálcio, zinco, ferro, selênio e vitamina D3 (Pereira *et al*, 2021).

Dessa maneira pode se dizer que a DC tende a evitar o consumo dos carboidratos ou hidratos de carbono, que são comumente encontrados nos grãos sendo eles o milho, cevada, centeio, trigo, aveia, arroz entre outros e os derivados como: macarrão, bolo, pão e tostas. Outro alimento, a ser evitado na DC e as frutas por conta da frutose, podendo ter o consumo de algumas que apresentam baixo teor de frutose e maior teor de gordura como abacate e coco. Também é indicado não consumir tubérculos como: mandioca, batata, batata doce e evitar o consumo de feijões e legumes (Amato, 2022).

Entretanto a DC clássica, teve sua primeira versão contendo a proporção de 4:1, sendo assim 4g de gordura para 1g de proteína e carboidrato, sendo dessa maneira uma dieta com baixo volume de carboidratos e proteína. Contudo uma alternativa denominada como dieta Atkins vem sendo utilizada no lugar da DC clássica, por ser uma dieta que apresenta 5% de carboidratos, 20% de proteínas e 75% de gorduras oferecendo um maior controle dietético e flexibilidade, além de apresentar os corpos cetônicos, que é uma importante característica de uma dieta com alto teor de gordura (D'ascanio; Ferreira; Jorge, 2021).

Dessa maneira, a dieta de Atkins vem crescendo e trazendo vários seguidores, que utilizaram essa dieta e relataram perda de peso rápido, também foi relatado pelos pacientes que perderam peso uma manutenção do seu peso. Além disso, essa dieta tende a promover saúde e prevenir doenças cardiovasculares, uma vez que a dieta Atkins evita o quadro de hiperinsulinemia evitando assim o aumento da atividade simpática, que levaria a hipertensão arterial e o aumento da atividade aterogênica por conta do aumento dos níveis de colesterol sérico (Atkins, 2004).

Contudo, pacientes que aderiram a dieta com alto valor de lipídios apresentaram alguns colaterais sendo eles: constipação, hálito cetônico, erupção cutânea, dor de cabeça, diarreia e fraqueza geral. Demonstrando que a dieta cetogênica tanto a clássica quanto Atkins, estão sugestivas a colaterais por conta da baixa ingestão de legumes, cereais, frutas e grãos como pão integrais entre outros (Astrup; Meinert; Harper, 2004).

Além de que, muitos pacientes acabam tendo um aumento do consumo de gordura saturada comprometendo o aumento de risco de cálculos biliares, hipercolesterolemia e câncer nos casos de pacientes com pré-diabetes (Anderson; Konz; Jenkins, 2000).

Outra característica que deverá ser considerada em dietas ricas em gordura, é o sinais de saciedade, uma vez que dietas com um maior aporte de proteínas e carboidratos acabam trazendo uma maior saciedade. Desse modo os pacientes que têm dietas hiperlipídicas tendem a se alimentar com um volume maior e em períodos mais longos, além de apresentarem desregulação no trato gastrointestinal e problemas na função renal e endócrinos (Dâmaso, 2003).

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento da Pesquisa

O presente estudo foi uma revisão de literatura transversal quantitativa, no qual foram levantados e analisados dados de forma observacional em um determinado período pré-estabelecido, ou seja, fator e efeito observados no mesmo momento (transversal) e sendo quantitativa em relação aos estudos relacionados com o tema, descrevendo em forma numérica os mesmos.

Para Köche (2009) a revisão de literatura é desenvolvida a partir da procura em livros, revistas e artigos científicos, com teorias publicadas sobre o questionamento levantado para tentar responder a esse problema. São levantados, analisados e avaliados os conhecimentos publicados na área desejada a fim de investigar melhor o assunto em questão.

4.2 Local de Estudo

O levantamento bibliográfico foi realizado em livros, artigos científicos e revistas da área da saúde, coletados nas bases de dados como: Google acadêmico, SciELO, PubMed.

Os dados foram coletados no período de Fevereiro a Outubro de 2024. Os livros pesquisados foram da biblioteca da Faculdade de Apucarana e da biblioteca virtual da mesma instituição.

4.3 Coleta de Dados

Foram usados os seguintes descritores do MeSH: Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome, *SLC2A1* Protein e *SLC2A1* mutations. Já os descritores do DeCS foram: Líquido Cefalorraquidiano, líquido cefalorraquidiano análise laboratorial, Dieta Cetogênica, Dieta Atkins, Proteína de Transporte de Glicose e Glicose.

4.4 Amostragem

A amostra constituiu-se de artigos, teses, dissertações, livros, revistas científicas e periódicos sobre a síndrome de vivo, demonstrando as características, o que a síndrome pode ocasionar e as estratégias que podem ser abordadas nessa síndrome.

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas artigos transversais, qualitativos de natureza exploratória, descritiva ou explicativa, disponibilizados na íntegra, que se encontram nas bases de dados gratuitamente, em língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados nos anos de 1991 até o presente ano, que estiveram relacionados com a temática do trabalho e que abordassem pacientes recém nascidos até 20 anos, tanto masculinos quanto femininos.

4.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os artigos longitudinais sendo prospectivos ou retrospectivos, quantitativos, que abordassem pacientes com síndromes, tumores malignos e/ou doenças metabólicas. Artigos que não tivessem associação com a síndrome de vivo e periódicos que tratassem de trabalho que foram testados em animais.

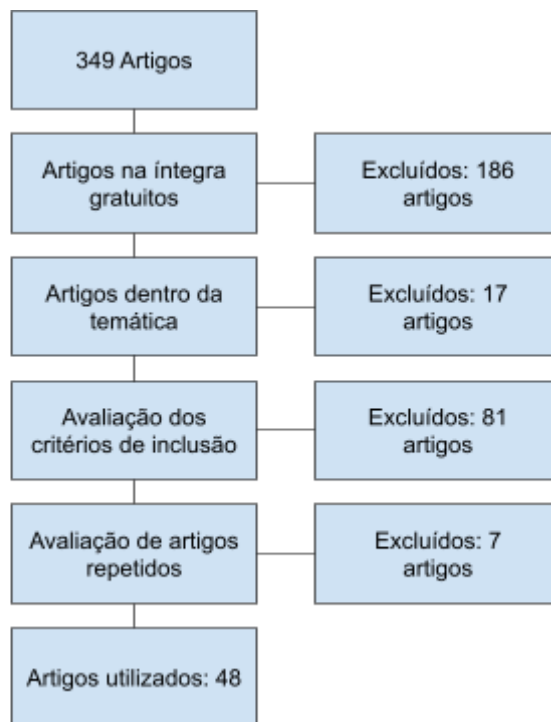
4.5 Análise de Dados

Para a análise de dados foram lidos primeiramente os títulos, depois os resumos e ao final a leitura dos artigos na íntegra, separando-os após o reconhecimento do material, conforme propósito do estudo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a elaboração do resultado, foi realizada a separação dos artigos (Figura 2) encontrados na base de dados PubMed, onde a separação foi feita em cinco passos. A separação dos artigos que estavam disponibilizados foi feita utilizando os critérios empregados na metodologia. Após essa filtragem, foi realizada a separação dos trabalhos utilizados no resultado, discussão e fundamentação.

Figura 2 - Organograma Para a Seleção dos Periódicos



Fonte: Autor do trabalho (2024).

Após a seleção dos artigos foram obtidas 30 publicações, tendo assim um aproveitamento de 8.59%, os artigos foram expostos em forma de tabela (Quadro 3) para facilitar na interpretação. Logo após foi realizada a discussão.

Quadro 3 - Apresentação dos artigos sobre a Glut1DS

(continua)

Autor Ano	Título	Conclusão

Sandu <i>et al.</i> , (2019)	Ketogenic diet in patients with GLUT1 deficiency syndrome. Maedica	Há DC é a escolha para o tratamento de Glut1DS. O ponto crucial para crianças em idade escolar é a adesão à dieta.
Qian <i>et al.</i> , (2024)	Clinical and genetic analysis of children with glucose transporter type 1 deficiency syndrome	Para o tratamento é importante um diagnóstico precoce para iniciar a DC.
Gabriel. <i>et al.</i> , (2023)	Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: clinical aspects, diagnosis, and treatment.	Em casos que a suspeita é forte, será iniciado precocemente a DC a fim de melhorar o prognóstico a longo prazo, muitas das vezes antes da confirmação da síndrome, pois poderá haver demora na confirmação além de apresentar, em um pequeno número de pacientes, resultado negativo.
Schwantje <i>et al.</i> , (2020)	Glucose transporter type 1 deficiency syndrome and the ketogenic diet.	Em análise de 25 anos utilizando o tratamento dietético DC no combate da Glut1DS, demonstrou excelentes efeitos favoráveis, na melhoria de todos os sintomas, tendo efeitos colaterais mínimos sendo: sintomas gastrointestinais, hipoglicemia, perda de peso ou falha no crescimento. Há uma certa urgência na utilização da DC na Glut1DS mesmo em diagnósticos precoces.
Zavala <i>et al.</i> , (2019)	GLUT-1 deficiency syndrome.	Não há relatos sobre tempo de tratamento a base da DC em pacientes com Glut1DS. Há relatos do abandono do tratamento na puberdade e pacientes que não podem parar o tratamento por conta dos sintomas que acabam retornando.
Pascual <i>et al.</i> , (2004)	Type 1 glucose transporter (GLUT1) deficiency: manifestations of a hereditary neurological syndrome.	O exame mais rápido e a punção lombar onde avaliar o LCR, uma vez diagnosticado com a síndrome e iniciado o tratamento a base da DC.
Daci <i>et al.</i> , (2018)	Individualizing treatment approaches for epileptic patients with glucose transporter type1 (GLUT-1) deficiency.	Uma nova variante de mutação do gene <i>SLC2A1</i> e o c.734A>C, onde ocasionará a Glut1DS. Os pacientes com Glut1DS, estão tendo bons resultados com a DC, porém há a necessidade de mais investigações.

<p>Anand <i>et al.</i>, (2011)</p>	<p>Milder phenotypes of glucose transporter type 1 deficiency syndrome.</p>	<p>A punção lombar é um exame importante para o diagnóstico uma vez que irá trazer os níveis de LCR, assim indicando a Glut1DS, assim podendo iniciar a DC.</p>
<p>Koy <i>et al.</i>, (2011)</p>	<p>Glucose transporter type 1 deficiency syndrome with carbohydrate-responsive symptoms but without epilepsy</p>	<p>A DC demonstrou bons resultados nos sintomas não epiléticos.</p>
<p>Messana <i>et al.</i>, (2018)</p>	<p>Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome: Developmental Delay and Early-Onset Ataxia in a Novel Mutation of the: SLC2A1: Gene.</p>	<p>Crianças que não apresentaram epilepsia mas tem sintomas como: ataxia, atraso no movimento e distúrbios do movimento</p>
<p>De Laet, (2016)</p>	<p>Alternative ketogenic diets in glucose transporter type 1 deficiency syndrome.</p>	<p>A utilização da <i>Dieta Atkins Modificada</i> (MAD) como uma variação alternativa da cetogênica, pode trazer benefícios, além de ser mais prática para o tratamento da Glut1DS. Porém não há indicações da utilização da MAD em idades diferenciadas, se pode ser utilizada independent^t do grau de gravidade da síndrome e se afeta desenvolvimento neurológico e físico ao passar do tempo.</p>
<p>Salazar, María Florencia <i>et al.</i>, (2024)</p>	<p>Analysis of dietary fats intake and lipid profile in Chilean patients with glucose transport type 1 deficiency syndrome: similarities and differences with the reviewed literature</p>	<p>O principal tratamento se dá pela DC, por ser eficaz no controle de convulsões juntamente da melhoria do desenvolvimento cognitivo. Há DC, por ser uma dieta a base de lipídios, o perfil lipídico e hepático dos pacientes que consomem gordura saturada, não houve diferenças significativas em relação aos pacientes com consumo maior de triglicérides de cadeia média. É recomendado o uso de gorduras mono e poliinsaturadas, juntamente do EPA e DHA, para os pacientes em tratamento da Glut1DS não terem grandes alterações no perfil lipídico e hepático.</p>

De Giorgis; Veggiotti, (2013)	GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art.	O diagnóstico da síndrome deve ser o mais rápido possível para iniciar o tratamento com base na DC. Em crianças é importante o diagnóstico precoce, para evitar tratamentos ineficazes e garantir um bom desenvolvimento.
Kim <i>et al.</i> , (2023)	Nutritional Intervention Through Ketogenic Diet in GLUT1 Deficiency Syndrome	É utilizado a DC para garantir e suprir a energia adequada para a região cerebral. O diagnóstico precoce, juntamente da intervenção nutricional, levará a uma implicação positiva no estado nutricional e clínico. Porém o resultado pode aparecer depois de alguns meses.
Bozkurt <i>et al.</i> , (2021)	Re-analysis of whole-exome sequencing data reveals a novel splicing variant in the <i>SLC2A1</i> in a patient with GLUT1 Deficiency Syndrome 1 accompanied by hemangioma: a case report.	Para um diagnóstico preciso há a necessidade de teste genômico. Há uma importância de reanálise de casos não diagnosticados, por conta da sequenciamento completo do exoma que podem causar variações da doença.
De Amicis <i>et al.</i> , (2023)	Long-term follow-up of nutritional status in children with GLUT1 Deficiency Syndrome treated with classic ketogenic diet: A 5-year prospective study.	Os pacientes com Glut1DS, que utilizaram o tratamento da DC, apresentaram um perfil seguro em relação às medidas antropométricas, composição corporal, gasto energético basal e parâmetros bioquímicos. Além de não apresentarem nenhum efeito adverso no estado nutricional, todos tiveram uma boa adesão ao tratamento dietético.
Liu <i>et al.</i> , (2016)	Evaluation of non-coding variation in GLUT 1 deficiency.	Nos casos dos pacientes com resultados normais do sequenciamento padrão do <i>SLC2A1</i> e que apresentam as características clínicas da Glut1D.
Kolic <i>et al.</i> , (2021)	GLUT 1 Deficiency Syndrome—Early Treatment Maintains Cognitive Development?(Literature Review and Case Report).	Para a realização do tratamento dietético eficaz é necessário a suspeita precoce, juntamente da identificação e confirmação molecular da Glut1DS. A utilização da MAD para a melhoria cognitiva em pacientes com Glut1DS, mesmo sendo interessante, é necessário a adição de novas pesquisas sobre sua eficácia.

Pearson <i>et al.</i> , (2017).	Paroxysmal eye-head movements in GLUT 1 deficiency syndrome.	Tendo em mente esses sinais é fundamental que o neurologista faça um diagnóstico precoce, para assim iniciar tratamento a base da DC com o foco de melhoria do prognóstico a longo prazo.
Leary <i>et al.</i> , (2003)	Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome.	Pacientes com presença de epilepsia idiopática ou criptogênica, não controladas por fármacos antiepilépticos (AED's), tem como recomendação os exames de: punção lombar diagnóstica e nível de glicose sérica.
Rui Herrero <i>et al.</i> , (2021)	Jana <i>et al.</i> Classic ketogenic diet and modified Atkins diet in <i>SLC2A1</i> positive and negative patients with suspected GLUT1 deficiency syndrome: a single center analysis of 18 cases.	Deverá ser realizada a análise do gene <i>SLC2A1</i> e iniciado o tratamento DC. O atraso no tratamento pode acarretar na deterioração neurológica progressiva. Nessa síndrome o tratamento farmacológico é ineficaz e pode acarretar no agravamento do paciente.
Ferraris <i>et al.</i> , (2019)	Cinzia <i>et al.</i> Impact of the ketogenic diet on linear growth in children: a single-center retrospective analysis of 34 cases.	As crianças que apresentaram Glut1DS e utilizaram do tratamento à base da DC. Mantiveram ou melhoraram seus padrões de crescimento. Os cardápios foram montados com base na necessidade energética juntamente com a adequação das proteínas segundo as recomendações da organização mundial da saúde. Além da suplementação de citrato via oral.
Larsen <i>et al.</i> , (2015)	The role of <i>SLC 2A1</i> mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT 1 deficiency syndrome.	Os sintomas de epilepsia de ausência, resistente ao tratamento ou intratável ao medicamento, com início precoce está relacionado a Glut1DS causada pela mutação no gene <i>SLC2A1</i> .
Kloka <i>et al.</i> , (2019)	Total intravenous anesthesia in GLUT1 Deficiency syndrome patient: A case report.	Paciente que apresenta Glut1DS e está em tratamento a base de DC, que tem que utilizar anestesia intravenosa total. Demonstrou nenhuma reação, sendo seguro em relação ao estado cetônico. Porém houve um aumento nos níveis de glicemia.

De Giorgis <i>et al.</i> , (2023)	Classic ketogenic diet in parenteral nutrition in a Glut1DS patient: Doing more with less in an acute surgical setting.	Pacientes que com Glut1DS e que estão em leitos e não conseguem utilizar alimentação solidão ou enteral, por conta: cirurgias agudas, patologias gastroentéricas. Pode ser utilizado nesse caso de forma momentânea a nutrição parenteral no lugar da DC enteral, desde que haja o devido acompanhamento.
De Giorgis <i>et al.</i> , (2023)	Classic ketogenic diet in parenteral nutrition in a Glut1DS patient: Doing more with less in an acute surgical setting.	Pacientes que com Glut1DS e que estão em leitos e não conseguem utilizar alimentação solidão ou enteral, por conta: cirurgias agudas, patologias gastroentéricas. Pode ser utilizado nesse caso de forma momentânea a nutrição parenteral no lugar da DC enteral, desde que haja o devido acompanhamento.
Çolak <i>et al.</i> , (2017)	A different <i>SLC2A1</i> gene mutation in GLUT 1 deficiency syndrome: c. 734A> C.	Após o diagnóstico de Glut1DS, foi iniciado o tratamento à base de DC, onde houve uma melhora das convulsões.
Menalled <i>et al.</i> , (2022)	Hemidystonia and hemichorea in a pediatric patient with glucose transporter type 1 deficiency.	Para a realização do diagnóstico Glut1DS, é utilizado o exame da punção lombar, que é acessível, esse exame investiga se o paciente apresenta HipoG . Para o tratamento é realizada a DC.
Barthold <i>et al.</i> , (2023)	Timing of ketogenic dietary therapy (KDT) introduction and its impact on cognitive profiles in children with Glut1-DS—a preliminary study.	Pacientes com Glut1DS, que utilizaram o tratamento DC, apresentaram no teste de escala de inteligência <i>wechsler</i> , um bom resultados. Também foi notado uma melhora nas habilidades motoras e de fala. Atribuindo assim uma melhora por conta do tratamento desses pacientes.
Wei; Wang; Deng, (2019)	Treatment of myoclonic-atonic epilepsy caused by <i>SLC2A1</i> de novo mutation with ketogenic diet: a case report.	O paciente foi tratado com DC. A parte medicamentosa (AED's) foi retirada gradativamente. Ao longo de 1 Ano, notou-se que as crises epiléticas tinham cessado. Houve também melhora na capacidade cognitiva.

(Conclusão)

Ivanova <i>et al.</i> , (2018)	Three novel <i>SLC2A1</i> mutations in Bulgarian patients with different forms of genetic generalized epilepsy reflecting the clinical and genetic diversity of GLUT1-deficiency syndrome.	Pacientes que apresentam epilepsia genética generalizada, apresentam uma alteração genética no gene <i>SLC2A1</i> e tem características extra neurológicas, epilepsia intratável, deficiências neuropsicológicas e acompanhadas por características extra neurológicas.
Barthold <i>et al.</i> , (2023)	Timing of ketogenic dietary therapy (KDT) introduction and its impact on cognitive profiles in children with Glut1-DS—a preliminary study.	Pacientes com Glut1DS, que utilizaram o tratamento DC, apresentaram no teste de escala de inteligência <i>wechsler</i> , um bom resultados. Também foi notado uma melhora nas habilidades motoras e de fala. Atribuindo assim uma melhora por conta do tratamento desses pacientes.
Ivanova <i>et al.</i> , (2018)	Three novel <i>SLC2A1</i> mutations in Bulgarian patients with different forms of genetic generalized epilepsy reflecting the clinical and genetic diversity of GLUT1-deficiency syndrome.	Pacientes que apresentam epilepsia genética generalizada, apresentam uma alteração genética no gene <i>SLC2A1</i> e tem características extra neurológicas, epilepsia intratável, deficiências neuropsicológicas e acompanhadas por características extra neurológicas.

Fonte: Autor do trabalho (2024).

Com a análise destas 30 publicações, foi possível notar que Glut1DS é proveniente de mutações no gene *SLC2A1*. Esse conceito foi afirmado por Tang e Monani (2021), que demonstraram a Glut1DS, como mutações heterozigóticas de *SLC2A1*, onde não afetam a viabilidade, que pode acarretar a haploinsuficiência gerando uma carência de glicose cerebral.

De acordo com Willemsen *et al* (2017), uma causa que gera a Glut1DS e a variante de novo *SLC2A1* não codificadora do exon 2. Essa variante encabeça um novo sítio de iniciação, acarretando em um códon de terminação prematuro, gerando um declínio de RNAm que resulta na haploinsuficiência *SLC2A1* gerando a Glut1DS.

E conforme foi mencionado por Scoppola *et al* (2021) no seu estudo de caso que verificou uma mutação de novo heterozigótica do exon 5 (c.667C>T) do gene *SLC2A1*. Essa mutação foi apenas vista no paciente. Já seus pais não

apresentaram nenhuma mutação genética. Ao final do estudo de caso foi definido que o paciente tinha Glut1DS.

Já para Meyer *et al* (2018) que estudou a mutação P485L que ocorreu no gene SLC2A1. Essa mutação provoca o deslocamento do GLUT 1, assim passando a se localizar em compartimentos endocíticos. Portanto notou-se que a mutação P485L apresentou uma origem intracelular.

Como foi demonstrado através deste trabalho, as mutações do SLC2A1 podem ser amplas, resultando na Glut1DS gerando assim a haploinsuficiência de glicose no cérebro. Essa falta de glicose gera alguns sintomas, sendo o mais famoso os quadros de epilepsia não medicamentosa. Além de outros sintomas já relatados sendo: distúrbios no movimento, distúrbio na comunicação, entre outros.

Entretanto, Flatt *et al* (2011), demonstrou no seu estudo que a mutação no gene SLC2A1, poderá acarretar no surgimento de criohidrocitose por deficiência de estomatina. Causando além da perda de glicose na BHE, o extravasamento de cátions, trazendo assim alguns sintomas diferentes como a anemia hemolítica e catarata.

Contudo, os sinais e sintomas podem ser amplos na síndrome, podendo estar relacionado com as variações de mutações, sendo mostrado no presente trabalho demonstrou que os sintomas como epilepsia, convulsões, distúrbios no movimento, distúrbio na comunicação, são comumente encontrados nos pacientes com Glut1DS.

Esses sintomas foram observados nos 2 estudos de caso relatados por Aktas *et al* (2010), onde demonstrou duas crianças que apresentavam atraso no sentar com apoio, atraso no movimento de andar, ambas não falavam. A única diferença foi que uma apresentou crises epiléticas aos 7 anos e a outra apresentou convulsões aos três meses de idade e foi diagnosticada com epilepsia aos 6 anos de idade.

Isso demonstra que os pacientes com Glut1DS, em geral, têm os sintomas dos fenótipos clássicos e clássicos tardios. E que as crises de epilepsia e convulsões estão presentes na maioria dos indivíduos afetados. Contudo, há casos onde os sintomas, os sintomas não são comumente vistos, o que dificulta o diagnóstico destas pessoas.

Um outro sintoma relatado por Byrne *et al* (2011), foi o olhar fixo que foi notado nos dois outros relatos de caso. No primeiro, além do olhar fixo a criança

apresentou crises de ausências, juntamente de instabilidade breve associado com os movimentos assíncronos de contorções dos braços onde apresentaram uma piora após exercícios. Já no segundo caso apresentou um atraso leve na linguagem expressiva e também apresentou histórico de convulsões febris simples.

Dessa maneira pode-se dizer que os sintomas presentes no paciente com Glut1DS, vai caracterizar qual o seu fenótipo. Atualmente a literatura traz três tipos de fenótipos, porém há possibilidade de haver mais tipos. Por se tratar de uma síndrome relativamente nova e rara, possibilita novas mutações, podem ser associadas a outros sintomas não documentados possibilitando descobertas de novos fenótipos.

A partir dos sinais e sintomas, pode-se ter o diagnóstico mais preciso da Glut1DS. Para a confirmação da síndrome, é utilizado o exame de LCR, juntamente do teste genético, onde irá confirmar a mutação genética, validando o diagnóstico do neurologista para a Glut1DS.

Contudo Vermeer *et al* (2007) apresentou um estudo de caso onde foi utilizado o diagnóstico genético, onde permitiu identificar uma deleção no *gene SLC2A1*. Essa técnica conhecida como hibridação cromossômica em microarray ou *array-CGH*, demonstrou uma boa eficácia, assim auxiliando no diagnóstico médico.

Já Cappuccio *et al* (2017), notou que os pacientes com Glut1DS apresentam perturbação metabólica, essa perturbação dos metabólitos pode ser notada em várias vias do plasma e LCR, assim sendo um novo *insights* para os mecanismos que atuam na função do GLUT 1, tornando-se uma outra característica relevante para o diagnóstico da síndrome.

Todavia, os exames como punção lombar diagnóstica onde realiza a retirada do LCR, teste genético, entre outros já citados, possuindo custo elevado para a maioria da população, além de serem exames demorados, assim atrasando o diagnóstico e o tratamento. Tendo em mente que o diagnóstico precoce é importante para evitar complicações, evitando a complicação, uma possível solução seria um banco de dados online com o relato de todos os casos, assim possibilitando um diagnóstico precoce e iniciando o tratamento o mais rápido possível.

No que se diz, sobre o tratamento da Glut1DS, notou-se que a DC é a estratégia mais eficaz. Principalmente nos casos dos pacientes que apresentam epilepsia e convulsões que são resistentes aos medicamentos, isso se dá pois os

corpos cetônicos provenientes da dieta, acabam sendo uma fonte alternativa de energia para a região cerebral.

A sua eficácia foi demonstrada por Schoeler *et al* (2015), onde na sua pesquisa, foi obtido um resultado positivo na maior parte dos pacientes. Porém alguns casos apresentaram convulsões esporadicamente, como se as frequências e durações fossem menores em relação à antes do tratamento da DC, o que leva à conclusão de que proporcionou uma boa resposta.

Para o manejo da síndrome, a DC é a melhor alternativa, contudo os pacientes que apresentaram os sintomas depois de um tempo, podem estar associados ao quadro de não cetose, isso se dá por conta de uma dieta mal elaborada. Tendo isso em mente, o profissional de nutrição será o responsável por guiar o tratamento, já que ele é o profissional habilitado a prescrever um cardápio, visando a qualidade nutricional e minimizando as perdas nutricionais.

Além do quê, como já foi demonstrado no presente trabalho, a DC tem como sua prioridade os lipídios, e saber adequar e priorizar os alimentos ricos em gorduras mono e poliinsaturadas e diminuir as gorduras saturadas é importante para uma saúde cardiovascular. Como já foi demonstrado, a utilização do EPA e DHA pode auxiliar na proteção cardiovascular e na melhoria da região cerebral. Assim o nutricionista irá elaborar um cardápio que priorize e adeque esses lipídios, além de avaliar se há necessidade de suplementação.

Logel *et al* (2021) demonstrou que a DC acarretou na hipertrigliceridemia, além dos sintomas como náuseas intensas, dor abdominal e vômitos, assim demonstrando uma outra vertente da dieta que pode ocasionar efeitos não desejados ao paciente, trazendo assim uma complicação no tratamento.

Isso demonstra que uma dieta mal ajustada, poderá prover complicações na saúde do paciente, assim ressaltando a importância do nutricionista, pois ele saberá adequar a dieta, em cima das queixas relatada pela paciente.

Van Gemert e seus colaboradores (2023) notaram que as pacientes não se beneficiaram positivamente com a DC, onde uma nunca esteve em cetose completa e apresentou problema gastrointestinal e a outra não teve alívio dos sintomas mesmo em cetose completa. Entretanto foi notado que a oferta de lactato forneceu uma fonte alternativa de energia para o cérebro. As duas pacientes que utilizaram o lactato em um curto período de tempo não apresentaram sintomas colaterais, porém

não se observa novas pesquisas que correlacionem o lactato em um longo período de tempo.

Pode-se avaliar que no caso da paciente que mesmo com corpos cetônicos não apresentou bons resultados, a possibilidade de gerar energia ao cérebro a partir do lactato, poderá ser uma boa estratégia. Contudo, há a necessidade de pesquisas mais robustas sobre a utilização do lactato em longo período de tempo. Já a primeira paciente se estivesse em cetose completa poderia proporcionar uma melhoria nos sintomas.

Em relação a complicação gastrointestinal, seria necessária uma investigação nutricional dessa paciente, como o artigo não citou o acompanhamento nutricional de ambas as pacientes, é possível que a DC não tenha sido bem conduzida, assim podendo acarretar pelo alto consumo de alguns alimentos como o ovo, gerando uma desregulação na microflora intestinal.

Já Gburek-Augustat *et al* (2020) demonstraram um paciente com Glut1DS que apresentava o sintoma de enxaqueca hemiplégica além do quadro de epilepsia, tratado com a DC, apresentou melhora no tratamento da doença e na prevenção da enxaqueca. Contudo foi notado o surgimento da discinesia paroxística não cinesiogênica durante a introdução da DC, essa característica foi interpretada pelo autor como uma fase de transição do cérebro, devido à mudança no uso de glicose como fonte de energia para os corpos cetônicos.

Ainda que não haja relatos sobre o surgimento da discinesia paroxística não cinesiogênica na iniciação do tratamento a base da DC, porém é importante o nutricionista estar a parte dessa situação, e alertar o paciente de um possível sintoma e caso este ocorra será avaliado a necessidade de alterações na dieta ou cessar temporariamente, para a minimizar os sintomas.

Heussinger *et al* (2018) demonstraram na sua pesquisa com pacientes que apresentaram a Glut1DS, que a dislipidemia causada pela DC pode ser transitória. Também foi observado que a espessura médio-intimal da carótida após a utilização de 10 anos de DC, não apresentou anormalidade e os parâmetros do índice de massa corporal e pressão arterial mantiveram-se normais a longo prazo.

Esses dados também foram mostrados por Spalice e Guido (2018), onde a DC de longa duração não apresentou riscos cardiovasculares, e o quadro de dislipidemia tende a se resolver a longo prazo e se apresenta normalizado em 10 anos de DC. Nenhuma alteração foi observada na espessura médio-intimal da

carótida na DC de longa duração. Assim mostrando que de fato a DC é um excelente tratamento no combate da Glut1DS desde que seja bem elaborada e acompanhada.

Isso sugere que, uma elaboração adequada da DC realizada pelo nutricionista, pode garantir um bom tratamento com o mínimo ou nenhum efeito colateral. Contudo alguns pacientes apresentam uma baixa adesão ao tratamento, por conta de ser uma dieta rígida contendo um baixo consumo de carboidratos. Além do que os lipídios são entre os macronutrientes os mais calóricos, o que gera uma dieta com baixo volume alimentar dificultando mais ainda a aderência do paciente.

Torna especialmente importante, no Brasil, onde a base alimentar é o carboidrato como grãos e farináceos, além das guloseimas (refrigerantes, balas, entre outras). Essas características acabam trazendo mais complicações na adesão à DC, principalmente para os pacientes com baixa renda, onde esses alimentos acabam sendo mais acessíveis a eles.

Um dado apresentado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2020), demonstrou que o consumo diário per capita de alimentos como: arroz (131,4 g/dia), refrigerantes (67,1 g/dia) e sucos (124,5 g/dia) é alto. Além de demonstrar que os adolescentes tendem a ter o dobro do consumo de lanches, pizzas e salgadinhos.

Tendo em mente que alimentos como o arroz, que é a base da alimentação para várias famílias, juntamente de alimentos que são popularmente consumidos como refrigerante, lanches, doces, acabam trazendo uma dificuldade para aquelas pessoas que não podem consumi-los. Porém alertados da importância do tratamento é fundamental, para esse paciente ter uma melhoria de qualidade de vida.

Uma possível forma de trazer uma maior adesão à dieta, foi proposto por Amalou *et al* (2016) e a dieta MAD, que apresentou uma maior adesão por conta de exigir uma menor restrição em comparação à dieta DC tradicional. Todos os pacientes tratados com a MAD apresentaram respostas semelhantes ao tratamento convencional com a DC, além de também não apresentarem efeitos colaterais pela dieta.

Essa maior adesão foi observada por Ito *et al* (2011) onde define a MAD como uma dieta modificada da dieta *Atkins*. A MAD tem como base 10% de carboidratos, 30% de proteínas e 60% de lipídios, além de não apresentar restrição

calórica ou de fluidos. Por conta dessa menor restrição pode se ter uma maior adesão pelos pacientes, principalmente em pacientes com Glut1DS.

Entretanto, já foi demonstrado pelo presente trabalho, que a MAD necessita de mais comprovações sobre sua eficácia, uma vez que se tem pesquisas relacionadas à utilização da MAD com pacientes de diversas idades e se afeta desenvolvimento neurológico e físico ao passar do tempo ou se tem boa resposta com diferentes graus da síndrome. A única resposta já bem consolidada com a utilização da MAD foi na melhoria cognitiva.

Um ponto levantado no estudo de caso de Kramer e Smith (2021) foi a utilização da DC em uma paciente gestante com Glut1DS, a paciente apresentou resultados positivos, onde apresentou uma boa tolerância ao DC, sem presença de sintomas e um desenvolvimento normal. Foi notado no neonatal que a criança não apresenta microcefalia, uma característica comum na Glut1DS. O segundo estudo de caso relatado foi de um recém-nascido com Glut1DS onde também foi utilizada a DC e também não apresentou a microcefalia, o que provavelmente se relaciona a um tratamento precoce, auxiliando no desenvolvimento neurológico.

Sugere-se então que o nutricionista pode utilizar da estratégia DC tanto na gestação quanto em recém-nascido, desde que tenha cuidado em oferecer os nutrientes de forma adequada para garantir uma boa gestação e um bom desenvolvimento da criança, assim evitando os quadros de epilepsia e o desenvolvimento da microcefalia. No caso das crianças recém nascidas, o nutricionista tem que ter noção das fórmulas especiais para garantir a nutrição adequada, além de evitar os sintomas da Glut1DS.

Para isso, a Secretaria de Saúde do Distrito Federal (2024), por meio da nota técnica N.º 3/2024, define as fórmulas pediátricas a base da DC para os pacientes que apresentam epilepsia farmacorresistente. A formulação poderá ser utilizada de forma enteral ou oral e suprirá as necessidades nutricionais garantindo assim a diminuição dos sintomas e dos riscos nutricionais pela falta de nutrientes.

Contudo é importante que o nutricionista atenda às recomendações das Dietary reference intakes (DRIS), para gestantes, recém nascidos, crianças, adultos, assim garantindo uma maior adequação de micronutrientes e macronutrientes. Adequar os macronutrientes da dieta DC ofertar os micronutrientes é um papel fundamental do nutricionista, garantindo uma melhora no sintomas e evitando uma piora do quadro.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante o estudo realizado a respeito da Glut1DS, pode se concluir que essa síndrome se trata de uma mutação genética no gene *SLC2A1* localizado no primeiro cromossomo braço curto do primeiro cromossomo ocasionando a deficiência do GLUT1 que se localiza na barreira hematoencefálica. Comprometendo assim a absorção de glicose na região do cérebro, levando ao quadro de HipoG.

A baixa quantidade de glicose no cérebro pode levar a quadros de epilepsia sendo um dos principais sintomas, juntamente dos quadros de distúrbios de movimento, atraso motor, atraso no desenvolvimento, diminuição do perímetro cefálico, entre outros. Geralmente este quadro de epilepsia se manifesta aos 2 meses de idade apresentando uma resistência medicamentosa.

Em vista dos sintomas juntamente do exame do LCR, serão os pontos que o médico irá usar para avaliar e realizar seu diagnóstico. Esse exame é o padrão ouro quando se fala da Glut1DS. Pode-se dizer que para o diagnóstico, o médico deverá avaliar os sinais e sintomas manifestados juntamente com o exame do LCR será o suficiente para diagnosticar com essa síndrome. Porém pode ser pedido o mapeamento genético onde acusa a mutação genética no GLUT1.

Contudo um diagnóstico precoce seria de extrema importância, para um iniciar mais rápido o tratamento, assim trazendo uma melhoria nos sintomas. Uma possível forma seria uma base de dados online, onde teria todos os casos citados e com seus sintomas respectivos.

Uma vez com o diagnóstico em mãos, o profissional de nutrição será o profissional mais requisitado nessa síndrome, uma vez que a Glut1DS não tem tratamento medicamentoso, mas sim tratamento nutricional. A principal estratégia que o nutricionista abordará nesta síndrome, será a dieta cetogênica que ajudará a diminuir e até evitar os quadros de epilepsia, isso se dará por conta dos corpos cetônicos que são uma fonte energética para o cérebro além de auxiliar nos outros sinais e sintomas.

O nutricionista por ser o único profissional capaz e com permissão para elaborar um cardápio. A sua função na elaboração do cardápio a partir da DC é garantir o máximo possível de nutrientes juntamente de gorduras mono e polinsaturadas, além de explicar a importância de evitar as gorduras saturadas.

REFERÊNCIA

- AKTAS, D. *et al.* Derivative chromosome 1 and GLUT1 deficiency syndrome in a sibling pair. **Molecular Cytogenetics**, v. 3, p. 1-7, 2010.
- AMALOU, S. *et al.* Use of modified Atkins diet in glucose transporter type 1 deficiency syndrome. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 58, n. 11, p. 1193-1199, 2016.
- AMATO, A. C. M.. **A Dieta Cetogênica Estratégica**. Clube de Autores, 2022.
- ANAND, G. *et al.* Milder phenotypes of glucose transporter type 1 deficiency syndrome. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 53, n. 7, p. 664-668, 2011.
- ANDERSON, J. W.; K., Elizabeth C.; J., David JA. Health advantages and disadvantages of weight-reducing diets: a computer analysis and critical review. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 19, n. 5, p. 578-590, 2000.
- ANGELI, M. *et al.* Abnormal gait and hypoglycorrhachia in a toddler with seizures. **Pediatric Investigation**, v. 6, n. 01, p. 47-49, 2022.
- ARSOV, T.. GLUT-1 deficiency: From pathophysiology and genetics to abroad DRclinical spectrum. **Sanamed**, v. 11, n. 2, p. 151-155, 2016.
- ASTRUP, A.; MEINERT, L.T.; HARPER, A. Atkins and other lowcarbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *The Lancet*, v.364, n.9437, p.897-899, 2004.
- ATKINS, R.C. A nova dieta revolucionária do Dr. Atkins. 14. ed. Rio de Janeiro: Records, 2004, 429p.
- AUGUSTIN, R.. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. **IUBMB life**, v. 62, n. 5, p. 315-333, 2010.
- BARTHOLD, M. *et al.* Timing of ketogenic dietary therapy (KDT) introduction and its impact on cognitive profiles in children with Glut1-DS—a preliminary study. **Children**, v. 10, n. 4, p. 681, 2023.
- BLANCO, F. A. *et al.* Síndrome de deficiencia de GLUT1 y COVID-19. **Endocrinología, Diabetes y Nutrición**, v. 68, n. 7, p. 514, 2021.
- BOZKURT, T. *et al.* Re-analysis of whole-exome sequencing data reveals a novel splicing variant in the *SLC2A1* in a patient with GLUT1 Deficiency Syndrome 1 accompanied by hemangioma: a case report. **BMC Medical Genomics**, v. 14, p. 1-7, 2021.
- BYRNE, S. *et al.* Refractory absence epilepsy associated with GLUT-1 deficiency syndrome. **Epilepsia**, v. 52, n. 5, p. 1021-1024, 2011.

CARVALHO, B. L. R.; COELHO, C. R. C.; BREDER, I. G.. ENCEFALOPATIA POR DEFICIÊNCIA DE GLUT1: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO. 2021.

CAPPUCCIO, G. *et al.* Biochemical phenotyping unravels novel metabolic abnormalities and potential biomarkers associated with treatment of GLUT1 deficiency with ketogenic diet. **PLoS One**, v. 12, n. 9, p. e0184022, 2017

CASTREJÓN, V.; CARBÓ, R.; MARTÍNEZ, M.. Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa. **Revista de Educación Bioquímica**, v. 26, n. 2, p. 49-57, 2007.

ÇOLAK, R. *et al.* A different *SLC2A1* gene mutation in glut 1 deficiency syndrome: c. 734A> C. **Balkan Medical Journal**, v. 34, n. 6, p. 580-583, 2017

COMAR, S. R. *et al.* Análise citológica do líquido cefalorraquidiano. **Estudos de Biologia**, v. 31, n. 73/75, 2009.

CORNEJO E. *et al.* Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (SDGLUT-1) tratado con dieta cetogénica: Caso clínico. **Rev Méd Chile**, v.135, n. 5, p. 631-635, 2007.

DACI, A. *et al.* Individualizing treatment approaches for epileptic patients with glucose transporter type1 (GLUT-1) deficiency. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 1, p. 122, 2018.

DÂMASO, A.. Obesidade. In: **Obesidade**, p. 590-590, 2003.

D'ASCANIO, F.; FERREIRA, I.; JORGE, R.. Dieta Cetogénica e epilepsia: uma revisão narrativa da literatura. **Acta Portuguesa de Nutrição**, p. 64-67, 2021.

DE AMICIS, R. *et al.* Long-term follow-up of nutritional status in children with GLUT1 Deficiency Syndrome treated with classic ketogenic diet: A 5-year prospective study. **Frontiers in Nutrition**, v. 10, p. 1148960, 2023.

DE GIORGIS, V.; VEGGIOTTI, P.. GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art. **Seizure**, v. 22, n. 10, p. 803-811, 2013.

DE GIORGIS, V., *et al.* Sporadic and familial glut1ds Italian patients: A wide clinical variability. **Seizure**, 2015.

DE GIORGIS, V. *et al.* Classic ketogenic diet in parenteral nutrition in a GLUT1DS patient: Doing more with less in an acute surgical setting. **Frontiers in Nutrition**, v. 10, p. 1114386, 2023.

DELPHITO, L.; AMBROSIO, A. L. B.. Biologia estrutural do carreador mitocondrial de piruvato humano (MPC), proteína-chave no metabolismo de glicose e na adaptação metabólica tumoral. **Livro de Resumos**, 2023.

DE LAET, C.. Alternative ketogenic diets in glucose transporter type 1 deficiency syndrome. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 58, n. 11, p. 1106-1107, 2016.

DE VIVO, D. C. *et al.* Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. **New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 10, p. 703-709, 1991.

DOS SANTOS, D. K. *et al.* Utilização da dieta cetogênica como estratégia para o manejo de pacientes com epilepsia refratária: uma revisão da literatura. **International Journal of Health Management Review**, v. 5, n. 1, 2019.

FERRARIS, C. *et al.* Impact of the ketogenic diet on linear growth in children: a single-center retrospective analysis of 34 cases. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1442, 2019.

FLATT, J. F. *et al.* Stomatin-deficient cryohydrocytosis results from mutations in SLC2A1: a novel form of GLUT1 deficiency syndrome. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 118, n. 19, p. 5267-5277, 2011.

GABRIEL, M. *et al.* Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: clinical aspects, diagnosis, and treatment. **Arch Argent Pediatr**, v. 121, n. 1, p. e202202677, 2023.

GALOCHKINA, T. *et al.* New insights into GluT1 mechanics during glucose transfer. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 998, 2019.

GBUREK-AUGUSTAT, J. *et al.* Hemiplegic migraine in glut1 deficiency syndrome and paroxysmal dyskinesia at ketogenic diet induction: case report and literature review. **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 7, n. 8, p. 965-970, 2020.

HEUSSINGER, N. *et al.* 10 patients, 10 years—Long term follow-up of cardiovascular risk factors in Glut1 deficiency treated with ketogenic diet therapies: A prospective, multicenter case series. **Clinical nutrition**, v. 37, n. 6, p. 2246-2251, 2018.

HU, Q. *et al.* Clinical and genetic characteristics of Chinese children with GLUT1 deficiency syndrome: case report and literature review. **Frontiers in Genetics**, v. 12, p. 734481, 2021.

IBGE. POF 2017-2018: brasileiro ainda mantém dieta à base de arroz e feijão, mas consumo de frutas e legumes é abaixo do esperado. 2020. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/28646-pof-2017-2018-brasileiro-ainda-mantem-dieta-a-base-de-arroz-e-feijao-mas-consumo-de-frutas-e-legumes-e-abaixo-do-esperado>. Acessado em: 16 Out. 2024.

ITO, Y. *et al.* A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 53, n. 7, p. 658-663, 2011.

IVANOVA, N. *et al.* Three novel *SLC2A1* mutations in Bulgarian patients with different forms of genetic generalized epilepsy reflecting the clinical and genetic diversity of GLUT1-deficiency syndrome. **Seizure**, v. 54, p. 41-44, 2018.

JOHANSON, C. E. *et al.* Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. **Cerebrospinal fluid research**, v. 5, p. 1-32, 2008.

KASS, H. R. *et al.* Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. **Seizure**, v. 35, p. 83-87, 2016.

KIM, Y. S. *et al.* Nutritional Intervention Through Ketogenic Diet in GLUT1 Deficiency Syndrome. **Clinical Nutrition Research**, v. 12, n. 3, p. 169, 2023.

KLEPPER, J. *et al.* Autosomal recessive inheritance of GLUT1 deficiency syndrome. **Neuropediatrics**, v. 40, n. 05, p. 207-210, 2009.

KLEPPER, J., LEIENDECKER, B. GLUT1 Deficiency Syndrome - 2007 Update. **Dev. Med. Child. Neurol**, n. 49, p. 707–716, doi:10.1111/j.1469-8749.2007.00707, 2007.

KLEPPER, J.. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. **Epilepsia**, v. 49, p. 46-49, 2008.

KLEPPER J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. **Epilepsy research**. 2012.

KLOKA, J. *et al.* Total intravenous anesthesia in GLUT1 Deficiency syndrome patient: A case report. **The American journal of case reports**, v. 20, p. 647, 2019.

KÖCHE, J. C.. Fundamentos de metodologia científica. Editora Vozes, 2009.

KOLIC, I. *et al.* GLUT1 Deficiency Syndrome—Early Treatment Maintains Cognitive Development?(Literature Review and Case Report). **Genes**, v. 12, n. 9, p. 1379, 2021.

KOY, A. *et al.* Glucose transporter type 1 deficiency syndrome with carbohydrate-responsive symptoms but without epilepsy. **Dev Med Child Neurol**, 2011.

KRAMER, J.; SMITH, L.. Ketogenic diet in glut 1 deficiency through the life cycle: pregnancy to neonate to preschooler. **Child Neurology Open**, v. 8, p. 2329048X211034655, 2021.

LARSEN, J. *et al.* The role of *SLC 2A1* mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT 1 deficiency syndrome. **Epilepsia**, v. 56, n. 12, p. e203-e208, 2015.

LEARY, L. D. *et al.* Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. **Epilepsia**, v. 44, n. 5, p. 701-707, 2003.

LEEN, W. G. *et al.* Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. **Brain**, v. 133, n. 3, p. 655-670, 2010.

LIU, Y. C. *et al.* Evaluation of non-coding variation in GLUT 1 deficiency. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 58, n. 12, p. 1295-1302, 2016.

LOGEL, S. N. *et al.* Exploring diazoxide and continuous glucose monitoring as treatment for Glut1 deficiency syndrome. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 8, n. 11, p. 2205-2209, 2021.

MACHADO, Ubiratan Fabres. Transportadores de glicose. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 42, p. 413-421, 1998.

MENALLED, G. S. *et al.* Hemidystonia and hemichorea in a pediatric patient with glucose transporter type 1 deficiency. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 120, n. 5, p. e207-e209, 2022.

MESSANA, T. *et al.* Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome: Developmental Delay and Early-Onset Ataxia in a Novel Mutation of the: SLC2A1: Gene. **Journal of Pediatric Neurosciences**, v. 13, n. 4, p. 496-499, 2018.

MEYER, K. *et al.* Mutations in disordered regions can cause disease by creating dileucine motifs. **Cell**, v. 175, n. 1, p. 239-253. e17, 2018.

NARVÁEZ, C.. LACAUX, P.. CORTÉS, C.. MANTEROLA, C.. CARRASCO, X.. Variabilidad fenotípica del déficit de GLUT1: ¿Cuándo es necesario sospechar?. **Revista chilena de pediatría**, v. 91, n. 2, p. 260-264, 2020.

NUNES, C. da C. *et al.* A influência do exercício físico na captação de glicose independente de insulina. **HU rev**, p. 59-64, 2019.

PASCUAL, J.. MÓNICA & WANG. DONG & LECUMBERRI, Santamaria. BEATRIZ & YANG. HONG & MAO. XIA & YANG. RU & DE VIVO, Darryl. GLUT1 deficiency and other glucose transporter diseases. **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**. 150. 627-33. 10.1530/eje.0.1500627. 2004.

PASCUAL, J. M. *et al.* Type 1 glucose transporter (Glut1) deficiency: manifestations of a hereditary neurological syndrome. **Revista de Neurologia**, v. 38, n. 9, p. 860-864, 2004.

PEARSON, T. S. *et al.* Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. **Neurology**, v. 88, n. 17, p. 1666-1673, 2017.

PEREIRA, J. C. *et al.* Benefício da dieta cetogênica no tratamento em crianças com epilepsia: uma revisão da literatura. **Research, society and development**, v. 10, n. 15, p. e29101521809-e29101521809, 2021.

PEREIRA, É. S. *et al.* "Dieta cetogênica: como o uso de uma dieta pode interferir em mecanismos neuropatológicos." 2010.

POSAR, A.; SANTUCCI, M.. Unusual phenotype of glucose transport protein type 1 deficiency syndrome: a case report and literature review. **Journal of Pediatric Neurosciences**, v. 9, n. 1, p. 36-38, 2014.

PRAGALLAPATI, S.; MANYAM, R.. Glucose transporter 1 in health and disease. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, v. 23, n. 3, p. 443-449, 2019.

QIAN, H. *et al.* Clinical and genetic analysis of children with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. **Medicine International**, v. 4, n. 6, p. 1-10, 2024.

RUIZ HERRERO, J. *et al.* Classic ketogenic diet and modified Atkins diet in *SLC2A1* positive and negative patients with suspected GLUT1 deficiency syndrome: a single center analysis of 18 cases. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 840, 2021.

SANDU, Carmen *et al.* Ketogenic diet in patients with GLUT1 deficiency syndrome. **Maedica**, v. 14, n. 2, p. 93, 2019.

SALAZAR, M. F. *et al.* Analysis of dietary fats intake and lipid profile in Chilean patients with glucose transport type 1 deficiency syndrome: similarities and differences with the reviewed literature. **Frontiers in Nutrition**, v. 11, p. 1390799, 2024.

SCHOELER, N. E. *et al.* Favourable response to ketogenic dietary therapies: undiagnosed glucose 1 transporter deficiency syndrome is only one factor. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 57, n. 10, p. 969-976, 2015.

SCHWANTJE, M. *et al.* Glucose transporter type 1 deficiency syndrome and the ketogenic diet. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 43, n. 2, p. 216-222, 2020.

SCOPPOLA, C. *et al.* CACNA1A-Linked hemiplegic migraine in GLUT 1 deficiency syndrome: a case report. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 679354, 2021.

SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL. Nota Técnica sobre a prescrição das fórmulas nutricionais do Programa de Terapia Nutricional Enteral Domiciliar (PTNED). 2024. Disponível em: https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/0/SEI_GDF___135832563___Nota_Tecnica.pdf/90ef6ca6-e19a-35b1-1d28-c3c977cbd269?t=1710848661310. Acessado em: 20 Out. 2024.

SIMÕES, R. A. L. *et al.* Encefalopatia por deficiência de GLUT-1: relato de caso. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 52, n. 1, p. 65-71, 2019.

SPALICE, A.; GUIDO, C.. Cardiovascular risks of ketogenic diet for Glut-1 deficiency. **Pediatric neurology briefs**, v. 32, p. 8-8, 2018.

TANG, M.; MONANI, U. R. Glut1 deficiency syndrome: new and emerging insights into a prototypical brain energy failure disorder. **Neuroscience insights**, v. 16, p. 26331055211011507, 2021.

TANG, M. *et al.* Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome. **Annals of clinical and translational neurology**, v. 6, n. 9, p. 1923-1932, 2019.

TAYEBI, N. *et al.* Quantitative determination of *SLC2A1* variant functional effects in GLUT1 deficiency syndrome. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 10, n. 5, p. 787-801, 2023.

THORENS, B.; MUECKLER, M.. Glucose transporters in the 21st Century. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 298, n. 2, p. E141-E145, 2010.

TORNESE, G. *et al.* A case report of glucose transporter 1 deficiency syndrome with growth hormone deficiency diagnosed before starting ketogenic diet. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 46, p. 1-4, 2020.

VAN GEMERT, L. A. *et al.* Effects of sodium lactate infusion in two girls with glucose transporter 1 deficiency syndrome. **Neuropediatrics**, v. 54, n. 06, p. 365-370, 2023.

VERMEER, S. *et al.* A novel microdeletion in 1 (p34. 2p34. 3), involving the *SLC2A1* (GLUT1) gene, and severe delayed development. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 49, n. 5, p. 380-384, 2007.

VINING, E. P. *et al.* Ketogenic Diet Multi-Center Study Group. (. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. **Archives of neurology**, v. 55, p. 1433-1437. 1998.

VULTURAR, R. *et al.* One molecule for mental nourishment and more: glucose transporter type 1—biology and deficiency syndrome. **Biomedicines**, v. 10, n. 6, p. 1249, 2022.

ZAVALA, M. *et al.* Síndrome de deficiencia de GLUT-1. **Rev. neurol.(Ed. impr.)**, p. 178-179, 2019.

WANG, D.; PASCUAL, J. M.; DE VIVO, D.. Síndrome de deficiência do transportador de glicose tipo 1. 2018.

WANG, D. *et al.* Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 57, n. 1, p. 111-118, 2005.

WEI, Zihan; WANG, Luojun; DENG, Yanchun. Treatment of myoclonic-atonic epilepsy caused by *SLC2A1* de novo mutation with ketogenic diet: a case report. **Medicine**, v. 98, n. 18, p. e15428, 2019.

WILLEMSEN, M.A. *et al.* Upstream *SLC2A1* translation initiation causes GLUT1 deficiency syndrome. **European Journal of Human Genetics**, v. 25, n. 6, p. 771-774, 2017.

ZAVALA, M. *et al.* GLUT-1 deficiency syndrome. **Revista de Neurologia**, v. 69, n. 4, p. 178-179, 2019.