

Bruna Latif Rodrigues Carvalho

Clara Regina Claudino Coelho

Iara Gomes Breder

**ENCEFALOPATIA POR DEFICIÊNCIA DE GLUT1: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATO DE CASO**

IPATINGA

2021

Bruna Latif Rodrigues Carvalho
Clara Regina Claudino Coelho
Iara Gomes Breder

ENCEFALOPATIA POR DEFICIÊNCIA DE GLUT1: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO

Trabalho de conclusão de curso apresentado a UNIVAÇO- União Educacional do Vale do Aço S.A, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Orientador: Prof. Marcene de Souza Oliveira

Co-orientadora: Raquel Quintão Roque

IPATINGA

2021

ENCEFALOPATIA POR DEFICIÊNCIA DE GLUT1: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO

Bruna Latif Rodrigues Carvalho¹; Clara Regina Claudino Coelho¹; Iara Gomes Breder¹;
Raquel Quintão Roque²; **Marcone de Souza Oliveira**³

-
1. Acadêmicas do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
 2. Médica, geneticista na Clínica PróEvoluir e médica na Fundação São Francisco Xavier. Coorientadora do TCC.
 3. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: a Síndrome da Deficiência do Transportador de Glicose tipo 1 tem sido definida como uma doença genética tratável, que leva a uma deficiência energética no cérebro devido à falha no transporte de glicose, gerando um amplo espectro de sintomas neurológicos. **Objetivo:** relatar o caso de um paciente portador da síndrome em estudo e, para conhecimento da patologia, revisar a literatura científica sobre essa condição, caracterizando sua epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. **Relato de caso:** paciente masculino, 6 anos, apresentou crises convulsivas refratárias ao tratamento desde os 3 meses de idade, que evoluíram com piora aos 5 anos, cursando com atraso do neurodesenvolvimento e agravamento da epilepsia. Aos 6 anos foi diagnosticado, após conduta neuropediátrica especializada, por meio de painel genético e glicorraquia, instituindo-se tratamento com dieta cetogênica. Desde então, não apresentou novas crises e evoluiu com melhora do quadro neurológico. **Conclusão:** trata-se de uma doença rara, com baixo registro de incidência, acreditando-se ser subdiagnosticada, uma vez que é pouco conhecida. O diagnóstico precoce é essencial para o prognóstico do paciente e deve ser sustentado por conhecimentos clínicos, associados ao estudo da bioquímica e fisiologia da doença. A síndrome carece de mais estudos para que os pacientes possam se beneficiar de tratamento específico, com maior número de propedêuticas seguras, tanto medicamentosas, quanto dietéticas.

Palavras-chave: Epilepsia. Transportador de Glucose Tipo 1. Dieta Cetogênica. Encefalopatias.

Introdução

A Síndrome da Deficiência do Transportador de Glicose tipo 1 (GLUT1DS) foi descrita pela primeira vez por De Vivo et al. (1991) em um estudo com duas crianças que apresentavam hipoglicorraquia persistente, convulsões, atraso no desenvolvimento e um defeito genético envolvendo o GLUT1. Desde então, a GLUT1DS tem sido relatada e estudada, sendo definida como uma doença genética tratável, que leva a uma deficiência

energética no cérebro devido a falha no transporte de glicose, sua principal fonte de energia, gerando um amplo espectro de sintomas neurológicos (DE GIORGIS et al., 2016).

A GLUT1DS é uma doença rara, com baixo registro de incidência. Atualmente, são estimados cerca de 500 casos reportados em publicações (GHR, 2020). No entanto, acredita-se que a GLUT1DS seja subdiagnosticada, uma vez que é pouco conhecida e devido aos casos mais leves nem sempre serem submetidos à genotipagem. Desta forma, muitos pacientes convivem com a síndrome sem o diagnóstico adequado (HAO et al., 2020).

Nos dias atuais, a única causa conhecida para a GLUT1DS é a mutação do gene *SLC2A1*, responsável pela codificação do GLUT1. A perda de função do GLUT1 leva ao aporte energético diminuído para o sistema nervoso central, impedindo seu funcionamento adequado (SIMÕES et al., 2019).

Os sinais e sintomas da GLUT1DS podem surgir desde os primeiros meses de vida, sendo os principais a epilepsia resistente à medicação, a microcefalia e o atraso do desenvolvimento (WINCZEWSKA-WIKTOR et al., 2020). Além dos sintomas citados, podem surgir transtornos de linguagem e distúrbios de movimento, tais como ataxia, distonia, coreia e mioclonias. Estes sintomas podem ser contínuos ou intermitentes e podem, ainda, ser acentuados por fatores externos, como jejum, febre ou infecções (ZAVALA et al., 2019).

O tratamento com melhor resposta para a GLUT1DS é o uso de dieta cetogênica, que disponibiliza corpos cetônicos como alternativa à glicose, como fonte de energia para o cérebro (DACI et al., 2018). De acordo com Hao et al. (2020), a dieta modificada de Atkins poderia ser uma alternativa melhor a longo prazo, uma vez que a dieta cetogênica é bastante restritiva, o que dificulta sua manutenção por longos períodos de tempo.

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um paciente portador da GLUT1DS e elaborar uma revisão bibliográfica acerca desta condição clínica, além de comparar as características do quadro clínico deste paciente com as informações obtidas a partir da pesquisa.

Método

Trata-se de um relato de caso com revisão da literatura científica disponível em que foram aplicados alguns critérios, tais como qualis da revista, artigos publicados em língua inglesa, portuguesa e espanhola entre os anos de 2015 e 2021. Excetua-se o artigo citado "Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay" do New England Journal of Medicine, que publicou em 1991 o primeiro relato da GLUT1DS. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, SciELO, Medline, BIREME, Lilacs, GeneReviews e OMIM, além de livros didáticos e aplicadas as palavras-chave epilepsia, transportador de Glucose Tipo 1, erros inatos do metabolismo dos carboidratos, dieta cetogênica e encefalopatias metabólicas congênitas.

A seleção do caso clínico foi feita a partir do diagnóstico firmado e da relevância acadêmica identificada pelo professor orientador, tendo sido este apresentado aos alunos para a realização do trabalho. A família do paciente foi contactada com a finalidade de explicar detalhadamente o procedimento do estudo e quais informações, dentre resultados de exames e evoluções em prontuário, eram necessárias para o desenvolvimento do trabalho. A responsável pelo paciente declarou, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), estar ciente de todo o processo e permitiu que fossem utilizados os dados clínicos para a elaboração deste estudo. Após a prévia autorização, todos os dados clínicos, informações de exames laboratoriais e de imagem foram coletados, retrospectivamente, por meio de revisão de cópia dos prontuários.

Foi elaborado um quadro com as revistas utilizadas como referência para a produção do artigo, seguindo suas respectivas classificações Qualis, que abrangem A1, A2, B1, B2 e B3 e Fator de Impacto superior à 1,5 (APÊNDICE B).

Relato do caso

Paciente, masculino, seis anos, natural de uma cidade do interior de Minas Gerais, primeiro filho de pais não consanguíneos, gravidez sem intercorrências, parto natural. Necessitou de suporte ventilatório imediatamente após o nascimento, porém sem demais

complicações. Ao primeiro minuto de vida teve APGAR 9, e ao quinto minuto APGAR 10. Ao nascimento tinha peso de 3920g, comprimento de 53 cm e perímetro cefálico (PC) de 33,5cm, dados antropométricos que estavam dentro da faixa de normalidade. Obteve alta hospitalar no segundo dia de vida.

Aos 3 meses de vida a família percebeu os primeiros sinais patológicos dessa criança, que começou a apresentar crises convulsivas com duração de segundos, o que ensejou o início do tratamento com Ácido Valpróico, porém sem melhoras significativas. Mesmo assim, este tratamento foi mantido até os 5 anos de vida da criança. A família não soube especificar o tipo de crise ou a dosagem da medicação usada até este momento.

Aos 5 anos evoluiu com crises convulsivas de duração longa, de dez a quinze minutos, associadas à sonolência, sem perda de consciência, e com perda de movimento dos membros inferiores, muitas vezes resultando em quedas. Nesta época, realizou eletroencefalograma (EEG) que evidenciou vigília com anormalidades paroxísticas epileptiformes nas regiões centrotemporais e fronto-rolândicas, por vezes bilaterais e sincrônicas com predominância à direita e, por vezes, bilaterais e independentes, com espraio às regiões contíguas. Iniciou o uso de Oxcarbazepina, mas as crises se mantiveram refratárias ao tratamento.

O paciente teve desenvolvimento neuropsicomotor incompatível com a idade em todas as etapas do seu crescimento: sustentou a cabeça com 1 ano, rolou na cama com 1 ano e 6 meses, sentou-se sozinho e engatinhou com 2 anos. Ficou em pé sem apoio e falou as primeiras palavras com 2 anos e 6 meses, andou com 3 anos. A introdução de alimentos sólidos ocorreu aos 3 anos. Quase aos 5 anos, adquiriu o controle do esfíncter urinário, não possuindo, nos dias de hoje, controle de esfíncter anal, o que exige o uso de fraldas.

No início de suas consultas neuropediátricas, aos 6 anos, tinha crises que se caracterizavam com choro, perda de movimento dos membros inferiores, geralmente desencadeadas por situações de estresse emocional. A partir do relato da família, percebeu-se que a criança sofria de múltiplos tipos de crises, como mioclônicas, complexas generalizadas e focais discognitivas, sendo o último tipo o mais prevalente.

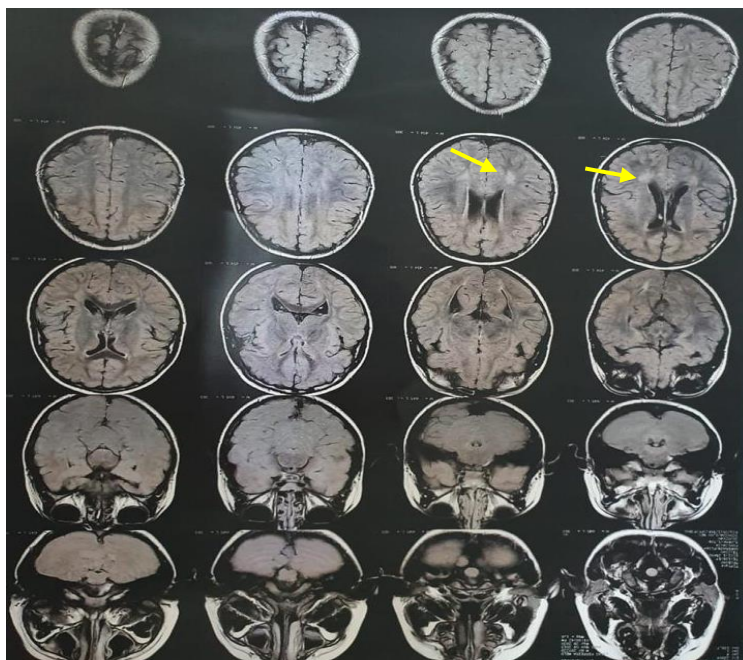
Durante o exame físico, observou-se um paciente agitado, porém cooperativo e responsivo a comandos, possuindo cognição rebaixada, fala atrasada e nervos cranianos normais. O paciente apresenta-se com tônus preservado, força grau 5, eutrófico, marcha atáxica com base alargada. Destaca-se ainda a presença de movimentos dismétricos pouco

coordenados e de reflexos osteotendinosos reduzidos, 2+/4+. Pesava 23,3 kg e media 1,21m, ambos com percentil entre 50 e 85. Tinha PC de 48,5 (percentil 2), o que caracterizava microcefalia.

A partir desta consulta, foi solicitada a realização de Ressonância Magnética do crânio (RM), que demonstrou discretas áreas de sinal hiperintenso nas regiões peritrigonais e adjacentes aos cornos occipitais dos ventrículos laterais bilateralmente, possivelmente associadas à mielinização tardia (figura 1). Estas alterações demonstravam um prejuízo no processo de mielinização deste paciente, mas este dado isolado não possibilitava diagnosticar uma patologia específica e por isso, houve segmento da propedêutica.

Solicitou-se, então, um painel genético para epilepsias, onde foi identificada a mutação do gene *SLC2A1* (figura 2). Além disto, foi feita punção lombar para coleta de líquido, o que apontou resultado de glicorraquia em 35mg/dL, com glicemia plasmática no mesmo momento de 98mg/dL. Estes exames possibilitaram o diagnóstico da GLUT1DS, sendo proposto tratamento com dieta cetogênica, sem relato de novas crises desde sua adoção. O paciente foi ainda encaminhado para tratamento multidisciplinar, com acompanhamento da fonoaudiologia, da fisioterapia, da terapia ocupacional e da psicopedagogia.

Figura 1: Ressonância magnética do paciente



Fonte: imagem cedida pela responsável

Figura 2: Resultado da investigação genética

Exame: Programa Epilepsias e Genética

Resultado

Diagnóstico: Deficiência do transportador cerebral de glicose tipo 1 (GLUT1) (OMIM # 612126)

Gene	Posição	Variação	Consequência	Cópias
SLC2A1	chr1:42.943.310 - 42.943.311	AC > A	p.Gly10Valfs*30 ENST00000426263	Heterozigose (1 cópia)

5 Patogênico

Fonte: imagem cedida pela responsável

Revisão da literatura

DEFINIÇÃO

A GLUT1DS é definida como uma doença genética causadora de uma deficiência energética no cérebro por prejudicar o transporte de glicose envolvendo o GLUT1. A ocorrência da síndrome se dá por uma mutação no gene *SLC2A1* que é, até o momento, o único gene conhecido relacionado a esta condição (DE GIORGIS et al., 2016). As manifestações clínicas mais relatadas são epilepsia, encefalopatia e atraso no desenvolvimento, além de microcefalia adquirida e distúrbios complexos do movimento (WEN-HAO et al., 2019).

EPIDEMIOLOGIA

A GLUT1DS é uma síndrome rara, existindo certa divergência na literatura quanto à sua prevalência. São estimados, aproximadamente, 500 casos descritos mundialmente desde seu primeiro relato em 1991. Entretanto, existem muitas desordens neurológicas que

podem causar sintomas similares, o que sustenta uma hipótese de que a doença seja subdiagnosticada (GHR, 2020).

Além disto, quando há sintomatologia mais simples, muitos pacientes não são submetidos à genotipagem, o que significa que convivem com a doença sem conhecimento do diagnóstico (HAO et al., 2017). Há, ainda, um estudo que aponta o complexo e variado fenótipo descrito da doença como causa de sua subnotificação (SIMÕES et al., 2019).

CAUSAS

A única causa conhecida para a deficiência do GLUT1 é a mutação do gene *SLC2A1*, responsável pela codificação genética deste transportador (WINCZEWSKA-WIKTOR et al., 2020). Este carreador está presente nos capilares cerebrais, além dos eritrócitos e astrócitos, e promove o transporte de glicose através da barreira hematoencefálica (NARVÁEZ et al., 2020).

O GLUT1 garante o transporte facilitado de glicose para o sistema nervoso central e é o carreador de energia mais importante do cérebro (KOCH; WEBER, 2018). Além disso, os transportadores de glicose desempenham a função de mensurar as concentrações de glicose no sangue, no líquido cefalorraquidiano e no interstício cerebral, agindo assim na regulação do funcionamento do conjunto cérebro-corpo (KOEPSELL, 2020).

A mutação presente no gene *SLC2A1* faz com que o GLUT1 tenha sua função diminuída ou até mesmo eliminada, reduzindo o transporte de glicose para o líquido cefalorraquidiano (GHR, 2020). A redução do aporte de glicose causa um déficit energético significativo para as células cerebrais, uma vez que esta é a principal fonte de energia para este órgão, o que gera as alterações no desenvolvimento cerebral (NARVÁEZ et al., 2020).

Além disto, a taxa de função do GLUT1 pode ser predita a partir do espectro de sintomas apresentados pelo paciente. Em portadores de fenótipos mais graves espera-se uma redução de 40-75% da função desse transportador, enquanto em pacientes com quadros mais leves, ou naqueles com sintomas intermitentes, a redução da função se aproxima de 25-35% (WANG; PASCUAL; DE VIVO, 2018).

A hipoglicorraquia, isoladamente, pode causar sintomas em pacientes de qualquer idade. Contudo, na GLUT1SD o déficit energético está presente desde uma idade muito

precoce, o que acarreta no aparecimento dos sintomas, geralmente, no início da vida (WEN-HAO, 2019). Por este motivo, existe a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces, pois quanto maior o tempo sem controle da afecção, maiores serão as consequências para a história natural da doença (WINCZEWSKA-WIKTOR, 2020).

ASPECTOS GENÉTICOS

O gene *SLC2A1* está presente no cromossomo 1, na citobanda p34.2 (NARVÁEZ et al., 2020). O diagnóstico molecular é estabelecido pela detecção de uma variante patogênica heterozigótica na maioria dos casos, e mais raramente, na presença de variantes patogênicas bialélicas no gene *SLC2A1*. A análise da realização do sequenciamento do gene em questão abrange a detecção de 83% das variantes patogênicas, entretanto, em 13% dos casos, pode-se fazer necessária a análise de detecção de deleções ou duplicações por meio da utilização de outras técnicas como PCR, MLPA (amplificação multiplex de sondas dependente de ligação) ou CGH (hibridização genômica comparativa por microarranjo). Principalmente nos casos em que o diagnóstico diferencial se fizer dificultoso, um painel multigênico que inclui o gene *SLC2A1* e outros genes de interesse pode ser utilizado (WANG; PASCUAL; DE VIVO, 2018).

O mecanismo de herança para a GLUT1DS é predominantemente autossômico dominante, sendo em 90% dos casos decorrentes de uma variante “*de novo*” e, destes, 10% podem ser herdadas de um pai afetado. Há, raramente, o mecanismo de herança autossômico recessivo. A penetrância é considerada completa para os casos herdados de maneira autossômica dominante, sendo que nos casos transmitidos de forma autossômica recessiva podem ser manifestados com um fenótipo leve ou os portadores são assintomáticos (WANG; PASCUAL; DE VIVO, 2018).

É possível perceber a existência de correlação entre a variação presente no gene *SLC2A1* e a severidade das manifestações clínicas do paciente, denominada correlação genótipo-fenótipo. Há uma associação de variantes missense com manifestações clínicas leves e moderadas; já os sítios de “*splicing*”, as variantes nonsense e as inserções estão associados com quadros clínicos de moderados a graves. Várias outras variantes patogênicas específicas, diversos pontos quentes e regiões gênicas foram descritas com

suas respectivas correlações fenotípicas (WANG; PASCUAL; DE VIVO, 2018).

Após o diagnóstico de GLUT1DS em um paciente, aconselha-se que os pais realizem exames de genotipagem. Apesar da herança autossômica ser rara, é possível que um dos pais apresente a mutação, porém em mosaicismo. Para o aconselhamento genético, é relevante informar a chance de herdabilidade da variante patogênica em 50% para filhos de um indivíduo afetado nos casos em que a herança é autossômica dominante (WANG; PASCUAL; DE VIVO, 2018).

ASPECTOS CLÍNICOS

A expressão fenotípica da GLUT1DS é bastante variável. A forma típica da síndrome, presente em cerca de 85% das vezes, se apresenta com quadros de epilepsia de início precoce e refratária ao tratamento, microcefalia adquirida, espasticidade, atraso no neurodesenvolvimento, déficit intelectual, distúrbios de linguagem e transtornos do movimento. O quadro clínico de cada paciente é variado e estes sintomas podem acontecer de forma isolada ou combinados entre si. Além disto, fatores externos como febre, jejum e infecção podem interferir na apresentação da sintomatologia (HAO et al., 2017; ZAVALA et al., 2019). Isto é explicado pelo desequilíbrio entre oferta e demanda de glicose no sistema nervoso central em situações de maior necessidade energética (CENTENO-ARISPE; ESCALANTE-CANORIO; ESCALANTE-GAVANCHE, 2016).

A variação menos comum da síndrome é menos grave. Representa cerca de 15% dos casos e não apresenta ataques epiléticos, podendo ter, entretanto, acometimento intelectual, ataxia ou distonia (ZAVALA et al., 2019).

Hao et al. (2017) relataram algumas manifestações da GLUT1DS e outros achados clínicos em sua pesquisa por ordem de prevalência: desenvolvimento anormal, epilepsia não especificada ou convulsões, ataxia, epilepsia de ausência, epilepsia mioclônica, fraqueza intermitente, resultado de ressonância magnética cerebral anormal, distonia, olhar involuntário intermitente, outras manifestações diversas, hemiplegia alternada, discinesia paroxística cinesiogênica e resultados anormais de teste não relacionados.

Quanto à época de início das manifestações clínicas, percebeu-se uma maior incidência durante a primeira infância e a fase pré-escolar, ou seja, nas fases em que o

metabolismo de glicose é mais acentuado. Isto porque a taxa metabólica de glicose é baixa durante o desenvolvimento fetal, começando a aumentar após o nascimento e atingindo seu pico aos 3 anos de idade, ocorrendo um declínio após a segunda década de vida (WANG; PASCUAL; DE VIVO, 2018).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce de GLUT1DS é fundamental para seu tratamento, entretanto, a doença é difícil de diagnosticar corretamente e em tempo hábil. É preciso, ainda, considerar o alto custo financeiro e a dificuldade de acesso aos exames. Atualmente, a prática diagnóstica é baseada em punção lombar para determinar se ocorre hipoglicorraquia, com a confirmação feita pela detecção de uma variante patogênica do gene *SLC2A1*. São considerados valores de glicose no líquido ≤ 40 mg/dl e lactato $<2,2$ mM, desde que não existam causas secundárias para a hipoglicorraquia (WEN-HAO et al., 2019).

Pacientes com suspeita da síndrome podem realizar testes metabólicos de plasma, urina e líquido cefalorraquidiano. Ademais, é de praxe a realização de eletroencefalogramas em pacientes que convulsionam. Nos pacientes mais jovens, a predominância de descargas com duração de até 2 segundos é mais observada, enquanto em adultos as mudanças são acentuadas e de alta amplitude (WINCZEWSKA-WIKTOR et al., 2020).

A ressonância magnética (RM) do cérebro pode mostrar alterações, tais como lesões isquêmicas localizadas ao redor dos ventrículos e alargamento do espaço ventricular e subaracnóide, que pode indicar atrofia cortical e subcortical (WINCZEWSKA-WIKTOR et al., 2020). Contudo, segundo Tang et al. (2019), apesar da microcefalia observada, a RM pode não evidenciar uma anormalidade significativa, o que sugere o desenvolvimento de uma estrutura cerebral típica.

TRATAMENTO

Após estudo da fisiopatologia e da clínica da GLUT1DS, foi possível concluir que para a manutenção das funções neuronais nos pacientes com esta deficiência, é necessário

o uso de outras fontes de energia na alimentação. Baseado no conhecimento metabólico de que o cérebro pode usar os corpos cetônicos como fonte de energia, a dieta cetogênica (KD) é prescrita como padrão ouro para o tratamento (SIMÕES et al., 2019).

O uso da KD como tratamento para epilepsias pode ser datado desde 1920, no entanto nos meados do século XX a ascensão das drogas antiepilépticas tomou o lugar deste tratamento. Atualmente, é possível perceber um retorno do interesse por essa terapia, principalmente como uma alternativa no manejo de pacientes que não respondem bem ao uso de fármacos antiepiléticos (CASTRO; HERESI, 2020).

A resposta metabólica à implementação da KD se dá pelo uso de corpos cetônicos como principal fonte de energia para o cérebro, a partir da manutenção de um estado cetogênico (SAMPAIO; TAKAKURA; MANREZA, 2017). Os corpos cetônicos (acetoacetato, acetona e B-hidroxibutirato) são os produtos da degradação dos lipídios implementados nesta dieta e podem ser medidos no sangue e na urina, possibilitando uma monitorização do estado de cetose destes pacientes e da adesão à dieta (WANG; PASCUAL; DE VIVO, 2018).

O acetoacetato e o B-hidroxibutirato são convertidos em acetil-CoA e oxidados no ciclo do ácido cítrico, produzindo ATP. Estes corpos cetônicos podem ser usados então como fonte de energia para tecidos corporais. Mesmo no cérebro, que utiliza preferencialmente glicose como fonte de energia, quando há longos períodos de jejum existe uma adaptação para que os corpos cetônicos passem a ser utilizados como combustível (NELSON; COX, 2019).

A KD vem se mostrando eficaz para o tratamento da GLUT1DS, uma vez que induz uma miríade de mudanças celulares e moleculares, normalizando a excitabilidade neuronal e promovendo neuroproteção para estes pacientes. Apesar dos mecanismos de ação não estarem completamente elucidados, teoriza-se que a KD seja responsável por uma melhora da função das mitocôndrias e que tenha ação anti-inflamatória (GAVRILOVICI; RHO, 2021).

Acredita-se que o mecanismo de ação da KD seja mediado por múltiplos fatores. Entre eles, o aumento de neurotransmissores como GABA, glutamato, adenosina e noradrenalina, a modulação de receptores sinápticos e canais de íons, além de alterações na microbiota intestinal (GRAVILOVICI; RHO, 2021).

Trata-se de uma dieta rica em gorduras, com baixa ingestão de proteínas e carboidratos e uma proporção aproximada de 4g de gordura para cada 1g de carboidrato e

proteína ingeridos. A KD promove neuroproteção e diminuição da epilepsia, uma vez que reduz o consumo de glicose do cérebro, fornecendo corpos cetônicos como fontes alternativas de energia (DACI et al., 2018).

Os estudos atuais preconizam que a KD deve ser introduzida precocemente e mantida até a adolescência, garantindo uma melhor cognição e melhor desenvolvimento psicomotor dos pacientes, além de melhorar as funções das mitocôndrias, aumentando a energia celular. Quando há boa aceitação da dieta, a melhora dos sintomas é percebida semanas ou meses após o início da terapia, com controle das crises convulsivas, das desordens paroxísticas e dos distúrbios motores (SIMÕES et al., 2019).

Entretanto, a manutenção da KD a longo prazo pode trazer consequências ao paciente por ser uma dieta com um consumo desequilibrado de macro e micronutrientes. Além de um déficit proteico e vitamínico, ocorre uma alta ingestão de lipídios, ocasionando dislipidemia em alguns casos, e até mesmo aterosclerose e complicações cardiovasculares (ALBERTI et al., 2016). O que acontece é que muitas vezes os níveis plasmáticos de lipídios podem elevar-se pela manutenção da KD, significando ainda aumentos importantes nas lipoproteínas aterogênicas, relatados em crianças após 6 meses de tratamento. Desta maneira, embora existam estudos que apontam um retorno destes níveis com um tempo maior da dieta, a preocupação com as alterações funcionais vasculares a longo prazo perdura, justificando a necessidade de mais estudos para investigação desse fenômeno (VAN DER LOUW, 2016).

Outro fator a ser observado é a perda significativa de massa óssea, principalmente naqueles pacientes que fazem uso de drogas anticonvulsivantes, pois estes interferem no metabolismo da vitamina D, do cálcio e do fósforo (ALBERTI et al., 2016). Há, também, o desafio do abandono da dieta. Desta maneira, ainda que nos dias atuais o uso da KD seja generalizado, torna-se clara a necessidade de outras terapias para a doença (TANG et al., 2019). Além disto, outros estudos precisam ser feitos com o objetivo geral de avaliar a dieta cetogênica, incluindo dados como a idade do paciente quando introduzida, a duração do tratamento e o tipo exato de dieta (KIM et al., 2019).

Outro ponto importante na discussão da KD é que os corpos cetônicos não são uma substituição energética completa em áreas como o cerebelo, o tálamo, os gânglios da base e seus circuitos associados. Mesmo que estes sejam a única alternativa como combustível, não são uma substituição absoluta (DE GIORGIS et al., 2016).

É importante salientar que a dieta só deve ser implementada após avaliação e com acompanhamento de equipe multidisciplinar especializada. Devem ser feitos exames específicos, como função renal e hepática periódica e avaliação individualizada, a fim de reduzir e controlar adversidades na saúde dos pacientes (SIMÕES et al., 2019). Além disso, orienta-se a suplementação de L-carnitina, uma vez que a KD é deficiente desse composto (WANG; PASCUAL; DE VIVO, 2018).

Entre as outras terapias estudadas para a GLUT1DS, encontra-se o ácido lipoico, um antioxidante que atua como uma coenzima no metabolismo energético, melhorando a captação de glicose (SIMÕES et al., 2019). A triheptanoína é um triglicerídeo sintético que está sendo testada como um suplemento dietético para esses pacientes, os resultados preliminares dos estudos mostraram melhora na taxa metabólica de oxigênio no cérebro, diminuição das convulsões e melhora do desempenho neuropsicológico. Apesar de se encontrarem em fase inicial, existem estudos sobre terapia genética que sugerem que a restauração da função do GLUT1 no início da vida teria um efeito terapêutico nesses pacientes (WANG; PASCUAL; DE VIVO, 2018).

Tang et al. (2019) cita que em um ensaio clínico randomizado, cego e controlado por placebo, a triheptanoína falhou em demonstrar benefícios para pacientes que apresentam convulsões ou desordens paroxísticas do movimento, o que sugere que seu uso terapêutico seja limitado.

Algumas outras medicações podem ser usadas para tratamento residual dos sintomas, como lamotrigina, fenitoína e carbamazepina. Se o paciente já está em tratamento com a KD, é preconizado que seja evitado o uso de Valproato, Zonisamida, Topiramato e Acetazolamida. Deve-se, também, sempre evitar o uso de substâncias que possam agir sobre o GLUT1, como etanol, cafeína, fenobarbital, diazepam e antidepressivos tricíclicos (SIMÕES et al., 2019).

É importante salientar a necessidade de acompanhamento multidisciplinar nestes pacientes, bem como a disciplina de familiares e cuidadores, para que haja um controle minucioso da dieta, com atenção especial para o surgimento de possíveis efeitos adversos. Recomenda-se o segmento global, com sincronismo entre neuropediatria, enfermagem e nutrição (VAN DER LOUW et al., 2016).

PROGNÓSTICO

A qualidade de vida dos pacientes com GLUT1DS está diretamente relacionada ao seu diagnóstico precoce. É importante que este seja pensado assim que houver suspeita clínica em pacientes pediátricos e mesmo em pacientes mais velhos com epilepsia e outras desordens do movimento. O bom prognóstico da doença também está diretamente relacionado com a dieta cetogênica, que traz resultados efetivos em controlar a epilepsia e os sintomas do movimento, além da melhora da função cognitiva (KIM et al., 2019).

Discussão

O exame molecular realizado no paciente é um painel multigênico por sequenciamento de nova geração para detecção de genes envolvidos em doenças que cursam com convulsões e inclui a análise do gene *SLC2A1*. O resultado do exame apresentou mutação em heterozigose na posição genômica chr1:42.943.310-42.943.311 do gene *SLC2A1*, com a variação AC>A. A variante encontrada promove a substituição do aminoácido glicina no códon 10 pelo aminoácido valina, gerando a partir deste ponto uma mudança da matriz de leitura e subsequente criação de um códon de parada prematuro, interrompendo a tradução protéica. A consequência desta variante foi a perda de função da proteína, ou seja, uma proteína disfuncional. Em comunhão com a descrição do laboratório de análise, esta variação nunca foi previamente descrita na literatura mundial e é considerada patogênica (VAR SOME, 2018; OMIM, 2021).

A variação indicada no quadro de resultado mostra que o nucleotídeo C na posição cromossômica informada foi deletado, portanto a representação desta deleção é AC > A. Adicionalmente, segundo as recomendações da American College of Medical Genetics and Genomics para classificação de variantes, esta mutação é considerada patogênica mesmo não descrita na literatura médica, pois trata-se de uma variante que leva à perda de função, no caso um *frameshift*, e a disfunção no gene *SLC2A1* é o mecanismo conhecido de patogenicidade. Além disto, a variante está ausente em bancos de controle, bem como preditores "*in silico*" de patogenicidade sugerem que esta variante seja deletéria (ACMG, 2021).

Considerada uma variante *nonsense*, conforme já descrito na correlação genótipo-fenótipo, pode ser esperada uma manifestação clínica de moderada a grave do paciente, isto, desconsiderando a intervenção terapêutica que promove redução das perdas e melhoria nas aquisições funcionais. Portanto, justifica-se o acompanhamento e monitoramento do caso clínico citado como contribuição para a descrição do prognóstico do paciente em detrimento do tratamento.

Em um estudo realizado por De Giorgis et al. (2016) foram analisados 35 pacientes com mutação no gene SLC2A1 a fim de investigar as manifestações clínicas mais comuns e incomuns da GLUT1SD. Entre as manifestações típicas, estavam presentes epilepsia (82,2%), deficiência intelectual (71,4%), discinesia paroxística induzida por exercícios (54,3%), microcefalia (37,1%) e desordens do movimento (14,3%). Entre os sintomas incomuns, encontram-se a discinesia paroxística cinesio gênica e não cinesio gênica, fadiga e outras desordens paroxísticas do movimento.

O paciente do caso relatado apresentava algumas destas manifestações, mais notadamente a epilepsia, o atraso neurológico e a microcefalia. É importante ressaltar que a amostra populacional deste estudo é bastante reduzida, porém, levando em consideração quão pequena é a população afetada por essa síndrome, é compreensível a escassez de casos disponíveis para estudo.

Outro estudo, este de maior escala, foi realizado por Hao et al. (2017), com 181 pacientes com idades entre 0 e 65 anos, o que permitiu uma análise melhor das características da doença a longo prazo. Esta pesquisa sugere que, ao contrário do que é preconizado, a dieta cetogênica não deve ser considerada a única ou principal opção de tratamento para a GLUT1SD. Os pesquisadores relatam que outras alternativas como a dieta modificada de Atkins e a dieta de baixo índice glicêmico obtiveram taxas de sucesso no controle das manifestações semelhantes às da dieta cetogênica, com a vantagem de terem uma melhor probabilidade de adesão pelos pacientes. De acordo com Daci et al. (2018), a dieta modificada de Atkins também induz cetose, porém sem restrição de proteínas e líquidos, e com uma proporção 1:1 de gordura e proteína/carboidrato, o que a tornaria mais tolerável e menos restritiva. O estudo de Hao et al. (2017) sugere também que a idade de início do tratamento seja mais importante do que o tipo de dieta implementada: quanto mais precoce o diagnóstico e o início do tratamento, melhor o prognóstico dessa síndrome.

Apesar de novos estudos questionarem a superioridade da dieta cetogênica, ela ainda é considerada padrão ouro na maior parte da literatura disponível atualmente (TANG et al., 2019). No caso relatado, houve um atraso no diagnóstico, o paciente foi tratado por anos com drogas inefetivas para sua condição e atualmente faz uso da dieta cetogênica e vem demonstrando melhora de seu quadro.

Em relação ao padrão de crescimento apresentado pelos pacientes com GLUT1SD, uma pesquisa italiana liderada por Bertoli et al. (2020) investigou, entre outros parâmetros, o peso, a estatura e o índice de massa corpórea (IMC) ao nascimento e no momento do diagnóstico de 30 pacientes. O estudo demonstrou que, ao nascimento, 21% dos pacientes tinham peso abaixo do esperado e 79% tinham peso adequado; 93% tinham comprimento adequado, enquanto 7% tinham comprimento acima do score +1,645. O paciente do relato nasceu medindo 52cm (escore entre 0 e +2) e pesando 3920g (escore entre 0 e +2), ambos adequados para recém nascidos a termo, similar à maioria dos pacientes que participaram da pesquisa.

Esta mesma pesquisa mostrou também que no momento do diagnóstico 19,2% dos pacientes estavam abaixo do peso ideal e 10% tinham altura abaixo do esperado para a idade. Percebeu-se que o IMC e altura abaixo da média ocorreram apenas em pacientes menores de 10 anos de idade, o que sugere um atraso no crescimento destas crianças e não uma completa falha (BERTOLI et al., 2020). No momento do diagnóstico, o paciente do caso relatado tinha peso, altura e IMC todos dentro da faixa de normalidade para sua idade (percentil 50), assim como acontece para a maioria das crianças com essa condição.

Conclusão

De acordo com este estudo, pode-se inferir que a GLUT1DS é uma doença de registro recente, de sintomatologia complexa, com poucos relatos, definições de tratamento ainda incertas e que, em muitos casos, pode ser subdiagnosticada. É importante salientar o papel do diagnóstico precoce para a qualidade de vida do paciente, já que se trata de doença com potencial para desencadear quadros neurológicos graves e sequelas.

O caso relatado permite refletir sobre a primordialidade do conhecimento básico bioquímico e fisiológico como ponto de partida para diagnósticos complexos. Além disto, o acompanhamento da melhora clínica do paciente instiga a busca pelo entendimento aprofundado do mecanismo de ação da doença. É necessário que o profissional da saúde esteja atento à sintomas adversos e atípicos de condições clínicas específicas, o que justifica a necessidade de avanços nas pesquisas a respeito das síndromes genéticas.

A fim de garantir uma melhora no prognóstico, é necessário que se invista mais no estudo da patologia, do seu diagnóstico e do seu tratamento, reforçando alternativas seguras para o uso das medicações e um acompanhamento resolutivo das opções de dieta.

Agradecimentos

A Deus, por toda força e esperança conferida para que o grupo perseverasse na realização deste trabalho. Às famílias dos pesquisadores, por serem fonte de amor e incentivo incondicional. À toda equipe da UNIVAÇO, principalmente à professora Analina, por todos os conselhos e diálogos fundamentais. À Dra. Raquel Quintão pelos sábios conhecimentos em genética. Aos amigos que acompanharam e torceram pela realização desse projeto. Por fim, ao querido Dr. Marcone, por compartilhar seu conhecimento, incentivar, orientar e inspirar o crescimento de suas alunas. Gratidão e admiração são os sentimentos que ficam!

GLUT 1 DEFICIENCY ENCEPHALOPATHY: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Abstract

Introduction: Glucose Transporter Deficiency Syndrome type 1 has been defined as a treatable genetic disease, which leads to an energy deficiency in the brain due to failure in glucose transport, generating a wide spectrum of neurological symptoms. **Objective:** to carry out a case report of a patient with the syndrome under study and, for knowledge of the pathology, to review the scientific literature on this condition, characterizing its epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Case report:** LFM, male, 6 years old, had seizures refractory to treatment since 3 months of age, which worsened at 5 years of age, leading to delayed neurodevelopment and worsening of epilepsy. At the age of 6, he was diagnosed after specialized neuropediatric management, using a genetic panel and glycorrachia, instituting treatment with a ketogenic diet. Since then, he has not presented new crises and has evolved with an improvement in his neurological condition. **Conclusion:** It is a rare disease, with a low incidence record, believed to be underdiagnosed, since it is little known. Early diagnosis is essential for the patient's prognosis and must be supported by clinical knowledge, associated with the study of the biochemistry and physiology of the disease. More studies are needed so that patients can benefit from specific treatment, with a greater number of safe drug and dietary alternatives.

Keywords: Epilepsy. Glucose Transporter Type 1. Inborn errors of carbohydrate metabolism. Ketogenic Diet. Congenital Metabolic Encephalopathies.

Referências

ACMG. American College of Medical Genetics and Genomics. **Technical Standards and Guidelines**. 2021. Disponível em: https://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/Technical_Standards_and_Guidelines.aspx. Acesso em: 31 maio 2021.

ALBERTI, M. J. et al. Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 114, n. 1, p. 56-63, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5546/aap.2016.eng.56>. Acesso em: 23 maio 2021.

BERTOLI, S. et al. Glucose transporter 1 deficiency syndrome: nutritional and growth pattern phenotypes at diagnosis. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n.9, p. 1290-1298, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41430-020-0662-z>. Acesso em: 25 out. 2020.

CASTRO, F. V.; HERESI, C. V. Dieta cetogénica para el manejo de la epilepsia fármacorresistente en pediatría. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 91, n. 5, p. 669-671, 2020. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000500669&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 22 maio 2021.

CENTENO-ARISPE, J. J.; ESCALANTE-CANORIO, J.; ESCALANTE-GAVANCHO, C. Síndrome de déficit de GLUT1: Reporte de un fenotipo atípico. **Revista Mexicana de Neurociencia**, v. 17, n. 1, p. 98-104, 2016. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2016/rmn161j.pdf>. Acesso em: 28 maio 2021.

DACI, A. et al. Individualizing Treatment Approaches for Epileptic Patients with Glucose Transporter Type1 (GLUT-1) Deficiency. **International journal of molecular sciences**, vol. 19, n.1, p. 122-132, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796071/>. Acesso em: 21 jul. 2020.

DE GIORGIS, V. et al. Atypical Manifestations in Glut1 Deficiency Syndrome. **Journal of Child Neurology**, v. 31, n. 9, p. 1174–1180, 2016. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0883073816650033>. Acesso em: 21 jul. 2020.

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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/171454>. Acesso em: 21 jul. 2020.

GHR. Genetic Home Reference. **GLUT1 deficiency syndrome**. 2020. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/glut1-deficiency-syndrome>. Acesso em: 21 jul. 2020.

GAVRILOVICI, C.; RHO, J.M. Metabolic epilepsies amenable to ketogenic therapies: Indications, contraindications, and underlying mechanisms. **Journal of Inherited**

Metabolic Disease, v. 44, n. 1, p. 42-53, 2021. Disponível em: [https://doi:10.1002/jimd.12283](https://doi.org/10.1002/jimd.12283). Acesso em: 22 maio 2021.

HAO, J. et al. Clinical Aspects of Glucose Transporter Type 1 Deficiency: Information From a Global Registry. **JAMA Neurology**, v. 74, n.6, p. 727-732, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5822202/>. Acesso em: 21 jul. 2020.

KIM, H. et al. Diagnostic Challenges Associated with GLUT1 Deficiency: Phenotypic Variabilities and Evolving Clinical Features. **Yonsei Medical Journal**, v. 60, n. 12, p. 1209-1215, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.12.1209>. Acesso em: 25 out. 2020.

KOCH, H. WEBER Y.G. The glucose transporter type 1 (Glut1) syndromes. **Epilepsy & Behavior**, v. 91, p. 90-93, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.010>. Acesso em 22 maio 2021.

KOEPSSELL, H. Glucose transporters in brain in health and disease. **Pflugers Archiv**, v. 472, n. 9, p. 1299-1343, 2020. Disponível em: [https://doi:10.1007/s00424-020-02441-x](https://doi.org/10.1007/s00424-020-02441-x). Acesso em: 22 maio 2021.

NARVÁEZ, C. et al. Phenotypic variability of GLUT1 deficiency: when is necessary to suspect? **Revista Chilena de Pediatría**, v. 91, n. 2, p. 260-262, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730547/>. Acesso em: 25 out. 2020.

NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 7.ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. **GLUT1 deficiency syndrome 1; GLUT1DS**. 2021. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/606777>. Acesso em: 25 maio 2021.

SIMÕES, R. A. L. et al. Encefalopatia por deficiência de glut-1. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 52, n. 1, p. 65-71, 2019. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/151046>. Acesso em: 21 jul. 2020.

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. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6764625/>. Acesso em: 25 out. 2020.

VAN DER LOUW, E. et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 20, n. 6, p. 798-809, 2016. Disponível em: [https://doi:10.1016/j.ejpn.2016.07.009](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.009). Acesso em: 23 maio 2021.

VAR SOME. **The Human Genomic Variant Search Engine**. Oxford Bioinformatics, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty897>. Acesso em: 25 maio 2021.

WANG, D.; PASCUAL, J.M.; DE VIVO, D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. **GeneReviews** [Internet]. 2002 [Updated 2018]. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/>. Acesso em: 22 maio 2021.

WEN-HAO, Y. et al. Developmental outcomes and prevalence of SLC2A1 variants in young infants with hypoglycorrhachia. **Brain & development**, v.41 n.10, p.854–861, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.07.004>. Acesso em: 25 out. 2020.

WINCZEWSKA-WIKTOR, A. et al. Variety of symptoms of GLUT1 deficiency syndrome in three-generation family. **Epilepsy & Behavior**, v. 106, e. 107036, 2020. Disponível em: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(20\)30215-8/pdf](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(20)30215-8/pdf). Acesso em: 21 jul. 2020.

ZAVALA, M. et al. Síndrome de deficiência de GLUT-1. **Revista de Neurologia**, v. 69, n.4, p. 178-179, 2019. Disponível em: <https://www.neurologia.com/articulo/2019126>. Acesso em: 21 jul. 2020.

APÊNDICE A: Modelo de Termo de Consentimento livre e esclarecido
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
RELATO DE CASO

Título da pesquisa: Encefalopatia por deficiência de glut1: revisão de literatura e relato de caso

Pesquisador Responsável: Dr. Marcone de Souza Oliveira

Telefone(s) de contato:

E-mail:

1. A Sra. está sendo convidada a permitir que o caso clínico de seu filho seja publicado pelos pesquisadores Bruna Latif Rodrigues Carvalho, Clara Regina Claudino Coelho, Iara Gomes Breder, Prof. Dr. Marcone de Souza Oliveira e Dr^a. Raquel Quintão Roque, na forma de relato de caso, em encontros científicos e acadêmicos além de possível publicação em revista científica;
2. Sua participação incluirá responder às perguntas feitas pelos pesquisadores para fornecer informações acerca da história clínica da sua doença, autorizar a coleta dos dados dos resultados de exames realizados e das informações contidas na cópia do prontuário médico bem como permitir o uso de imagens, desde que estas sejam apenas para fins científicos e sem identificação pessoal;
3. Ao participar desta pesquisa o seu filho pode não ter nenhum benefício direto. Entretanto, as informações adquiridas poderão proporcionar um maior conhecimento dos aspectos relacionados à sua condição clínica e com isso contribuir com a literatura médica para que o estudo de seu caso possa beneficiar além de seu filho outros pacientes;
4. A participação de seu filho nesta pesquisa não terá complicações legais. Os riscos ou desconfortos previstos, se concordar em participar deste estudo, estão relacionados à exposição do caso e uma expectativa pessoal de que os pesquisadores possam melhorar a situação clínica de seu filho. Salienta-se que sua identidade será totalmente preservada e que possíveis benefícios da realização do estudo, quando existirem, serão

compartilhados e discutidos com você;

5. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e, portanto, esta pesquisa não oferece riscos à sua dignidade.

6. A Sra. tem liberdade de se recusar a permitir que o caso de seu filho seja publicado e ainda se recusar a continuar participando até que o trabalho seja publicado, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre este estudo através do telefone dos pesquisadores.

7. A Sra. não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa e também não haverá compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, esta será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Esclareço que li as informações acima, recebi as explicações sobre a natureza, os riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício. Ao assinar duas vias deste termo, não estou desistindo de quaisquer direitos do meu filho. Uma via deste termo me foi dada e a outra arquivada.

Nome do Participante: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____

CPF: _____ Data ___/___/_____

Nome do pesquisador responsável: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

CPF: _____ Data ___/___/_____

APÊNDICE B- Revistas utilizadas como referência para a produção do artigo.

Quadro 1: Revistas utilizadas como referência para a produção do artigo.

Título da Revista	Classificação
Annals of Clinical and Translational Neurology	Qualis A1
Archivos Argentinos de Pediatría	Qualis B3
Arquivos de Neuro-psiquiatria	Qualis B3
Brain & Development	Qualis B2
Epilepsy & Behavior	Qualis B1
European Journal of Clinical Nutrition	Qualis A2
European Journal of Paediatric Neurology	Qualis B1
International Journal of Molecular Sciences	Qualis A2
JAMA Neurology	Qualis A1
Journal of Child Neurology	Qualis B2
Journal of Inherited Metabolic Disease	Qualis A2
Medicina (Ribeirao Preto)	Qualis B3
New England Journal of Medicine	Qualis A1
Pflügers Archiv	Qualis A2
Revista Chilena de Pediatría	Qualis B2
Revista de Neurologia	Qualis B3
Revista Mexicana de Neurociencia	Qualis B3
Yonsei Medical Journal	Fator de impacto 1.9