

DIETA ATKINS MODIFICADA PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME DA DEFICIÊNCIA DO TRANSPORTADOR DE GLICOSE DO TIPO 1

EDUARDA COUTO PLÁCIDO NUNES¹; MARINA DOS SANTOS²; BÁRBARA PETER GONÇALVES²; BETÂNIA BOEIRA SCHEER²; MARIA VERÓNICA MARQUÉZ COSTA²; SANDRA COSTA VALLE³;

¹Universidade Federal de Pelotas – nutri.eduardaplacido@yahoo.com.br

²Universidade Federal do Pampa – marina.wicks@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – barbarapeterg@gmail.com

²Hospital-Escola HE/EBSERH – nutricionistabetania@gmail.com

²Hospital-Escola HE/EBSERH – veromarquez15@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – sandravalle@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O transportador de glicose tipo 1 (GLUT1) é uma glicoproteína codificada pelo gene SLC2A1, responsável pelo transporte de D-glucose, com expressão elevada nas células endoteliais da barreira hematoencefálica e astrócitos. Variantes patogênicas neste gene produzem a Síndrome da deficiência do transportador de glicose do tipo 1 (SDGLUT1), acarretando prejuízo no metabolismo energético encefálico e epilepsia refratária a medicamentos. Para pacientes com SDGLUT1 a dieta cetogênica (DC) deve ser a primeira opção terapêutica, fornecendo ao encéfalo energia alternativa proveniente de corpos cetônicos, em especial do β -hidroxibutirato (BHB (KLEPPER et al., 2020; SCHWANTJE et al., 2020)).

A DAM é eficaz no controle da epilepsia refratária com a vantagem de permitir maior flexibilidade quanto à ingestão de calorias e proteínas. Contudo, seu manejo exige mudanças extremas em relação a dieta habitual, com restrição de carboidratos, a no máximo 10% do valor calórico total da dieta (VCT) e aumento das gorduras entre 60 a 70%. Estas mudanças consistem numa barreira para sua manutenção, já que alguns pacientes apresentam baixa aceitabilidade e intolerância à dieta hiperlipídica (PIETRZAK et al., 2022; GAUTHIER et al., 2020). Neste estudo relatamos a utilização de DAM, com uso controlado de alimentos habituais e alcance do teor lipídico com fórmula metabólica cetogênica (FC), para o tratamento da epilepsia relacionada a SDGLUT1.

2. METODOLOGIA

Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, branca, quatro anos de idade, com histórico de crise tônico-clônica aos 11 meses de vida, com diagnóstico de epilepsia mioclônica e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e alteração na marcha aos 2 anos, crises diárias de hipotonia seguidas de ausência, sem período pós-ictal, sem perda de controle dos esfíncteres. Acompanhada desde julho de 2020, sem melhora das crises mioclônicas, apresentando quedas frequentes, em uso de Levetiracetam 100mg, 4,5mL, 2 vezes ao dia; Ácido valpróico 250mg, 4,5mL, 2 vezes ao dia e Clobazam 10mg, ½ comprimido 2 vezes ao dia.

O diagnóstico da SDGLUT1 foi realizado em dezembro de 2020 e consistiu na história clínica, eletroencefalograma (EEG) e exame genético. O EEG mostrou anormalidade paroxística, compatível com a hipótese diagnóstica de SDGLUT1, confirmada pela identificação da variante *p.gly76Ala* no gene *SLC2A1* através de sequenciamento de nova geração.

Foram realizadas as avaliações antropométrica, dietética, bioquímica e clínica nutricional. A antropometria mostrou peso, estatura, IMC e perímetro cefálico adequados para a idade (WHO, 2006). A avaliação dietética indicou ingestão energética adequada e distribuição de macronutrientes com predomínio de carboidratos (65%). No exame físico foi observada hipotonia de face, exames laboratoriais sem alterações. A Escala de Qualidade de Vida da Criança com Epilepsia (CAVE) (RAMÍREZ-RODRÍGUEZ et al., 2020). e um questionário sobre a frequência de espasmos musculares e quedas foi aplicado com a finalidade de comparar o início e o final do tratamento.

A DAM iniciou em junho de 2021, o planejamento consistiu em dieta normocalórica (1330 kcal/dia), normoprotéica (24%), contendo 71% de gorduras e 5% (15 g/dia) de carboidratos, suplementada com FC, proporção cetogênica de 1,1g de gordura: 1g de carboidratos + proteínas. À mãe, foi orientado o uso da balança e a leitura e interpretação de rótulos nutricionais.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No retorno em 15 dias, foi constatada preservação do estado nutricional e boa tolerância e aceitação da dieta, porém haviam erros dietéticos quanto aos alimentos fonte de carboidratos e assim a partir desta etapa eles passaram a ser pesados e computado o teor de carboidrato por grama de alimento. A cetonemia ainda não havia sido avaliada, uma vez que o sistema de saúde não tinha disponível, naquele momento, as fitas reagentes específicas. Apesar disso, já havia relato de melhora nas crises mioclônicas.

Em novembro de 2021 houve aumento para 20g de carboidratos/dia, o repertório de receitas foi ampliado, sendo elaborado e disponibilizado à mãe um sistema de cálculo do teor de carboidratos no Excel®, visto que este ainda era o principal ponto a ser melhorado. Já em dezembro de 2021, a critério da neuropediatria, foi iniciada redução da medicação, sendo prescrito somente Levetiracetam 100mg, 4mL, 2 vezes ao dia. Não havia medida regular da cetonemia até aquele momento.

Na consulta de março de 2022 observou-se inapetência e menor aceitação da DAM, manutenção do estado nutricional e boa adesão a FC, melhora mantida da epilepsia e das quedas, mesmo com redução da medicação. Neste ponto, foi possível iniciar a medida de cetonemia 1 vez ao dia, sendo constatados níveis médios de BHB de 3 mmol/L. Foi prescrito suplemento de vitaminas e minerais: Tiamina (B1) 300 µg, Riboflavina (B2) 300 µg; Ácido fólico (B9) 200 µg; Vitamina D 10 µg; Magnésio 70mg; Manganês: 0,7 mg, Selênio 15 mg, para atingir a Ingestão Dietética de Referência (IDR, 2001). Em julho de 2022 o teor de carboidratos foi aumentado para 25 g/dia, a cetonemia estava adequada, houve melhora na aceitação da dieta e o estado nutricional estava preservado e houve nova redução na dosagem da medicação. A frequência de medidas de cetonemia dentro do alvo terapêutico, entre 2-5 mmol/L, foi superior a 80%.

Em dezembro de 2022 aconteceu a última consulta para este estudo, a paciente mantinha boa aceitação da dieta, crescimento normal, curvas de crescimento ascendentes, exames bioquímicos e cetonemia adequados, mas

houve um quadro de hipercetose (7,3 mmol). Segundo a escala CAVE o percentual de melhora foi de 60% para as crises mioclônicas e de 40% para controle das crises, comportamento e na percepção da mãe quanto a criança. Segundo a percepção da mãe, não ocorreram mais crises de ausência e quedas, houve melhora do aprendizado e melhora notável do controle e da força muscular, quando a paciente passou a correr, brincar e ao cair levantar-se rapidamente. Quanto aos efeitos adversos, além da inapetência inicial, foi relatada constipação.

Neste caso é relatada a melhora da epilepsia em uma paciente de 4 anos de idade com SDGLUT1, submetida a DAM associada à contagem de carboidratos e ao uso de FC. A individualização da dieta com a presença de alimentos de maior aceitação, ainda que muito bem controlados quanto ao teor de carboidratos e o alcance do teor de gordura proveniente de uma fonte palatável, a exemplo da FC, permitiu melhor adesão ao plano alimentar e a obtenção de níveis terapêuticos de corpos cetônicos.

Optou-se por melhorar a aceitação da dieta incluindo alimentos da rotina alimentar da paciente, a exemplo do feijão e da banana, desde que eles fossem restritos ao total de carboidratos/refeição/dia. No entanto, buscou-se o controle rigoroso do teor de carboidrato, mantendo o “status” hormonal compatível ao estado fisiológico do jejum.

A DAM tem sido uma opção terapêutica aplicada à pacientes com epilepsia associada a SDGLUT1 em centros de tratamento especializado em todo o mundo, passando a ser uma modalidade de primeira escolha para pacientes acima de 2 anos, com epilepsia crônica. É importante ressaltar que seu sucesso terapêutico também depende da aceitação, tolerância, palatabilidade e do controle de nutrientes que asseguram a cetogênese (KLEPPER et al., 2020; SCHWANTJE et al., 2020; VACAREZZA et al., 2016; FUJJI et al., 2016;).

Resultados similares aos do atual caso foram descritos por ITO et al. (2011), mostrando que a DAM promoveu cetose a nível terapêutico em crianças e adolescentes com SDGLUT1. Além disso, sua associação com apenas um tipo de medicamento antiepilético controlou plenamente as crises epiléticas, promoveu melhora da cognição, sendo a dieta bem aceita e com boa adesão pelos pacientes e seus familiares.

Dentre as lições aprendidas, pode-se destacar: 1) a DAM permitiu aumento na concentração de corpos cetônicos, em nível suficiente para efeito terapêutico; 2) houve redução da medicação para dose mínima e manutenção da melhora, sem crises epiléticas; 3) apesar das restrições da dieta, a paciente e a família se adaptaram bem; 4) crianças abaixo de 5 anos podem melhorar inclusive parâmetros comportamentais; 5) a implementação da DAM em ambulatório pode ser uma estratégia inicial, factível e segura para o paciente; 6) o paciente é único, assim como o protocolo terapêutico, portanto é crucial lançar mão de múltiplos recursos disponíveis em seu benefício.

A divulgação das informações contidas neste estudo foi consentida pela mãe da paciente, através de Termo de Consentimento Livre e Informado, sob protocolo aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa, parecer No 735.526.

4. CONCLUSÕES

Conclui-se que a intervenção com DAM teve papel central na melhora da epilepsia, em uma menina de 4 anos de idade, com SDGLUT1. A estratégia dietética utilizada atendeu às diretrizes atuais, porém criou mecanismos para estimular a adesão, ampliando assim a oportunidade para melhorar o suprimento

de energia para o encéfalo e permitir que a paciente atinja seu potencial de crescimento, desenvolvimento e aprimoramento das funções encefálicas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

KLEPPER, J.; AKMAN, C.; ARMENO, M.; AUVIN, S.; CERVENKA, M.; CROSS, HJ. et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. **Epilepsia Open**, v. 5, p. 354-365, 2020.

SCHWANTJE, M.; VERHAGEN, ML.; HASSELT, PM.; FUCHS, SA. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome and the ketogenic diet. **J Inherit Metab Dis**, v. 43, p. 216-222, 2020.

PIETRZAK, D.; KASPEREK, K.; EKAWK, PR.; PIATKOWSKA-CHMIEL, I. Review: The Therapeutic Role of Ketogenic Diet in Neurological Disorders. **Nutrients** v. 14, n.9, p. 1952, 2022.

GAUTHIER, A.; SIMIC, N.; JONES, KC.; RAMACHANDRANNAIR, R. Case Report Modified Atkins Diet with slow reduction of carbohydrate. **Epilepsy Behav Rep**, v.13, p. 100353, 2020.

WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. **Acta Paediatr**, v.450, p. 56-65, 2006.

RAMÍREZ-RODRÍGUEZ, SM.; MEDINA-MALO, C.; USCATEGUI-DACCARETT, A.; DÍAZ-MARTÍNEZ, LA. Design and validation of the ECAVINA-E-LICCE scale to evaluate quality of life in children and adolescents with epilepsy. **Seizure**, v.90, p. 164-171, 2020.

INSTITUTE OF MEDICINE PANEL ON MICRONUTRIENTS. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. **National Academies Press**, Washington (DC), 2001.

VACAREZZA, M.; AUGUSTINHO, A.; ALBERTI, MJ.; ARGUMEDO, L.; ARMENO, M.; BLANCO, V. et al. Consenso nacional de dieta Atkins modificada. **Rev Neurol**, v.62, n.8, p. 371-376, 2016.

FUJJI, I.; ITO, I.; TAKAHASHI, S.; SHIMONO, K.; NATSUME, K.; KEIKO, K. et al. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. **Brain Dev**, v. 38, n.7, p. 628-637, 2016.

ITO, Y.; OGUNI, H.; ITO, S.; OGUNI, M.; OSAWA, M. 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.