



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

LORENA MARIA ARAUJO GOMES

**PREVALÊNCIA DA DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS DE MEIBOMIUS E SUAS
COMORBIDADES, EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA
CONGÊNITA**

FORTALEZA

2019

LORENA MARIA ARAUJO GOMES

PREVALÊNCIA DA DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS DE MEIBOMIUS E SUAS
COMORBIDADES, EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA
CONGÊNITA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- G615p Gomes, Lorena Maria Araujo.
Prevalência da disfunção das glândulas de Meibomius e suas comorbidades, em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita / Lorena Maria Araujo Gomes. – 2019.
75 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2019.
Orientação: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.
1. Lipodistrofia generalizada congênita. 2. Dislipidemia. 3. Diabetes. 4. Disfunção das glândulas de Meibomius. I. Título.

CDD 610

LORENA MARIA ARAUJO GOMES

PREVALÊNCIA DA DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS DE MEIBOMIUS E SUAS
COMORBIDADES, EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA
CONGÊNITA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências Médicas.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Jailton Viera da Silva
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Maria Helane Costa Gurgel Castelo
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Prof. Dra. Virgínia Oliveira Fernandes Cortez
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus e à Maria Santíssima.

À minha família, em especial meu marido e
minha filha.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, pela sabedoria.

Ao Dr. Jailton Vieira Silva, pelo apoio de sempre.

À Dra. Maria Helane Costa Gurgel Castelo, pela valiosa colaboração.

À Dra. Virginia Fernandes, pelo exemplo.

À Dra. Clarisse e à amiga Jaquellyne Gurgel, pelo convite.

A toda equipe da Endocrinologia pediátrica do HUWC, pela dedicação.

Às colegas de mestrado, pelo companheirismo.

À doutoranda Lívia Batista, pela disponibilidade.

Às residentes da Endocrinologia pediátrica, em especial, à residente Lívia Martins, pela ajuda.

Ao Prof. Augusto, pela paciência.

À Unidade de Pesquisa Clínica do HUWC, em especial à Tanilla Aguiar, pela cooperação.

Às secretárias da Pós-Graduação em Ciências Médicas, Rita e Ivone, pela receptividade.

Aos pacientes e seus familiares, pela resiliência.

À minha família, pelo carinho.

Ao meu marido, Felipe, e à minha filha, Eva, pelo amor.

“A felicidade exige valentia.”

(Fernando Pessoa).

RESUMO

Introdução: As glândulas de Meibomius são responsáveis pela camada oleosa da lágrima, fornecendo estabilidade para o filme lacrimal e promovendo a saúde da superfície ocular. A disfunção das glândulas de Meibomius (DGM) é a principal causa de olho seco evaporativo, levando à diminuição da qualidade de vida dos pacientes acometidos. Recentemente, especulou-se a associação de dislipidemia e de diabetes na fisiopatologia dessa disfunção. A lipodistrofia generalizada congênita (LGC) é caracterizada pela resistência à insulina e pela dislipidemia precoces, podendo ser encontrada nos primeiros anos de vida dos pacientes. Não existem estudos sobre as anormalidades oftalmológicas nos portadores desta síndrome, e a avaliação destes pode permitir uma correlação entre essas patologias, removendo o viés da idade.

Objetivos: Avaliar a prevalência da disfunção das glândulas de Meibomius e suas comorbidades, em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita.

Métodos: Estudo transversal realizado no ambulatório de Oftalmologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará. Foram incluídos pacientes com diagnóstico clínico ou genético de LGC, sendo submetidos à entrevista médica, exame de acuidade visual, avaliação do segmento anterior na lâmpada de fenda com avaliações do filme lacrimal e superfície ocular, mapeamento de retina e coleta de amostras sanguíneas em jejum para dosagem de glicose, insulina basal, colesterol total, colesterol HDL e triglicérides. O HOMA-IR e o colesterol LDL foram calculados. Foram utilizados o teste exato de Fisher, Mann-Whitney, correlação de Spearman, Programa: stata 13, significante $p < 0,05$.

As variáveis quantitativas contínuas foram descritas em mediana (mínimo e máximo); e as qualitativas mediante proporções.

Resultados: Foram incluídos 18 pacientes com diagnóstico de LGC, a mediana de idade foi de 11,5 anos (2 a 32), sendo 12 (66,7%) menores de 19 anos. Com relação ao sexo, 12/18 (66,7%) eram mulheres. Todos os pacientes eram dislipidêmicos: 83,3% (15/18) apresentavam hipertrigliceridemia, 94,4% (17/18) níveis baixos de HDL-colesterol e 38,9% (7/18) aumento do colesterol total. Quanto ao perfil glicêmico, 66,7% eram diabéticos e, dos não diabéticos, 33,3% (2/6) já apresentavam valores aumentados de HOMA-IR. A prevalência de baixa acuidade visual foi de 6,2% (2/32 olhos). Na biomicroscopia, foram diagnosticados 77,7% (14/18) pacientes com DGM. Destes, todos apresentavam diminuição no tempo de ruptura do filme lacrimal e 50% (7/15) denotavam algum grau de comprometimento da superfície ocular. Houve maior prevalência de pacientes com diabetes e com hipertrigliceridemia entre os portadores de DGM. Constatou-se, também, uma diferença estatisticamente significativa dos valores de HOMA-IR entre os diabéticos

portadores de DGM associada à alteração da superfície ocular, além de uma tendência a valores mais elevados de hemoglobina glicada nesse grupo. Conclusão: Houve elevada prevalência de DGM nos pacientes com LGC, em especial, nos diabéticos e com hipertrigliceridemia. Além disso, registrou-se prevalência de pacientes com níveis aumentados de resistência à insulina e descontrole glicêmico entre os portadores de DGM associada à alteração da superfície ocular. Estes dados reforçam a hipótese da relação da dislipidemia e da diabetes na fisiopatologia da DGM.

Palavras-chave: Lipodistrofia generalizada congênita. Dislipidemia. Diabetes. Disfunção das glândulas de Meibomius.

ABSTRACT

Introduction: The Meibomius glands are responsible for the oily layer of the tear, providing stability to the tear film and promoting the health of the ocular surface. Meibomius gland dysfunction (MGD) is the main cause of evaporative dry eye, leading to a decrease in the quality of life of the affected patients. Recently, the association of dyslipidemia and diabetes in the pathophysiology of this dysfunction has been speculated. Congenital generalized lipodystrophy (CGL) is characterized by early insulin resistance and dyslipidemia, which can be found in the first years of the life of patients. There are no studies on the ophthalmologic alterations in patients with this syndrome and the evaluation of these can allow a correlation between these pathologies, removing the bias of age. **Objectives:** To evaluate the prevalence of MGD and its comorbidities in patients with CGL. **Methods:** This is a cross-sectional study performed at the Ophthalmology outpatient clinic of Walter Cantídio University Hospital. Patients with a clinical or genetic diagnosis of CGL were included. The patients were submitted to a medical interview, visual acuity examination, anterior segment evaluation in the slit lamp with lacrimal film and ocular surface evaluations, retinal mapping and fasting blood samples for glucose, basal insulin, total cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides. HOMA-IR and LDL cholesterol were calculated. Fisher's exact test, Mann-Whitney, Spearman correlation, Program: Stata 13. Significant $p < 0.05$. Continuous quantitative variables were described in median (minimum and maximum); and qualitative ones, by proportions. **Results:** Eighteen patients with a diagnosis of CGL were included, the median age was 11.5 years (2 to 32), of which 12 (66.7%) were younger than 19 years. In relation to sex, 12/18 (66.7%) were women. All patients were dyslipidemic: 83.3% (15/18) had hypertriglyceridemia, 94.4% (17/18) low HDL-cholesterol levels and 38.9% (7/18) increase in total cholesterol. Regarding the glycemic profile, 66.7% were diabetic and non-diabetic, 33.3% (2/6) had already increased values of HOMA-IR. The prevalence of low visual acuity was 6.2% (2/32 eyes). In biomicroscopy, 77.7% (14/18) patients with MGD were diagnosed. Of these, all presented a decrease in tear film rupture time and 50% (7/15) presented some degree of ocular surface impairment. There was a higher prevalence of patients with diabetes and hypertriglyceridemia among patients with MGD. There was also a statistically significant difference between HOMA-IR values among diabetic patients with MGD associated with ocular surface alteration, and a trend towards higher values of glycated hemoglobin in this group. **Conclusion:** There was a high prevalence of MGD in patients with CGL, especially in diabetics and with hypertriglyceridemia. In addition, there was a prevalence of patients with increased levels of insulin resistance and glycemic control among those with

MGD associated with ocular surface alteration. These data reinforce the hypothesis of the relationship between dyslipidemia and diabetes in the pathophysiology of MGD.

Keywords: Congenital Generalized Lipodystrophy. Dyslipidemia. Diabetes. Dysfunction of the Meibomius glands.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Morfologia de uma única glândula de meibomius composta por múltiplos ácinos secretórios holócrinos	16
Figura 2 – Sistema de classificação proposto pelo Workshop Internacional de DGM, baseado nos níveis de secreção da glândula e dividido em subgrupos, de acordo com o potencial de consequências e manifestações	18
Figura 3 – Visão geral esquemática das principais características morfológicas dos pacientes com LGC do tipo 1 e do tipo 2. Acanthosis nigricans, fácies acromegaloide, bochechas atróficas, prognatismo, e flebomegalia e comorbidades metabólicas.....	25
Figura 4 – Sistema Oxford para avaliação da superfície ocular.....	33
Figura 5 – Caso 4: RYTX, 4 anos, masculino. A e B) Biomicroscopia do segmento anterior com luz de cobalto após instilação de fluoresceína 1%, evidenciando ceratite puntacta em terço médio e inferior da córnea em ambos os olhos	44
Figura 6 – Caso 8: KEBS, 9 anos, feminina. Biomicroscopia do segmento anterior com luz de cobalto após instilação de fluoresceína 1% evidenciando A) instabilidade do filme lacrimal B) ceratite puntacta leve em terço inferior.	46
Figura 7 – Caso 12: PCSFJ, 17 anos, masculino. Ultrassonografia ocular do direito compatível com atrofia ocular.	48
Figura 8 – Caso 14: RAL, 21 anos, feminina. Biomicroscopia do segmento anterior, evidenciando obstrução da glândula de Meibomius (seta vermelha) e catarata branca (seta azul).	49
Figura 9 – Caso 14: RAL, 21 anos, feminina. Ultrassonografia ocular, evidenciando cristalino hiperecogênico e intumesciente em razão de catarata madura.	50
Figura 10 – Caso 15: BMS, 28 anos, feminina. Ultrassonografia do olho esquerdo, com eco membranáceo de alta refletividade compatível com descolamento de retina total em funil fechado.	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados sociodemográficos e caracterização clínica dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita	37
Tabela 2 – Descrição dos parâmetros laboratoriais dos 18 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita.....	37
Tabela 3 – Resumo das características clínicas e moleculares dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita	38
Tabela 4 – Descrição dos principais achados, ao exame oftalmológico, dos pacientes com LGC	40
Tabela 5 – Sintomas associados à DGM nos pacientes com LGC.....	40
Tabela 6 – Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com LGC, conforme a ocorrência de DGM	41
Tabela 7 – Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, conforme ocorrência de DGM e diabetes	42
Tabela 8 – Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com LGC, conforme a existência de DGM associada a alteração de superfície ocular	42
Tabela 9 – Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, conforme a ocorrência de DGM associada a alteração de superfície ocular e diabetes	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AO	Ambos os olhos
AV	Acuidade visual
CT	Colesterol Total
DGM	Disfunção das glândulas de Meibomius
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DP	Desvio padrão
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research</i>
FBUT	Tempo de ruptura do filme da fluoresceína
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Modelo de avaliação da homeostasia – Resistência à Insulina
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídeo
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LGC	Lipodistrofia generalizada congênita
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PIO	Pressão intra-ocular
RI	Resistência à Insulina
TGC	Triglicerídeos
USG	Ultrassonografia ocular
VR	Valor de referência

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Disfunção de glândula de Meibomius.....	15
1.2	Disfunção de glândula de Meibomius e dislipidemia	19
1.3	Disfunção de glândula de Meibomius e diabetes	20
1.4	Disfunção de glândula de Meibomius e síndrome metabólica	21
1.5	Lipodistrofia generalizada congênita	21
2	JUSTIFICATIVA.....	26
3	OBJETIVOS	27
3.1	Objetivo geral	27
3.2	Objetivos específicos.....	27
4	MÉTODOS.....	28
4.1	Tipo de estudo.....	28
4.2	Local de estudo	28
4.3	Período de estudo.....	28
4.4	Sujeitos da pesquisa.....	28
4.4.1	<i>Critérios de elegibilidade.....</i>	28
4.5	Coleta de dados.....	29
4.5.1	<i>Avaliação clínica</i>	29
4.5.2	<i>Ectoscopia.....</i>	29
4.5.3	<i>Avaliação da pressão arterial.....</i>	29
4.5.4	<i>Diagnóstico de diabetes mellitus</i>	30
4.5.5	<i>Diagnóstico de dislipidemia</i>	30
4.6	Medidas laboratoriais	30
4.6.1	<i>Processamento e armazenamento inicial das amostras</i>	30
4.6.2	<i>Métodos laboratoriais.....</i>	30
4.6.3	<i>Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA)</i>	31
4.7	Avaliação oftalmológica	31
4.7.1	<i>Anamnese.....</i>	31
4.7.2	<i>Medida da acuidade visual.....</i>	32
4.7.3	<i>Aferição da pressão intraocular.....</i>	32
4.7.4	<i>Exame das pálpebras.....</i>	32
4.7.5	<i>Avaliação do filme lacrimal e da superfície ocular.....</i>	32

4.7.6	<i>Exame do segmento posterior do olho</i>	33
4.8	Análise estatística	34
4.9	Aspectos éticos da pesquisa	34
4.10	Conflitos de interesse.....	35
5	RESULTADOS	36
5.1	Descrição da casuística.....	36
5.2	Descrição dos achados oftalmológicos gerais nos pacientes com LGC	38
5.3	Descrição da disfunção de glândula de Meibomius nos pacientes com LGC	39
5.3.1	<i>Disfunção de glândula de Meibomius e parâmetros clínicos e laboratoriais nos pacientes com LGC</i>	40
5.4	Descrição dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita.....	43
6	DISCUSSÃO	53
6.1	Descrição da casuística de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita.	53
6.2	Disfunção de glândula de Meibomius nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita.....	54
6.3	Limitações	58
7	CONCLUSÕES	59
	REFERÊNCIAS	60
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	66
	APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .	69
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 Disfunção de glândula de Meibomius

A disfunção das glândulas de Meibomius (DGM) é definida como anormalidade crônica e difusa das glândulas meibomianas, comumente caracterizada pela obstrução dos ductos terminais e/ou alterações qualitativas/quantitativas da secreção glandular, que podem resultar em alteração do filme lacrimal, sintomas de irritação ocular, inflamação clinicamente aparente e doença na superfície ocular (NELSON *et al.*, 2011; TOMLINSON *et al.*, 2011).

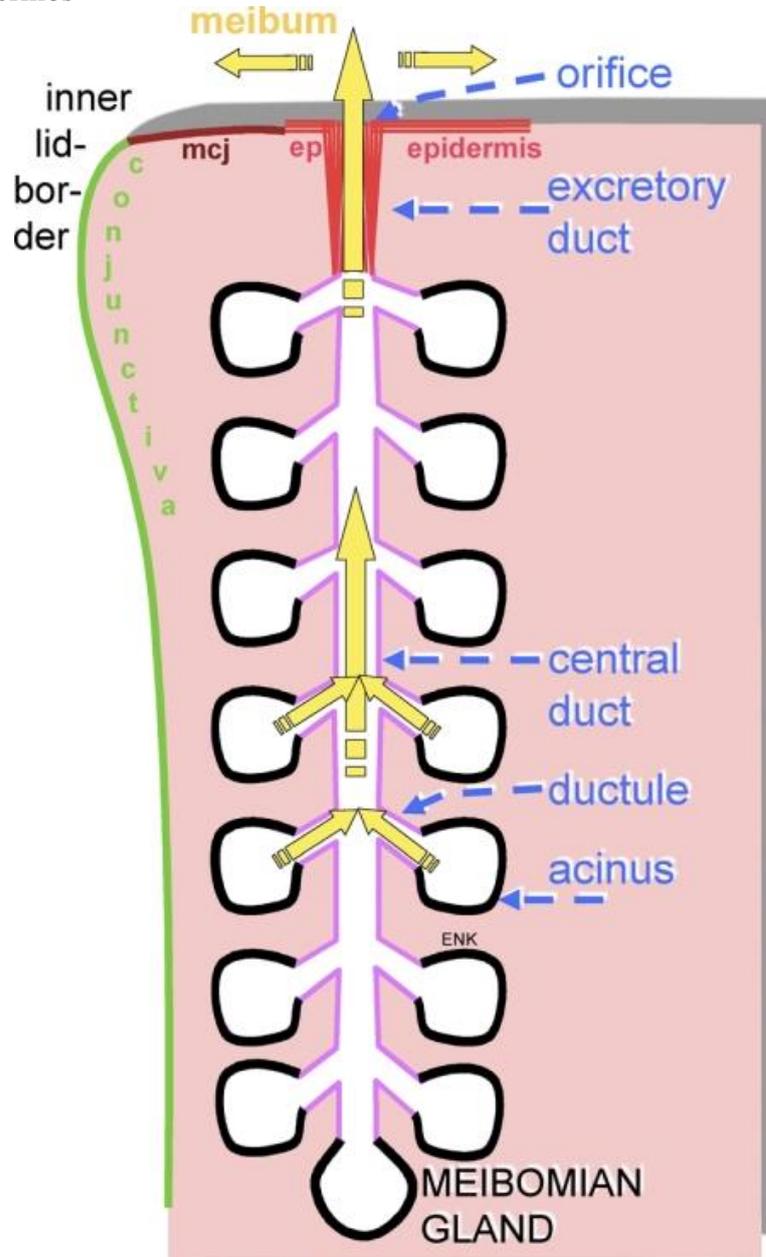
A prevalência de DGM relatada em estudos publicados varia amplamente de 3,5% a 70%. Houve maior prevalência em populações asiáticas, como demonstrado pelo estudo Bangkok (46,2%), pelo estudo Shihpai Eye (60,8%), o estudo de Japanese (61,9%) e a pesquisa de Beijing Eye (69,3%). Esses dados contrastam com a prevalência demonstrada nos estudos em populações com a maioria caucasiana, como o experimento Salisbury Eye Evaluation (3,5%) e o Melbourne Visual Impairment Project (19,9%) (SCHAUMBERG *et al.*, 2011). Recentemente, Viso *et al.* (2012) encontraram uma prevalência de DGM de 8,6% de pacientes sintomáticos e 21,9% de pacientes assintomáticos com idade de 40 anos ou mais, numa busca populacional na Espanha.

Essa discrepância entre as investigações, provavelmente, decorra do fato de não haver uma padronização universal para a avaliação de sinais e sintomas de DGM e pelo potencial impacto da distribuição etária nas pesquisas, já que a prevalência de DGM aumenta com a idade e foram avaliados apenas grupos de meia-idade ou mais velhos.

As glândulas de Meibomius são um tipo especial de glândula sebácea, localizadas nas margens palpebrais, responsáveis pela secreção de uma complexa mistura de vários lipídeos polares e não polares, contendo ésteres de colesterol, triacilglicerol, colesterol livre, ácidos graxos livres, fosfolipídios, ésteres de cera (*wax esters*) e diésteres (GREEN-CHURCH *et al.*, 2011).

O número de glândulas presentes na pálpebra superior é relatado em um estudo como 25 e em outro como 40, com um número mediano de 31. Já, o número de glândulas na pálpebra inferior é relatado no primeiro estudo como 20 e no último como 30, com um número mediano de aproximadamente 26 glândulas. Elas estão dispostas em paralelo ao longo das placas tarsais das pálpebras e, de forma presumida, atuam de forma coordenada influenciadas por regulações hormonais, neurais e pelas forças mecânicas da contração muscular durante o ato de piscar (KNOP *et al.*, 2011) (Figura 1).

Figura 1 – Morfologia de uma única glândula de meibomius composta por múltiplos ácinos secretórios holócrinos



Fonte: Knop *et al.* (2011).

Nota: A secreção oleosa (meibum) é sintetizada dentro dos ácinos e é transportada (setas amarelas) no sentido distal em direção ao orifício localizado na margem palpebral.

Os lipídeos produzidos pelas glândulas de Meibomius (meibum) são o principal componente da camada oleosa superficial do filme lacrimal, responsável pela proteção contra a evaporação da camada aquosa do filme lacrimal e estabilização da lágrima. Portanto, os lipídeos meibomianos são essenciais para a manutenção da saúde e da integridade da superfície ocular.

Em pacientes com doença do olho seco, alterações na camada lipídica do filme lacrimal, que demonstram DGM, são reportadas mais frequentemente do que alterações isoladas na camada aquosa do filme lacrimal.

Em um estudo de Heiligenhaus *et al.*, a deficiência lipídica ocorreu em 76,7% dos pacientes com olho seco, comparado com apenas 11,1% daqueles com alterações isoladas da camada aquosa. Este resultado está de acordo com as observações de Shimazaki *et al.*, de uma prevalência de DGM na maioria dos olhos com desconforto definido como sintoma de olho seco. Eles observaram que 64,6% de todos os olhos e 74,5%, dos que foram excluídos uma deficiência da secreção da camada aquosa, foi encontrada DGM obstrutiva ou uma perda de tecido glandular ou ambos (KNOP *et al.*, 2011).

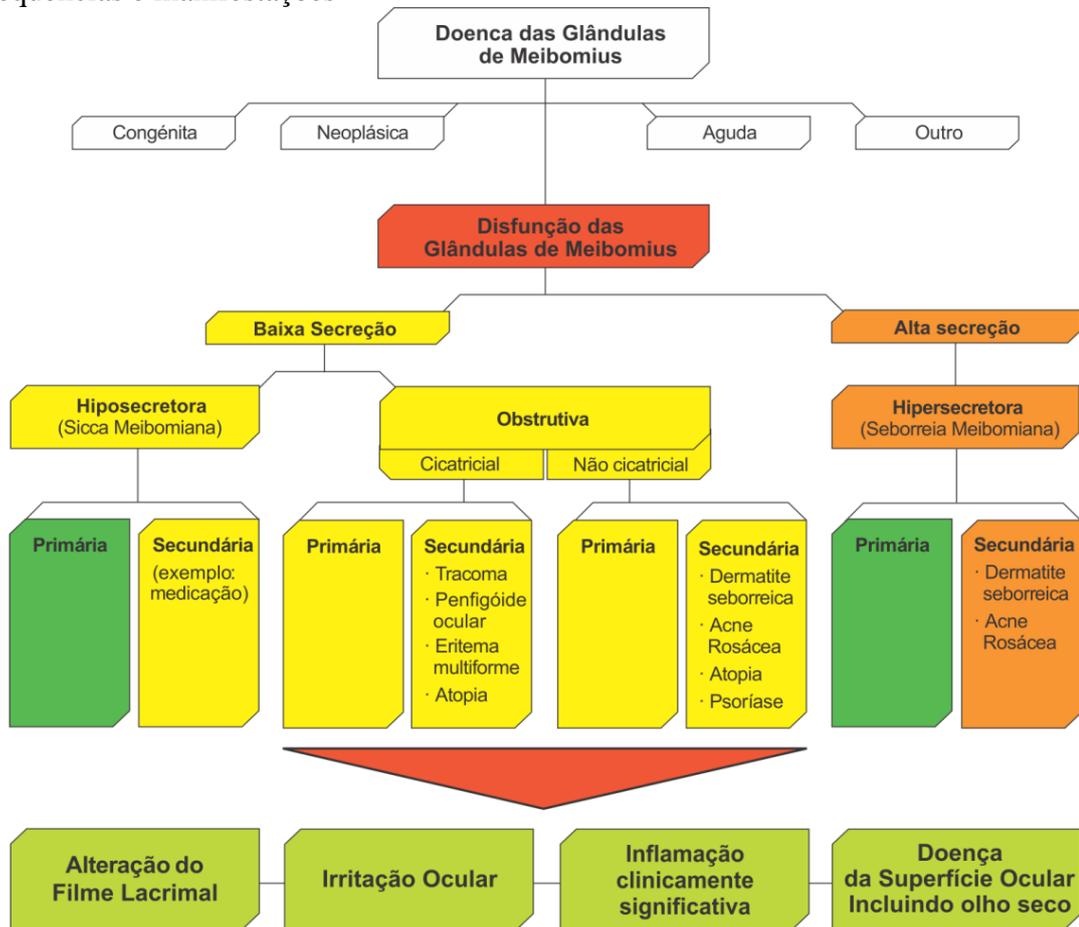
Horwath-Winter *et al.* relataram DGM em 78% dos pacientes com olho seco ou, se apenas os pacientes não-Sjogren forem considerados, em 87% dos pacientes em comparação com 13% dos que apresentavam deficiência aquosa isolada. Assim, a DGM é, possivelmente, a causa mais frequente de doença do olho seco em decorrência do aumento da evaporação da camada aquosa (KNOP *et al.*, 2011; CRAIG *et al.*, 2017).

O Workshop Internacional de DGM propôs sua classificação baseada na secreção da glândula meibomiana em estado de baixa secreção ou de alta secreção. O primeiro possui duas categorias, são elas:

- a) hiposecreção - associada clinicamente à atrofia da glândula e encontrada em usuários de lente de contato;
- b) obstrução da glândula - forma mais comum, sendo encontrada em idosos, após uso de retinóides para tratamento de acne, insuficiência androgênica ou perda de receptores de androgênio.

Já no estado de alta secreção, existe uma hipersecreção da glândula que pode ser primária ou associada a patologias, como dermatite seborreica, doença atópica e acne rosácea (Figura 2).

Figura 2 – Sistema de classificação proposto pelo Workshop Internacional de DGM, baseado nos níveis de secreção da glândula e dividido em subgrupos, de acordo com o potencial de consequências e manifestações



Fonte: Nelson *et al.* (2011).

Clinicamente, no estado hiposecretório, encontra-se uma secreção meibomiana mais espessa e com baixo volume à expressão da glândula. Os principais achados na margem palpebral são hiperemia, espessamento e irregularidade do contorno posterior da pálpebra. Pode haver debris ou espuma no filme lacrimal, bem como erosões epiteliais puntactas (ceratite) na zona interpalpebral e terço inferior da córnea. Já no estado de hipersecreção, o exame da pálpebra, geralmente, revela glândulas meibomianas dilatadas, cheias de secreção, facilmente expressas, na ausência de inflamação. No filme lacrimal, frequentemente, há espuma excessiva (PATHAN, 2015).

Existem vários fatores de risco descritos para o desenvolvimento da DGM. Eles podem ser divididos em oftalmológicos, sistêmicos e medicamentosos. Os principais fatores oftalmológicos descritos são: blefarite crônica (anterior ou posterior), infestação por *Demodex folliculorum* e uso de lente de contato. Dos sistêmicos, o principal é a idade em virtude de alterações da estrutura e da função das glândulas com a idade, porém outros fatores são

relatados, como deficiência androgênica, síndrome de Sjogren, acne rosácea, síndrome de Stevens-Johnson e transplante de células-tronco hematopoéticas. Já os principais medicamentos hipotetizados com relação à DGM são isotretinoína, terapia hormonal pós-menopausa, antidepressivos e anti-histamínicos (SCHAUMBERG *et al.*, 2011; SIAK *et al.*, 2012).

Recentemente, alguns estudos hipotetizam outros fatores de risco para o desenvolvimento da DGM, como dislipidemia, diabetes e síndrome metabólica.

1.2 Disfunção de glândula de Meibomius e dislipidemia

Uma pesquisa tentou associar o colesterol sérico à lágrima humana e descobriu que a concentração de colesterol no filme lacrimal não apresentava correlação com o colesterol sérico. Esta pesquisa, no entanto, mediu a concentração de colesterol no filme lacrimal e não na camada lipídica, na secreção meibomiana ou na própria glândula de Meibomius (MOROZOVA *et al.*, 1996).

Em 2010, estudos demonstraram que pacientes com moderada a severa DGM tinham maior incidência de dislipidemia, em relação ao colesterol total, em especial, na faixa etária de 45 a 64 anos, quando comparado com a população geral (DAO *et al.*, 2010).

Bukhari (2013) concluiu que, entre os pacientes com DGM, a prevalência de níveis séricos elevados de triglicerídeos e de LDL-c crescia com o aumento da gravidade da DGM, especialmente em mulheres. No mesmo ano, Pinna *et al.* (2013) sugeriram que pacientes jovens e de meia-idade, com DGM e sem história de hipercolesterolemia, apresentavam níveis de colesterol sérico mais elevados do que os casos-controle da mesma idade e sem DGM.

Já em 2016, o estudo de Braich, Howard e Singh (2016) encontrou maior prevalência de hipercolesterolemia, níveis elevados de LDL-c e hipertrigliceridemia em pacientes com DGM de moderada à severa, quando comparado com os controles.

Recentemente, esses dados foram reforçados pela pesquisa indiana que também descobriu associação da severidade da DGM com níveis de CT, HDL-c, LDL-c e TGC. Além disso, demonstrou relação de severidade da DGM com a idade, estando de acordo com os estudos publicados por Vilani *et al.* (2013), Bukhari (2013) e Braich, Howard e Singh (2016) (GULIANI; BHALLA; NAIK, 2018).

1.3 Disfunção de glândula de Meibomius e diabetes

Em 2012, Viso *et al.* (2012) publicaram um estudo de base populacional acima de 40 anos, no qual demonstraram correlação entre pacientes com DGM assintomáticos e a ocorrência do diabetes ou de doença cardiovascular, e justificaram que a ausência de sintomas pode ser explicada por diversos mecanismos, como a neuropatia sensorial que há nesses pacientes.

Com a hipótese de que a deficiência/ resistência à insulina, bem como a hiperglicemia, eram fatores críticos na patogênese da DGM em pacientes diabéticos, um experimento analisou células humanas de glândulas de Meibomius *in vitro* e observou que a hiperglicemia leva a alterações estruturais nas glândulas, conduzindo à sua atrofia. Esse fato poderia justificar o papel da DM no desenvolvimento da DGM (DING; LIU; SULLIVAN, 2015).

Pathan (2015) encontrou elevada prevalência de DGM em pacientes diabéticos do tipo 2, porém hipotetizou que a diabetes aumentaria o risco de colonização oportunista na pálpebra e que essas bactérias produtoras de lipases levariam ao comprometimento da camada lipídica do filme lacrimal. Isto levaria ao aumento da evaporação, diminuição do tempo de ruptura do filme lacrimal e aumento da sua osmolaridade. Esta hiperosmolaridade causaria danos na superfície ocular, o que provocaria maior evaporação e mais DGM. Este seria um círculo vicioso que culmina no olho seco.

Shamsheer e Arunachalam (2015) fizeram um pesquisa com dois grupos de 100 pacientes diabéticos e não diabéticos, e demonstraram uma diferença estatística no volume e viscosidade da secreção meibomiana, em pacientes com DGM de moderada a severa, entre os dois grupos. Além disso, houve aumento significativo de alterações na superfície ocular no grupo dos pacientes diabéticos.

Yu *et al.* (2016) demonstraram que pacientes diabéticos tinham mais alterações de morfologia e funcionalidade das glândulas de Meibomius quando comparados com os não diabéticos. Lin *et al.* (2017) demonstraram resultados semelhantes em pacientes diabéticos e associaram a maior severidade da DGM neles. Não encontraram, porém, diferença nos parâmetros de filme lacrimal entre os dois grupos.

No mesmo ano, Hashemi *et al.* (2017) encontraram associação entre DGM e diabetes. Além disso, observaram prevalência de DGM na população iraniana mais baixa do que a relatada em populações asiáticas, porém superior à encontrada em populações caucasianas.

1.4 Disfunção de glândula de Meibomius e síndrome metabólica

Em 2018, dois estudos demonstraram correlação da blefarite com síndrome metabólica e seus componentes, sendo a DGM considerada a principal causa de blefarite nesses estudos. Lee *et al.* (2018) demonstraram alta probabilidade de pacientes com DGM desenvolverem síndrome metabólica, tendo a hiperlipidemia e a doença arterial coronariana como as principais correlações. Já Pérez-Cano, Rubalcava-Soberanis e Velázquez Salgado (2018) encontraram que a síndrome metabólica poderia ser um fator de risco para o desenvolvimento de DGM, indicando correlações com circunferência abdominal, PAS, CT, HDL-c, LDL-c e TGC.

1.5 Lipodistrofia generalizada congênita

A Síndrome de Berardinelli-Seip ou Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC) foi inicialmente descrita em dois pacientes em 1954, por um médico brasileiro - Waldemar Berardinelli (BERARDINELLI, 1954). Em 1959, o médico norueguês Seip (1959) relatou três casos que apresentavam esta síndrome, sendo dois deles irmãos. É uma condição rara, de herança autossômica recessiva, cujos sintomas se apresentam, geralmente, desde o nascimento, acometendo cerca de um para dez milhões de nascidos (SIMHA; GARG, 2003).

Existem cerca de 500 casos descritos na literatura médica. No Brasil, 80 casos foram reportados em centros de referência, em sua maioria localizados na região Nordeste (PONTE *et al.*, 2018; FARIA, 2009). O Estado do Rio Grande do Norte possui a maior casuística, com cerca de 54 casos acompanhados nos últimos 17 anos. Acredita-se que essa concentração de casos na região Nordeste, decorre da maior taxa de casamentos consanguíneos, o que aumenta o risco de desenvolvimento de doenças genéticas, como a LGC (LIMA *et al.*, 2016; LIPODYSTROPHY; VAN MALDERGEM, 2016).

Os genes envolvidos na fisiopatologia da LGC são responsáveis pela adipogênese e lipogênese, incluindo a síntese de triacilglicerol, a fusão das gotículas de lipídeos e o desenvolvimento e a maturação dos adipócitos (LIMA *et al.*, 2016). Existem quatro subtipos de LGC, de acordo com o gene acometido: tipo 1 - *AGPAT2*, tipo 2 - *BSCL2*, tipo 3 - *CAV-1* e tipo 4 - *PTRF* (GARG, 2011). As mutações dos tipos 1 e 2 são responsáveis por 95% dos casos (AGARWAL; BARNES; GARG, 2004; PATNI; GARG, 2015), sendo a mutação no *AGPAT2* responsável pela maioria dos pacientes afetados na América e África (58-100%), enquanto a

mutação no gene *BSCL2* é responsável pela maioria dos casos da Europa, Oriente Médio e Ásia (73%-100%) (HSU *et al.*, 2019).

Além dos quatro genes há pouco citados, há descrições de casos de pessoas com características fenotípicas compatíveis com LGC, que apresentam mutações nos genes *PPARG* e *FOS* (DYMENT *et al.*, 2014; KNEBEL *et al.*, 2013).

O gene *AGPAT2* é responsável pela codificação de uma proteína homônima (1-acilglicerol-3-21 fosfato aciltransferase- β), necessária para a formação de ácido fosfatídico, importante intermediário na síntese de triacilglicerol e glicerofosfolípidos (AKINCI *et al.*, 2016). Especula-se que a mutação também interfira na diferenciação adipocitária (PATNI; GARG, 2015). Portanto, ocorre prejuízo na síntese de triglicerídeos e disfunção adipocitária em virtude da falta de fosfolípidos (AGARWAL; BARNES; GARG, 2004). Clinicamente, os pacientes denotam perda de tecido adiposo metabolicamente ativo, mas preservam a gordura com função mecânica. Além disso, tem lesões líticas em ossos longos (PATNI; GARG, 2015).

O gene *BSCL2* codifica a seipina, uma proteína transmembrana do retículo endoplasmático que promove a fusão das gotículas lipídicas no interior do adipócito, regula a adipogênese, a síntese das gotículas lipídicas e exerce papel na modulação da diferenciação adipocitária e na síntese de fosfolípidos e triglicerídeos (FEI *et al.*, 2008; AKINCI *et al.*, 2016). Os pacientes com LGC do tipo 2 apresentam uma condição mais severa do que o tipo 1 com a acometimento do tecido adiposo mecanicamente ativo e com função mecânica (PATNI; GARG, 2015). A ausência de gordura mecânica das mãos e pés é fortemente sugestiva desse tipo de LGC (MONTENEGRO *et al.*, 2019).

O gene *CAV1* codifica uma das principais proteínas, caveolina-1, responsável pelo transporte e armazenamento de ácidos graxos e colesterol desde a membrana celular (AKINCI *et al.*, 2016). A deficiência desta proteína afeta a diferenciação do adipócito, o transporte de lípidos na cavéola e interessante a formação da gotícula lipídica. Apenas uma paciente foi descrita na literatura médica e esta apresentava perda de tecido adiposo metabolicamente ativo, baixa estatura, megaloesôfago funcional e resistência à vitamina D (KIM *et al.*, 2008; PATNI; GARG, 2015).

O gene *PTRF* é responsável pela proteína homônima, polymerase I and transcript release factor (ou cavina-1), envolvida na biogênese e estabilização da cavéola, regulando a expressão da caveolina 1 (GARG; AGARWAL, 2008; AKINCI *et al.*, 2016). A cavina-1 parece desempenhar algum papel na diferenciação do adipócito e na expansibilidade do tecido adiposo (PATNI; GARG, 2015). Esse gene é expresso no coração, o que justificaria a observação de síndrome de QT longo e arritmia cardíaca fatal nesses pacientes (TANIGUCHI

et al., 2016). Além disso, uma característica peculiar é que a lipodistrofia pode não existir ao nascimento, surgindo progressivamente no decurso da primeira infância (PATNI; GARG, 2015; PATNI; VUITCH; GARG, 2018).

Quadro 1 – Principais características dos subtipos de LGC

Complicações	LGC Tipo 1	LGC Tipo 2	LGC Tipo 3	TLGC Tipo 4
Tecido adiposo	Ausência de tecido adiposo metabolicamente ativo Preservado tecido adiposo mecânico	Ausência de tecido adiposo metabolicamente ativo e mecânico	Ausência de tecido adiposo metabolicamente ativo Tecido adiposo mecânico e de medula óssea preservados	Ausência de tecido adiposo metabolicamente ativo Tecido adiposo mecânico e de medula óssea preservados
Complicações cardiovasculares	N/A	Cardiomiopatia	N/A	Cardiomiopatia, arritmia ventricular, intervalo QT prolongado e morte súbita
Osso, articulação e movimento	Lesões líticas focais em ossos longos após a puberdade	Marcha espástica (rara)	Baixa estatura	Osteopenia, deformação metafisária distal com rigidez articular, instabilidade atlanto-axial
Complicações gastrointestinais	N/A	N/A	Megaesôfago funcional	Estenose congênita pilórica
Músculo esquelético	N/A	N/A	N/A	Miopatia congênita
Outros achados	Características acromegálicas com mandíbula, mãos e pés aumentados	Teratozoospermia	Hipocalcemia devido à resistência à vitamina D	Início tardio da lipodistrofia na infância

Fonte: Patni e Garg (2015).

Abreviações: LGC: lipodistrofia generalizada congênita; N/A: não se aplica.

Em comum, todas as modalidades de LGC têm redução ou ausência quase completa de tecido adiposo corporal e a maioria das manifestações clínicas dessa doença decorre das consequências metabólicas deletérias advindas da ausência desse tecido, reconhecido como um órgão dinâmico com capacidade de sintetizar e secretar diversos hormônios, citocinas, fatores de crescimento e outros peptídeos com ação endócrina e parácrina, que podem afetar profundamente a homeostase corporal (GARG, 2006). As manifestações clínicas surgem precocemente, no decorrer dos primeiros anos de vida e, na maioria das vezes, são perceptíveis ao nascer. A escassez de tecido adiposo subcutâneo confere aos pacientes uma aparência musculosa característica (pseudo-hipertrofia muscular) com proeminência das veias subcutâneas superficiais. Podem ser observados também outros achados típicos, como fácies

acromegálica, aumento de extremidades, *acanthosis nigricans*, organomegalias (fígado e baço), hérnia umbilical, crescimento linear acelerado, apetite voraz e avanço de idade óssea (PATNI; GARG, 2015).

Existe uma considerável associação entre o metabolismo de carboidratos e o metabolismo de gordura em pacientes com LGC. Distúrbios no metabolismo dos carboidratos podem agravar-se em razão da capacidade limitada de armazenamento de glicose como gordura nesses pacientes. O seguimento a longo prazo de crianças demonstrou, em muitos pacientes, uma homeostase normal da glicose no início da vida, com níveis normais ou ligeiramente aumentados de insulina. Entre oito e dez anos de idade, porém, a tolerância à glicose diminui rapidamente e a resistência à insulina aumentou proporcionalmente com a idade. A instalação do diabetes ocorreu, geralmente, aos 12 anos de idade. O mecanismo que conduz à resistência à insulina ainda não é completamente elucidado. É proposta, no entanto, a ideia de que, uma vez existindo limitação de armazenamento de triglicerídeos por causa da ausência de gordura, o excesso de triglicerídeos se acumula no fígado e no músculo esquelético, levando à resistência à insulina (GOMES; PARDINI; FERNANDES, 2009; VAN MALDERGEM *et al.*, 2002; SHIMOMURA *et al.*, 1999; CHANDALIA *et al.*, 1995).

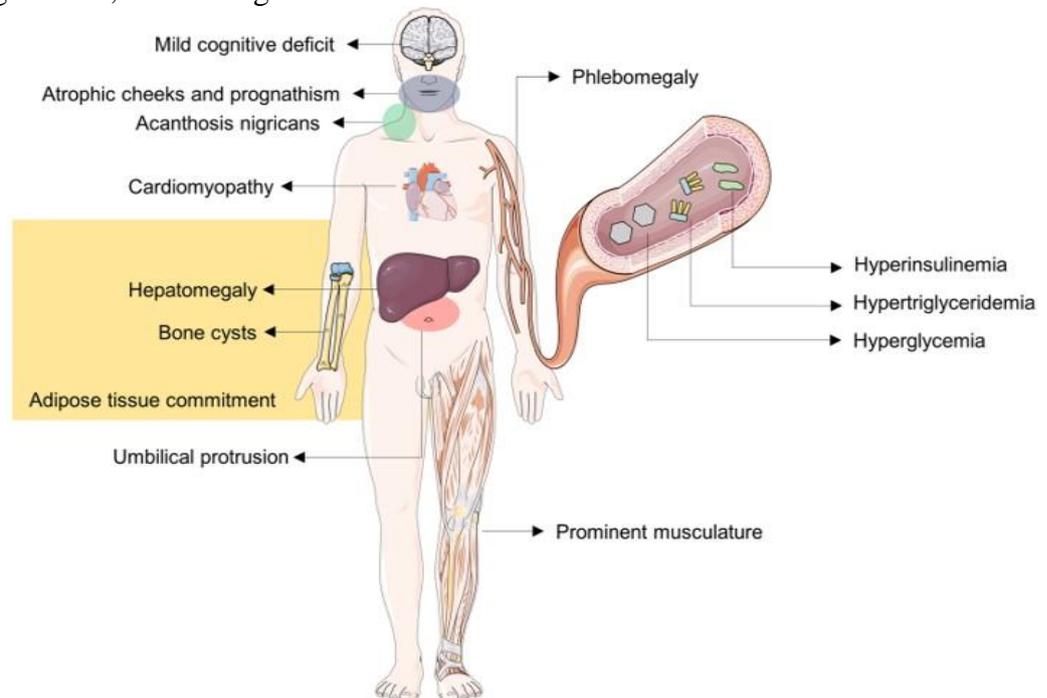
Considera-se, também, que a deposição de ácidos graxos em locais não usuais, como nas ilhotas de Langerhans, alteraria a sensibilidade destas células à ação da insulina, diminuindo sua captação de glicose (SHIMOMURA *et al.*, 1999). O diabetes diagnosticado no cenário da LGC configura DM lipoatrófico ou DM tipo 3B, cuja principal característica é a resistência à insulina (FORTE *et al.*, 2012; ASSOCIATION, 2014). Os pacientes manifestam hiperglicemia de controle difícil, na vigência de altos níveis séricos de insulina, que podem atingir cinco a dez vezes os valores de referência normais. Este tipo de DM requer a utilização de medicações sensibilizadoras da ação da insulina, associadas a altas doses de insulina.

A hipertrigliceridemia está em 70% dos pacientes com LGC e aparece, em sua maioria, na infância tardia e adolescência. Hipertrigliceridemia severa está muitas vezes associada com xantomas eruptivos e pancreatite recorrente, particularmente em pacientes com DM não controlado (PATNI; GARG, 2015). Os níveis de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) estão diminuídos, podendo, ainda, haver elevação do colesterol total (CT) e do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) (RÊGO *et al.*, 2010). Além disso, nos pacientes com LGC, ocorre uma redução da biossíntese de triglicerídeos e fosfolípidos, gerando um acúmulo ectópico destas substâncias em outros órgãos, tais como fígado e musculatura esquelética. A menor capacidade oxidativa e de armazenamento de gordura nesses locais promove redução da utilização de glicose pela musculatura esquelética e maior produção

hepática de glicose, elevando o fluxo de ácidos graxos livres (AGLs), contribuindo para esteatose hepática, dislipidemia e resistência à insulina (GARG, 2006; GOODPASTER; KELLEY, 1998; PHILLIPS *et al.*, 1996; WAJCHENBERG, 2000).

Esta síndrome causa morte prematura, reduzindo o tempo de vida dos pacientes em 30 ou mais anos. Resistência extrema à insulina e diabetes são inevitáveis nesses pacientes e, provavelmente, contribuem para essa gravidade. Mortes por complicações crônicas do diabetes (insuficiência renal, infarto do miocárdio) ou doença hepática e suas conseqüências (cirrose, sangramento gastrointestinal superior) eram esperadas neste grupo de pacientes. Lima *et al.* (2018), todavia, demonstraram que, na sua casuística, um terço dos pacientes morreu de doenças infecciosas. Os potenciais mecanismos de infecção nesses pacientes seriam o baixo nível de leptina no soro desses pacientes, já que a leptina estimularia a atividade fagocitária de macrófagos; e os níveis baixos de HDL-c, que aumentam a predisposição a infecções, principalmente em níveis inferiores a 31 mg/dl.

Figura 3 – Visão geral esquemática das principais características morfológicas dos pacientes com LGC do tipo 1 e do tipo 2. *Acanthosis nigricans*, fácies acromegaloide, bochechas atróficas, prognatismo, e flebomegalia e comorbidades metabólicas



Fonte: Dantas *et al.* (2018).

2 JUSTIFICATIVA

Considerando que a síndrome da LGC é um modelo biológico de resistência a insulina e dislipidemia, a avaliação destes pacientes pode ajudar a compreender o papel do diabetes e da dislipidemia na fisiopatologia da disfunção da glândula de Meibomius e suas comorbidades. Assim, o estudo desses pacientes expostos desde a infância a um ambiente composto por alterações metabólicas pode permitir a análise dessas correlações, removendo-se o principal fator de risco para essa patologia, que é a idade.

Ademais, não existem estudos descrevendo as características oftalmológicas dos pacientes com LGC. Com efeito, o ensaio ora relatado poderá contribuir no preenchimento dessa lacuna do conhecimento, para o diagnóstico dessa patologia e suas comorbidades e melhora da qualidade de vida desses pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a prevalência da disfunção das glândulas de Meibomius e suas comorbidades, em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a acuidade visual dos pacientes com LGC;
- Descrever os sintomas associados à DGM nos pacientes com LGC;
- Descrever as alterações das pálpebras dos pacientes com LGC;
- Avaliar o filme lacrimal dos pacientes com LGC;
- Avaliar a superfície ocular dos pacientes com LGC;
- Analisar a relação entre a DGM e o perfil metabólico (HOMA-IR, insulina sérica, hemoglobina glicada, CT, HDL-c e TGC) dos pacientes com LGC;
- Analisar a relação entre a DGM, associada à alteração de superfície ocular, e o perfil metabólico (HOMA-IR, insulina sérica, hemoglobina glicada, CT, HDL-c e TGC) dos pacientes com LGC.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo descritivo transversal.

4.2 Local de estudo

O estudo foi realizado nos ambulatórios de Endocrinologia, Endocrinologia Pediátrica e Oftalmologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), da Universidade Federal do Ceará.

4.3 Período de estudo

Foi realizado no período de maio de 2016 a junho de 2018.

4.4 Sujeitos da pesquisa

4.4.1 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos todos os pacientes, independentemente do sexo e da idade, com diagnóstico clínico ou genético de LGC em acompanhamento regular nos serviços supracitados e que aceitaram participar da pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento e/ou Assentimento Livre e Esclarecido.

O diagnóstico clínico, realizado previamente, foi baseado na ocorrência de lipodistrofia generalizada desde o nascimento ou nas fases iniciais da infância. As demais características avaliadas para complementar o diagnóstico foram: aspecto acromegálico, aparente hipertrofia muscular, veias superficiais proeminentes (flebomegalia), hepatomegalia, hipertrigliceridemia e resistência à insulina (AKINCI *et al.*, 2016).

Os critérios de exclusão foram os pacientes que não aceitaram realizar o exame oftalmológico completo ou não quiseram participar do estudo.

4.5 Coleta de dados

O convite para participação no estudo foi realizado no momento da consulta de rotina no ambulatório, ou por telefone, quando foi marcado um dia para esclarecimento sobre a pesquisa e possível avaliação. Na data assinada, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, os voluntários foram submetidos à coleta de sangue e à entrevista médica, oportunidade em que foram coletados dados clínicos e, em seguida, realizados os exames oftalmológicos.

4.5.1 Avaliação clínica

Todos se submeteram a uma entrevista médica onde foram avaliados os parâmetros sexo, idade, tempo de acompanhamento no serviço, existência de estudo genético, diagnóstico do diabetes ou endocrinopatias outras, tempo de DM, diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e tempo de doença, dislipidemia e uso de fármacos.

Para obtenção desses dados, além da entrevista, os prontuários médicos foram revisados pelo investigador principal.

4.5.2 Ectoscopia

Os pacientes foram examinados quanto à ocorrência das manifestações fenotípicas da LGC mediante o exame físico, sendo avaliado se houver a fácies acromegalóide, rede venosa proeminente (flebomegalia), padrão de deposição de gordura corporal, *acanthosis nigricans* e hipertrofia muscular.

4.5.3 Avaliação da pressão arterial

A pressão arterial foi mensurada duas vezes por método auscultatório, com instrumento validado e adequadamente calibrado, com manguito de tamanho adequado (balão do manguito envolvendo no mínimo 80% do braço), realizada com os pacientes sentados tranquilamente, por no mínimo cinco minutos, em uma cadeira, com os pés apoiados no chão e o braço apoiado ao nível do coração. Considerou-se alterada PAS e/ou PAD acima do percentil 95 para sexo, idade e estatura nas crianças e adolescentes e níveis pressóricos $\geq 140 \times 90$ mmHg nos adultos (FALKNER *et al.*, 2004).

4.5.4 Diagnóstico de diabetes mellitus

O diagnóstico de *Diabetes Mellitus* foi realizado mediante critérios definidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017/2018 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). Foram considerados com diagnóstico de *Diabetes Mellitus* os participantes com história de duas medidas de glicose plasmática de jejum em dois dias distintos maior ou igual a 126mg/dL ou glicemia de 2h pós-sobrecarga de 75g de glicose maior ou igual 200mg/dL. Nos adultos, considerou-se a hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5%, em duas ou mais ocasiões, como critério diagnóstico para diabetes.

4.5.5 Diagnóstico de dislipidemia

Dislipidemia foi classificada de acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, observando-se, quando indicado, os pontos de corte específicos para crianças e adolescentes (2 a 19 anos), sendo considerados alterados valores de colesterol total (CT) ≥ 170 mg/dL, triglicerídeos (TG) ≥ 130 mg/dL e lipoproteínas de alta densidade (HDL) < 45 mg/dL. Nos adultos, os valores considerados alterados foram: CT ≥ 200 mg/dL, TG ≥ 150 mg/dL e HDL < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres (XAVIER *et al.*, 2013).

4.6 Medidas laboratoriais

4.6.1 Processamento e armazenamento inicial das amostras

Todas as amostras de sangue foram devidamente identificadas e colhidas em jejum de 12 horas, na sala de coleta de exames do ambulatório, e depois centrifugadas a 3000 rpm por dez minutos para a separação do soro ou plasma. Após acondicionamento do soro/plasma em alíquotas, as amostras foram armazenadas (-20 °C) até a realização das análises.

4.6.2 Métodos laboratoriais

As determinações séricas de colesterol total e HDL-colesterol foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico (aparelho HITACHI 917□– Roche). A dosagem de triglicerídeos foi efetuada pelo método GPO-PAP (aparelho HITACHI 917□–Roche). A

dosagem de glicose foi efetuada pelo método PAP colorimétrico (aparelho HITACHI 917□–Roche).

Calcula-se o colesterol LDL pela fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972).

4.6.3 Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA)

Matthews *et al.* (1985) desenvolveram um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulinemia em jejum, designado HOMA. Este índice avalia o estado funcional da célula β , a sensibilidade à insulina e a RI. Foi elaborado com suporte em dados da literatura, curvas relacionando glicemia com a resposta insulínica em pessoas saudáveis e com variados graus de comprometimento da função da célula beta, predizendo uma insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade e capacidade de secreção de insulina, sendo calculado mediante a fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glicemia de jejum} \quad \times \quad \text{Insulinemia de jejum}}{(\text{mmol} = \text{mg/dl} \div 18) \quad \quad \quad (\mu\text{U/ml})} \quad \quad \quad (1)$$

22,5

Geloneze *et al.* (2006) determinaram, num estudo brasileiro, um valor de corte do HOMA-IR para o diagnóstico de resistência à insulina de 2,71, sendo ratificado em um estudo recente publicado pelo mesmo grupo com uma amostra populacional cujos participantes tinham idade superior a 18 anos (GELONEZE *et al.*, 2006; GELONEZE *et al.*, 2009). Em crianças e adolescentes (idade inferior a 19 anos), foi utilizado o *cutoff* de 2,5 (MADEIRA *et al.*, 2008). Neste estudo, o HOMA-IR foi empregado como parâmetro de avaliação da RI.

4.7 Avaliação oftalmológica

4.7.1 Anamnese

Colheram-se informações sobre a história ocular progressiva, história familiar de cegueira ou glaucoma e interrogado acerca de sintomas relacionados à disfunção das glândulas de Meibomius.

4.7.2 Medida da acuidade visual

Recorreu-se à tabela de Snellen para determinação da acuidade visual corrigida de ambos os olhos dos pacientes (SNELLEN, 1862). Em seguida, a classificação visual foi feita de acordo com a OMS em cegueira legal quando a acuidade visual era menor do que 20/400 e baixa visual quando a acuidade visual era menor do que 20/60, no melhor olho (RESNIKOFF, 2004).

4.7.3 Aferição da pressão intraocular

Após a instilação de colírios anestésicos e de fluoresceína sódica a 1%, foi realizada tonometria de aplanção de Goldman pelo mesmo examinador (GOLDMANN; SCHMIDT, 1957). Considerados valores normais de PIO foram aqueles inferiores ou iguais a 21 mmHg (WOLFS *et al.*, 1997).

4.7.4 Exame das pálpebras

Na lâmpada de fenda, foi efetuada pressão digital firme sobre o terço central da parte superior e inferior das pálpebras contra o globo ocular, observando a facilidade de excreção, quantidade e qualidade das secreções meibomianas, sendo diagnosticada a disfunção das glândulas de Meibomius, conforme recomendado pelo Workshop Internacional sobre DGM (NELSON *et al.*, 2011).

As pálpebras e cílios foram examinados quanto a possíveis alterações anatômicas e funcionais.

4.7.5 Avaliação do filme lacrimal e da superfície ocular

Efetuuou-se o Teste de Tempo de Ruptura da Fluoresceína (FBUT), no qual após a instilação de uma gota do colírio de fluoresceína sódica 1 %, se mede o intervalo de tempo entre o último piscar do paciente e o primeiro sinal de ruptura do filme lacrimal, sob a iluminação de luz de cobalto. O valor de referência utilizado como alterado foi um intervalo menor do que dez segundos (WOLFFSOHN *et al.*, 2017).

A avaliação da superfície ocular foi realizada por via da coloração com fluoresceína sódica 1% e observação do padrão das erosões puntactas na córnea e conjuntiva. A severidade

da DGM foi definida pelos padrões de coloração do sistema de Oxford, no qual os graus 0 e I foram considerados leves, os graus II e III havidos como moderados e a partir do grau IV foi tido como severo (BRON *et al.*, 2015).

Figura 4 – Sistema Oxford para avaliação da superfície ocular

PANEL	GRADE	CRITERIA
A 	0	Igual ou menos que o painel A
B 	I	Igual ou menos que o painel B, maior que o A
C 	II	Igual ou menos que o painel C, maior que o B
D 	III	Igual ou menos que o painel D, maior que o C
E 	IV	Igual ou menos que o painel E, maior que o D
>E	V	Maior que o painel E

Fonte: The Ocular Surface (2007).

4.7.6 Exame do segmento posterior do olho

O mapeamento de retina foi realizado sob midríase, após instilação de colírio de tropicamida 1%, por intermédio do exame na lâmpada de fenda, com lente de 90D e por meio de oftalmoscopia binocular indireta, com lente de 20D.

A retinopatia hipertensiva foi classificada de acordo com a classificação de Keith-Wagener-Barker (KEITH, 1974) e a retinopatia diabética, pelo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group* (ETDRS) (ETDRS, 1991). O edema macular foi considerado clinicamente significativo na presença de edema retiniano dentro de 500mm de distância a partir do centro da fóvea; exsudato duro dentro de 500mm a partir do centro da

fóvea, se associado com espessamento retiniano adjacente (que pode estar além dos 500mm); ou edema retiniano do tamanho de um diâmetro papilar (1500mm) ou maior, e qualquer parte deste esteja dentro do diâmetro de um disco papilar, a partir do centro da fóvea (KINYOUN *et al.*, 1989).

Quadro 2 – Classificação de retinopatia hipertensiva de Keith-Wagner-Baker

Grupo I	Estreitamento arteriolar e alteração do reflexo arteriolar leves
Grupo II	Estreitamento arteriolar e alteração do reflexo arteriolar mais acentuado e cruzamento arteriolo-venular
Grupo III	Alterações do Grupo II, hemorragia retiniana e exsudatos
Grupo IV	Alterações do Grupo III e papiledema

Fonte: Silva, Silva e Herkenhoff (2002).

Quadro 3 – Classificação de retinopatia diabética do ETDRS

Gravidade da retinopatia	Achados à oftalmoscopia sob dilatação pupilar
Sem retinopatia aparente	Sem alterações
Retinopatia diabética não proliferativa leve	Microaneurismas apenas
Retinopatia diabética não proliferativa moderada	Achados mais abundantes que na retinopatia não proliferativa leve, e menos abundantes que na retinopatia não proliferativa grave
Retinopatia diabética não proliferativa grave	Presença de um dos seguintes achados: mais de 20 hemorragias retinianas em cada um dos quatro quadrantes retinianos, ensalçamento venoso em dois quadrantes ou microanormalidades vasculares intrarretinianas em um quadrante
Retinopatia diabética proliferativa	Presença de neovasos e/ou hemorragia vítrea ou pré-retiniana

Fonte: ETDRS (1991).

4.8 Análise estatística

Os dados foram analisados por intermédio do Statistical Package of Social Science (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), version 15.0 for Windows. Descreveram-se as variáveis contínuas por meio de mediana (mínimo; máximo) e as categóricas mediante frequência relativa e absoluta. Recorreu-se o Teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas. Associações entre variáveis categóricas foram realizadas por via do Teste do Qui-quadrado e do Teste Exato de Fisher. Para as análises de correlações, calculou-se o coeficiente de correlação de postos de Spearman (r_s). O nível de significância estatística adotado para todos os testes foi de 5% ($p < 0,05$).

4.9 Aspectos éticos da pesquisa

Os princípios éticos foram seguidos em todas as fases do estudo, em consonância com o que preconiza a Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde. Os participantes

foram orientados sobre o anonimato, natureza, objetivos e benefícios da pesquisa. Além disso, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou o Termo de Assentimento Informado Livre e Esclarecido (apêndices C e D) para o estudo, após explanação verbal e escrita.

O projeto inicial foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC-UFC, sob o Parecer nº 3.141.209 (Anexo 1), e assume perante este compromisso de seguir fielmente os preceitos éticos contidos nas diretrizes e normas de pesquisa da mencionada Resolução do Conselho Nacional de Saúde.

4.10 Conflitos de interesse

Não houve conflitos de interesse envolvidos nesta pesquisa.

5 RESULTADOS

5.1 Descrição da casuística

Dos 23 pacientes acompanhados nos Serviços de Endocrinologia e Endocrinologia Pediátrica do HUWC, 18 compareceram para o exame oftalmológico no período de maio de 2016 a junho de 2018. A mediana de idade foi de 11,5 anos, variando de 2 a 32 anos, sendo 12 (66,7%) pacientes crianças ou adolescentes (menores de 18 anos e 11 meses). Com relação ao sexo, 12 (66,7%) eram mulheres e 6 (33,3%) homens.

Quanto às características fenotípicas da LGC, todos apresentavam redução ou ausência de tecido adiposo subcutâneo na face, tronco e membros, hipertrofia muscular e flebomegalia, preenchendo os critérios clínicos para o diagnóstico da doença. Nove pacientes tinham estudo genético, sendo quatro com mutações no gene *AGPAT2* (LGC tipo 1) e cinco com mutação no gene *BSCL2* (LGC tipo 2).

A mediana do tempo de acompanhamento no serviço de Endocrinologia Pediátrica e no serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantúdeo foi de quatro anos, variando de um a 15 anos.

Quanto ao perfil lipídico, 15 (83,3%) pacientes apresentavam hipertrigliceridemia (135-1082 mg/dL) e apenas três tinham níveis normais de TGC, dentre estes, duas crianças de 3 e 5 anos. Dezesete (94,4%) pacientes apresentavam HDL-c diminuído (8-46 mg/dL) para idade e sexo; e sete (38,9%) apresentavam colesterol total elevado (179-274 mg/dL). O LDL-c tornou-se incalculável em sete pacientes, pois seus valores de triglicerídeos ultrapassavam 400 mg/dL.

Doze (66,7%) pacientes já tinham diagnóstico de DM, no momento da avaliação. A mediana da duração do DM foi de 5,5 anos, variando de um a 15 anos. Com relação à falta de controle glicêmico, oito (66,7%) apresentavam HbA1c > 8,0%, com mediana de 11,1% (8,4-13,2). Quanto ao uso de hipoglicemiantes, estavam em uso de metformina 11/12 (91,7%) pacientes e em uso de insulina 7/12 (58,3%) pacientes. Dos não diabéticos, 2/6 (33,3%) mostravam valor de HOMA-IR alterado para a idade (3,04 / 9,24), demonstrando resistência à insulina.

Apenas dois (11,1%) pacientes apresentavam diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica no momento da avaliação, com tempo de diagnóstico de três anos em ambos os casos.

Tabela 1 – Dados sociodemográficos e caracterização clínica dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita

Características sócio-demográficas/clínicas	LGC (n = 18)
Idade *	11,5 (2-32)
Sexo feminino %	66,7 (12/18)
Estudo genético%	50 (9/18)
Acompanhamento *	4 (1-15)
Hipercolesterolemia %	38,9 (7/18)
HDL-c baixo %	94,4 (17/18)
Hipertrigliceridemia %	83,3 (15/18)
DM %	66,7 (12/18)
Duração do DM *	5,5 (1-15)
HAS %	11,1 (2/18)

Fonte: Dados da pesquisa

Legenda: LGC: lipodistrofia generalizada congênita; HDL: *high density lipoprotein*; DM: *Diabetes Melitus*; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; min: mínimo; máx: máximo; *expresso em anos; mediana, min-máx.

Tabela 2 – Descrição dos parâmetros laboratoriais dos 18 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita

Variáveis (mediana)	LGC (n = 18)
Hemoglobina glicada (%)	6,5 (4,7-13,2)
Glicemia de jejum (mg/dL)	91 (63-373)
Insulina basal (mUI/mL)*	13,05(1,97-201)
HOMA-IR*	3,04 (0,33-67,32)
Colesterol total (mg/dL)	152 (126-274)
HDL-colesterol (mg/dL)	30 (8-48)
LDL-colesterol (mg/dL)	89 (47-121)
Triglicerídeos (mg/dL)	171,5 (32-1082)

Fonte: Dados da pesquisa

Legenda: LGC: lipodistrofia generalizada congênita; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; Dados foram expostos em mediana (mínimo e máximo), *mediana de 17 pacientes.

A descrição das principais características clínicas e moleculares desses pacientes se encontra na Tabela 3.

Tabela 3 – Resumo das características clínicas e moleculares dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita

Iniciais, sexo/idade (anos)	Subtipo Mutação (gene)	Comorbidades	Medicamentos em uso
FLM Masc, 2	LGC tipo 1 AGPAT2	↑TG, ↓HDL ↑HOMA-IR	–
DDL Fem, 3	NA	↓HDL	–
DOF Fem, 4	NA	↑TG, ↑CT, ↓HDL DM	Insulina, Ômega 3, TCM
RYTS Mac, 4	LGC tipo 2 BSCL2	↑TG, ↑CT, ↓HDL	–
FCMC Fem, 5	LGC tipo 1 AGPAT2	↓HDL	–
KCS Fem, 6	NA	↑TG, ↓HDL	–
RMTS Fem, 8	LGC tipo 2 BSCL2	↑TG, ↓HDL DM	MTF LT4
KEBS Fem, 9	LGC tipo 1 AGPAT2	↑TG, ↓HDL ↑HOMA-IR	–
JAGS Masc, 11	NA	↑TG, ↓HDL DM	MTF Risperidona
ACBL Fem, 12	LGC tipo 2 BSCL2	↑TG, ↓HDL DM	MTF, TZD
LCS Masc, 14	LGC tipo 2 BSCL2	↑TG, ↑CT, ↓HDL DM, HAS	MTF, Insulina
PCSFJ Masc, 17	LGC tipo 2 BSCL2	↑TG DM	MTF
LFS Fem, 20	NA	↑TG, ↑CT, ↓HDL DM	MTF, Ciprofibrato, Ômega 3, LT4
RAL Fem, 21	NA	↑TG, ↑CT, ↓HDL DM	MTF, Insulina, Rosuvastatina, Ciprofibrato
BMS Fem, 28	LGC tipo 1 AGPAT2	↑TG, ↑CT, ↓HDL DM, HAS	MTF, Insulina, PPL, Losartana, Aldactone, AAS
ACLS Fem, 28	NA	↑TG, ↑CT, ↓HDL DM	MTF, TZD, Insulina, Ômega 3, Sinvastatina, Fenofibrato, AAS
MCV Masc, 29	NA	↑TG, ↓HDL DM	MFT, Insulina
MGB Fem, 32	NA	↓HDL DM	MFT, Insulina

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: NA: não se aplica, pois não realizou a genotipagem, LGC: Lipodistrofia Generalizada Congênita; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; DM: *Diabetes Mellitus*; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; MTF: Metformina; TZD: pioglitazona; MTZ: Metimazol; LT4: levotiroxina sérica; TCM: triglicérides de cadeia média.

5.2 Descrição dos achados oftalmológicos gerais nos pacientes com LGC

Os pacientes foram interrogados quanto à história de tratamentos ou cirurgias oculares prévias. Apenas uma, de 28 anos, referiu ter se submetido à panfotocoagulação a laser para tratamento de retinopatia diabética proliferativa em ambos os olhos e recebido aplicações de injeções intravítreas de antiangiogênico para tratamento de maculopatia diabética no olho esquerdo em 2015. Quanto à história familiar, uma paciente de 12 anos referiu história familiar

de glaucoma e ela possuía nervo óptico com relações disco-escavação 0,5x0,5 no OD e 0,6x0,6 no OE, porém a pressão intraocular estava dentro da normalidade.

A acuidade visual (AV) corrigida foi dentro da normalidade (20/20 a 20/60) em 30 olhos e dois olhos apresentavam cegueira (pior que 20/400). Um paciente possuía visão de movimento de mãos no olho direito com sinais de atrofia ao USG ocular e ausência de retinopatia do olho contralateral; e outra paciente apresentava visão de percepção luminosa no olho esquerdo com sinais de descolamento de retina em funil fechado ao USG ocular e retinopatia diabética proliferativa no olho contralateral. Dois deles (de dois e quatro anos de idade) não conseguiram compreender a tabela de Snellen e não tiveram suas AV medidas.

A pressão intraocular se apresentou dentro da normalidade (11-21 mmHg) em 33 olhos. Um paciente possuía um olho hipotônico que se justificava por sinais de atrofia ao USG. Um paciente de dois anos de idade não permitiu que se aferisse a pressão.

Sinais de retinopatia diabética foram encontrados em 4/35 (11,4%) olhos, sendo dois (50%) classificados como retinopatia diabética não-proliferativa e dois (50%) como retinopatia diabética proliferativa. Ambos tinham níveis elevados de glicemia de jejum e hemoglobina glicada. Em um olho não foi possível a avaliação em razão de opacidade de meios ao exame.

5.3 Descrição da disfunção de glândula de Meibomius nos pacientes com LGC

Na biomicroscopia do segmento anterior com lâmpada de fenda, não foram evidenciadas anormalidades anatômicas ou funcionais das pálpebras e cílios de nenhum dos pacientes com LGC.

Houve prevalência de 77,8% (14/18) de pacientes diagnosticados com disfunção de glândula de Meibomius, existindo algum grau de obstrução dos ductos terminais e/ou alterações qualitativas/quantitativas da secreção glandular após à expressão do terço medial das pálpebras.

Na avaliação do filme lacrimal, todos os pacientes com DGM apresentavam tempo de ruptura de fluoresceína menor do que dez segundos, caracterizando a instabilidade do filme lacrimal e sinal de olho seco evaporativo. Apenas um paciente mostrava FBUT diminuído na ausência de sinais de DGM ao exame de lâmpada de fenda. Um paciente de dois anos não permitiu a instilação do colírio de fluoresceína para análise do FBUT e da superfície ocular.

Foi diagnosticada alteração na superfície ocular em 7 /14 (50%) dos pacientes com DGM. Quanto à severidade avaliada pelo sistema Oxford, 3/7 (42,8%) foram classificados como de grau leve, 3/7 (42,8%) como de grau moderado e 1/7 (14,2%) como severo.

Quando questionados sobre sintomas relacionados à DGM, 9/14 (64,2%) referiam sintomas (prurido:7, hiperemia:3, lacrimejamento:3, embaçamento transitório: 2, ardência:2, ressecamento:1). Dos sintomáticos, sete registraram alteração do FBUT e apenas três com alteração da superfície ocular (todos grau leve).

No grupo com DGM, 57,1% (8/14) eram de menores de 19 anos e 42,9% (6/14) adultos maiores de 19 anos. No grupo sem DGM, 100% eram menores de 19 anos; essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,245$).

Com relação ao sexo, 64,3% (9/14) eram do sexo feminino e 35,7% (5/14) eram do sexo masculino. No grupo dos pacientes sem DGM, 75% eram do sexo feminino e 25% do sexo masculino, não havendo diferença estatística entre os grupos ($p = 1,0$).

Tabela 4 – Descrição dos principais achados, ao exame oftalmológico, dos pacientes com LGC

Variáveis	LGC (n = 18)
Baixa visual (olhos)	6,2% (2/32)
Disfunção de glândula de Meibomius	77,8% (14/18)
FBUT diminuído*	100% (14/14)
Alteração de superfície ocular*	50% (7/14)
PIO alterada (olhos)	2,9% (1/34)
Retinopatia (olhos)	11,4% (4/35)

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: LGC: lipodistrofia generalizada congênita; FBUT: tempo de ruptura da fluoresceína no filme lacrimal, PIO: pressão intraocular; *apenas pacientes com DGM.

Tabela 5 – Sintomas associados à DGM nos pacientes com LGC

Sintomas de DGM	n	%
Prurido	7	38,9
Hiperemia	3	16,7
Lacrimejamento	3	16,7
Embaçamento transitório	2	11,1
Ardência	2	11,1
Ressecamento	1	5,5

Fonte: Dados da pesquisa.

5.3.1 Disfunção de glândula de Meibomius e parâmetros clínicos e laboratoriais nos pacientes com LGC

Os pacientes com DGM apresentaram medianas mais elevadas dos parâmetros metabólicos, sugerindo maior descontrole clínico, como demonstrado na tabela 7, porém não houve diferença estatística em relação aos pacientes sem DGM. Houve valores mais elevados de HDL-c no grupo com DGM ($p = 0,101$), o que pode sugerir uma provável correlação.

Quando foram categorizados os parâmetros colesterol total, HDL-c, triglicerídeos, hemoglobina glicada e HOMA-IR em alterados ou não, houve maior prevalência de pacientes com hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hemoglobina glicada elevada (acima de 8%) no grupo com DGM. Houve porcentagem semelhante de HOMA-IR alterado e houve menor prevalência de pacientes com HDL-c diminuído no grupo dos pacientes com DGM. As diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significantes, porém a maior prevalência de hipertrigliceridemia ($p = 0,108$) pode sugerir possível correlação.

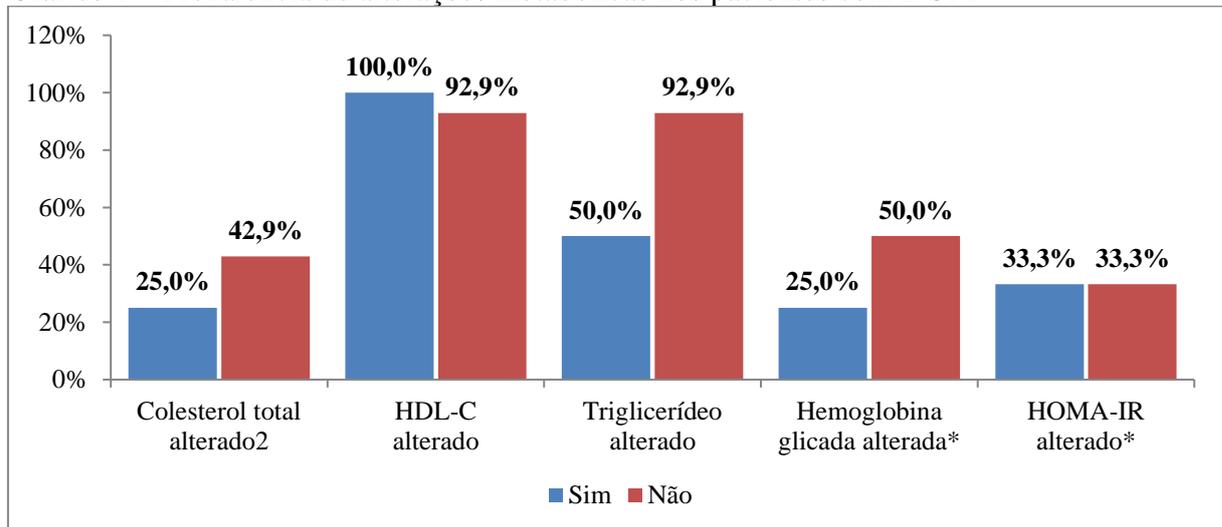
Tabela 6 – Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com LGC, conforme a ocorrência de DGM

Perfil metabólico	Disfunção de glândula de Meibomius		p*
	Não (n = 4)	Sim (n = 14)	
	Mediana (Mínimo e Máximo)	Mediana (Mínimo e Máximo)	
HOMA-IR	0,9 (0,3-3,0)	1,5 (0,5-9,2)	0,700
Insulina	4,9 (2,0-14,5)	7,7 (2,8-52,0)	0,700
Hemoglobina glicada	6,1 (5,5-11,0)	7,6 (4,7-13,2)	0,574
Colesterol total	148 (126-202)	164 (131-274)	0,442
HDL-C	26 (8-30)	32 (20-48)	0,101
Colesterol não HDL	123 (96-194)	132 (99-238)	0,721
Triglicerídeos	102 (32-796)	268 (56-1082)	0,158

Fonte: Dados da pesquisa.

*Mann-Whitney. Considerou-se significativa $p < 0,05$.

Gráfico 1 – Prevalência de alterações metabólicas nos pacientes com DGM



Fonte: Dados da pesquisa.

* Hemoglobina glicada e HOMA-IR apenas de pacientes não diabéticos.

Quando divididos os pacientes em grupos conforme a presença do diagnóstico de diabetes *mellitus*, houve uma prevalência de 78,6% (11/14) de pacientes diabéticos entre os

portadores de DGM e apenas 25% (1/4) de diabéticos no grupo sem DGM, o que demonstrou tendência de maior prevalência de pacientes diabéticos com DGM ($p = 0,083$).

Ao se analisar os valores dos parâmetros metabólicos entre os pacientes sem diagnóstico de diabetes, não houve diferença estatística entre o grupo dos pacientes sem DGM e com DGM.

No grupo dos pacientes diabéticos, houve tendência à hemoglobina glicada elevada entre os pacientes sem DGM ($p = 0,088$), porém há apenas um paciente sem DGM e com descontrole clínico importante.

Tabela 7 – Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, conforme ocorrência de DGM e diabetes

Perfil metabólico	Disfunção de glândula de Meibomius					
	Sem DM			DM		
	Não (n = 3)	Sim (n = 3)	p	Não (n = 1)	Não (n = 3)	p
HOMA-IR	0,9 (0,3-3,0)	1,5 (0,5-9,2)	0,500	57,2	7,4 (1,7-67,3)	0,161
Insulina	4,9 (2,0-14,5)	7,7 (2,8-52,0)	0,500	201,0	13,5 (3,6-89,2)	0,371
Hemoglobina glicada	5,8 (5,5-6,3)	5,9 (4,7-6,2)	0,500	11,0	8,8 (4,8-13,2)	0,088
Colesterol total	140 (126-156)	148 (134-179)	0,500	202	182 (131-274)	0,368
HDL-C	29 (22-30)	21 (20-32)	0,500	8	32 (24-48)	0,126
Colesterol não HDL	118 (96-127)	116 (113-159)	0,500	194	145 (99-238)	0,769
Triglicerídeos	67 (32-137)	157 (135-522)	0,500	796	351 (56-1082)	0,456

Fonte: Dados da pesquisa.

Quando analisados os pacientes com DGM em sua apresentação mais grave, ou seja, associado a algum grau de alteração da superfície ocular, foram percebidos medianas mais elevadas dos parâmetros metabólicos nesse grupo, porém sem diferença estatística (Tabela 8)

Tabela 8 – Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com LGC, conforme a existência de DGM associada a alteração de superfície ocular

Perfil metabólico	DGM com alteração de superfície ocular		p*
	Não (n = 7)	Sim (n = 7)	
	Mediana (Mínimo e Máximo)	Mediana (Mínimo e Máximo)	
HOMA-IR	7,7	27,4 (2,8-52,0)	1,000
Insulina	1,5	4,8 (0,5-9,2)	1,000
Hemoglobina glicada	6,2 (4,8-12,5)	10,0 (4,7-13,2)	0,383
Triglicerídeos	184 (56-850)	463 (143-1082)	0,535
HDL-C	32 (26-46)	29 (20-48)	0,383
Colesterol total	148 (135-255)	179 (131-274)	0,902
Colesterol não HDL	118 (103-274)	159 (99-238)	0,902

Fonte: Dados da pesquisa.

*Mann-Whitney. Considerou-se significante $p < 0,05$.

Quando analisados separadamente entre os pacientes diabéticos (Tabela 9), encontrou-se, no entanto, uma correlação estatisticamente significativa ($p = 0,038$) dos valores

de HOMA-IR com a DGM associada à alteração de superfície; além de uma tendência a valores de hemoglobina glicada mais elevados nesse grupo ($p = 0,082$).

Tabela 9 – Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, conforme a ocorrência de DGM associada a alteração de superfície ocular e diabetes

Perfil metabólico	Disfunção de glândula de Meibomius					
	Sem DM			DM		
	Não (n = 1)	Sim (n = 2)	p	Não (n = 6)	Não (n = 5)	p
HOMA-IR	1,5	4,8 (0,5-9,2)	1,000	2,7 (1,7-10,6)	12,4 (8,0-67,3)	0,038
Insulina	7,7	27 (2,8-52,0)	1,000	11,4 (3,6-60,3)	23,6 (13,1-89,2)	0,114
Hemoglobina glicada	6,2	5,3 (4,7-5,9)	0,667	6,4 (4,8-12,5)	11,3 (8,4-13,2)	0,082
Colesterol total	148	157 (134-179)	1,000	163 (135-255)	204 (131-274)	0,662
HDL-C	32	21 (20-21)	0,667	32 (26-46)	32 (24-48)	0,931
Colesterol não HDL	116	136 (113-159)	1,000	132 (103-209)	180 (99-238)	0,931
Triglicerídeos	135	340 (157-522)	0,667	268 (56-850)	463 (143-1082)	0,662

Fonte: Dados da pesquisa.

5.4 Descrição dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita

Caso 1: F.L.M, 2 anos, masculino, acompanhado há 2 anos no serviço, com diagnóstico genético de LGC tipo 1. Não tinha diagnóstico de hipertensão nem diabetes, porém já havia resistência à insulina (HOMA-IR: 3,04). Possuía níveis de triglicerídeos elevados (137 mg/dL), HDL-c baixo (22 mg/Dl) e valores normais de CT (140 mg/dl) e LDL-c (91 mg/dl). Negava uso de medicações. Negava sintomas oculares. Ao exame oftalmológico, a acuidade visual não foi possível por falta de compreensão da tabela de Snellen. À biomicroscopia do segmento anterior, sem sinais de blefarite. Não foi possível a avaliação do filme lacrimal e da superfície ocular, porque não permitiu a instilação do colírio de fluoresceína. Fundo de olho sem sinais de retinopatia.

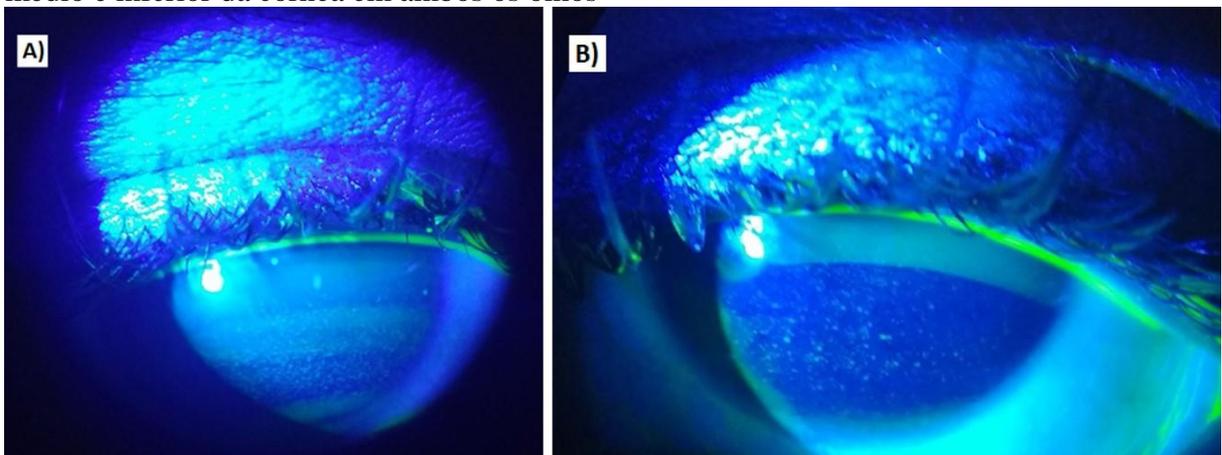
Caso 2: DDLP, 3 anos, feminina, acompanhada há menos de 1 ano no serviço, com diagnóstico clínico-laboratorial de LGC. Não apresentava diagnóstico de hipertensão nem diabetes. Ausência de resistência à insulina. Triglicerídeos e colesterol total dentro da normalidade (32 mg/dL, 156 mg/dL), porém com valores de HDL-C baixo (29 mg/Dl) e LDL-c com valor indesejável (121 mg/dL). Negava uso de medicações. Referia queixa de prurido. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção de 20/40 em ambos os olhos. À biomicroscopia do segmento anterior, sem sinais de blefarite. Córnea transparente e flúor negativa com FBUT normal. Pressão intraocular normal. Fundo de olho sem sinais de retinopatia.

Caso 3: DOF, 4 anos, feminina, acompanhada há 4 anos no serviço, com diagnóstico clínico-laboratorial de LGC. Não apresentava diagnóstico de hipertensão. Diabética

há 3 anos com glicemia de jejum de 115 mg/dL e hemoglobina glicada de 11%. O valor do HOMA-IR era de 57,24. Valores elevados de triglicérides e colesterol total (796 mg/dL, 202 mg/dL), tornando o LDL-c incalculável, e HDL-c baixo (8 mg/dL). Estava em uso de ômega 3, TCM e insulina *lantus* e regular. Não referia sintomas de DGM. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção de 20/50 em ambos os olhos. À biomicroscopia do segmento anterior, sem sinais de blefarite. Córnea transparente e flúor negativa com FBUT normal. Pressão intraocular normal. Fundo de olho sem sinais de retinopatia.

Caso 4: RYTX, 4 anos, masculino, acompanhada há 4 anos no serviço, com diagnóstico genético de LGC tipo 2. Não possuía diagnóstico de hipertensão ou diabetes. O valor do HOMA-IR era de 0,45. Valores elevados de triglicérides e colesterol total (157 mg/dL, 179 mg/dL). LDL-c indesejável (113 mg/dL) e HDL-c baixo (20 mg/dL). Negava sintomas de DGM. Ao exame oftalmológico, acuidade visual não foi possível, por dificuldade de compreensão. À biomicroscopia do segmento anterior, havia sinais de DGM. Córnea com ceratite puntacta em terço médio e inferior, e FBUT alterado. Pressão intraocular normal. Fundo de olho não oferecia sinais de retinopatia.

Figura 5 – Caso 4: RYTX, 4 anos, masculino. A e B) Biomicroscopia do segmento anterior com luz de cobalto após instilação de fluoresceína 1%, evidenciando ceratite puntacta em terço médio e inferior da córnea em ambos os olhos



Fonte: Elaborada pela autora.

Caso 5: FMMC, 5 anos, feminina, acompanhada há 3 anos no serviço, com diagnóstico genético de LGC tipo 1. Não tinha diagnóstico de hipertensão ou diabetes. O valor do HOMA-IR era de 0,88. Os valores de triglicérides, colesterol total e LDL-c (67 mg/dL, 126 mg/dL, 83 mg/dL) estavam dentro da normalidade, porém possuía HDL-c baixo (30 mg/dL). Negava uso de medicações. Não referia sintomas de DGM. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção era de 20/30 em ambos os olhos. À biomicroscopia do segmento anterior,

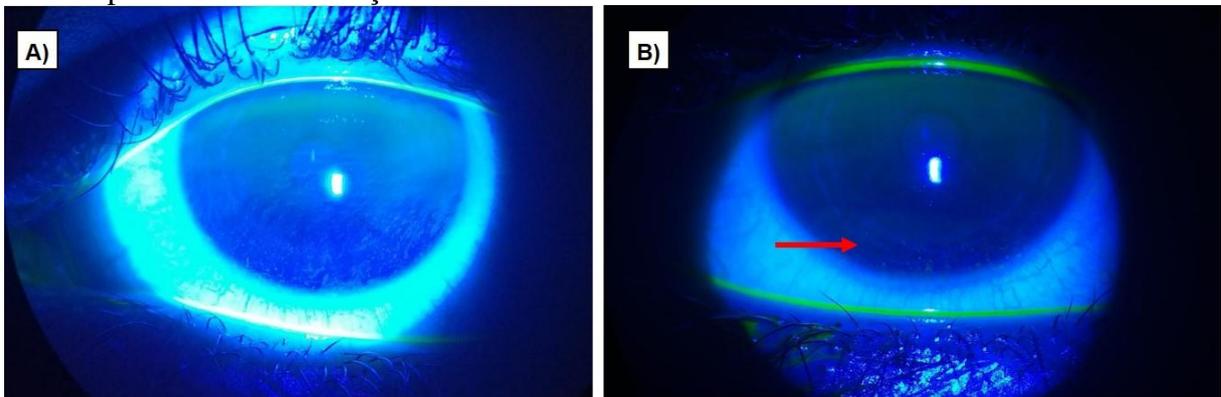
não apresentava sinais de DGM. Córnea era transparente e flúor negativa, porém com FBUT diminuído (4 segundos). Pressão intraocular era normal. Fundo de olho sem sinais de retinopatia.

Caso 6: KCS, 6 anos, feminina, acompanhada há 5 anos no serviço, com diagnóstico clínico-laboratorial de LGC. Sem diagnóstico de hipertensão ou diabetes. O valor do HOMA-IR era de 1,46. O valor de triglicérides estava aumentado (135 mg/dL) e do HDL-c diminuído (32 mg/dL). O colesterol total e LDL-c estavam dentro da normalidade (148 mg/dL, 89 mg/dL). Negava uso de medicações. Não referia sintomas de DGM. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção era de 20/50 em ambos os olhos. À biomicroscopia do segmento anterior, havia sinais de DGM. Córnea era transparente e flúor negativa com FBUT alterado (4 segundos). Pressão intraocular era normal. Fundo de olho sem sinais de retinopatia.

Caso 7: RMTS, 8 anos, feminina, acompanhada há 7 anos no serviço, com diagnóstico genético de LGC tipo 2. Sem diagnóstico de hipertensão. Diabética há 4 anos em uso de metformina. Possuía glicemia de jejum de 71 mg/dL e hemoglobina glicada de 6,1%. O valor do HOMA-IR era de 10,56. O valor de triglicérides estava aumentado (351 mg/dL) e do HDL-c diminuído (26 mg/dL). O colesterol total e LDL-c estavam dentro da normalidade (144 mg/dL, 47 mg/dL). Usava levotiroxina e registrava nódulos na tireoide. Não referia sintomas de DGM. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção era de 20/40 no olho direito e 20/30 no olho esquerdo. À biomicroscopia do segmento anterior, apresentava sinais de DGM. Córnea era transparente e flúor negativa com FBUT alterado. Pressão intraocular era normal. Fundo de olho sem sinais de retinopatia.

Caso 8: KEBS, 9 anos, feminina, acompanhada há 4 anos no serviço, com diagnóstico genético de LGC tipo 1. Sem diagnóstico de hipertensão e diabetes. O valor do HOMA-IR era de 9,24. O valor de triglicérides estava aumentado (522 mg/dL), tornando LDL-c incalculável, e do HDL-c diminuído (21 mg/dL). O colesterol total estava dentro da normalidade (134 mg/dL). Negava uso de medicações. Referia prurido esporádico e embaçamento visual transitório, que melhorava com o ato de piscar. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção era de 20/20 em ambos os olhos. À biomicroscopia do segmento anterior, exibia sinais de DGM. Córnea com ceratite inferior leve com FBUT alterado (4 segundos) Pressão intraocular era normal. Fundo de olho sem sinais de retinopatia.

Figura 6 – Caso 8: KEBS, 9 anos, feminina. Biomicroscopia do segmento anterior com luz de cobalto após instilação de fluoresceína 1% evidenciando A) instabilidade do filme lacrimal B) ceratite puntacta leve em terço inferior.



Fonte: Elaborada pela autora.

Caso 9: JAGS, 11 anos, masculino, acompanhada há 7 anos no serviço, com diagnóstico clínico-laboratorial de LGC. Ausência do diagnóstico de hipertensão. Diagnóstico de diabetes há 1 ano, em uso de metformina, com glicemia de jejum 97 mg/dL e hemoglobina glicada de 4,8%. O valor do HOMA-IR era de 2,19. O valor de triglicerídeos estava aumentado (184 mg/dL) e o do HDL-c diminuído (31 mg/dL). O colesterol total e o LDL-c estavam dentro da normalidade (135 mg/Dl, 67mg/dL). Fazia uso de risperidona. Referia prurido. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção era de 20/80 no olho direito, secundário a um estrabismo (esotropia), e 20/30 no olho esquerdo. À biomicroscopia do segmento anterior, mostrava sinais de DGM. A córnea era transparente e fluór negativa, com FBUT alterado (3 segundos). Pressão intra-ocular era normal. Fundo de olho sem sinais de retinopatia.

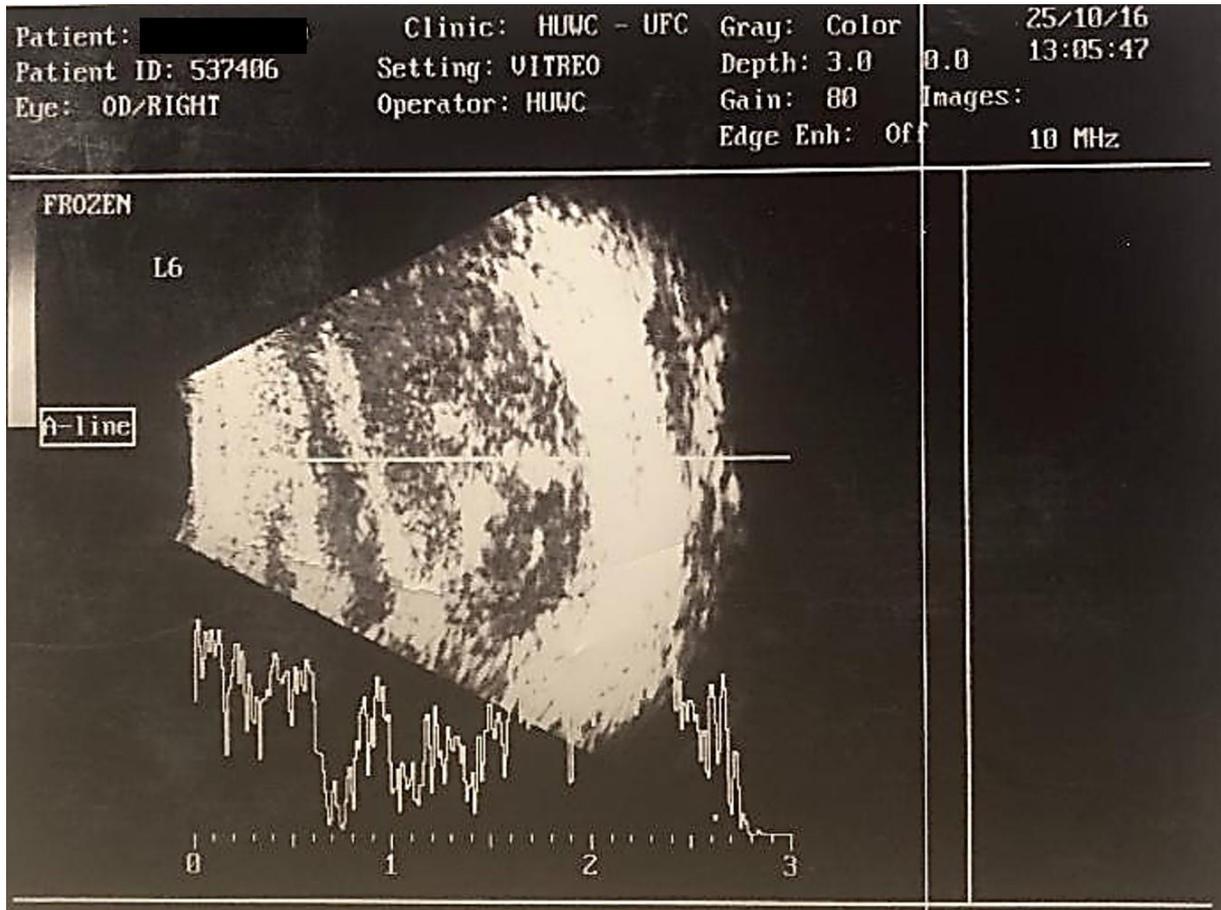
Caso 10: ACBL, 12 anos, feminina, acompanhada há 7 anos no serviço, com diagnóstico genético de LGC tipo 2. Sem diagnóstico de hipertensão. Diagnóstico do diabetes há 3 anos, em uso de metformina e pioglitazona, com glicemia de jejum 249 mg/dL e hemoglobina glicada de 8,4%. O valor do HOMA-IR era de 8,02. O valor de triglicerídeos estava aumentado (156 mg/dL) e do HDL-c diminuído (32 mg/dL). O colesterol total e o LDL-c estavam dentro da normalidade (131 mg/Dl, 67mg/dL). Negava sintomas de DGM. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção era de 20/20 em ambos os olhos. À biomicroscopia do segmento anterior, apresentava sinais de DGM. A córnea apresentava ceratite puntacta em terço inferior com FBUT alterado (4 segundos). Pressão intraocular normal. Fundo de olho sem sinais de retinopatia.

Caso 11: LCS, 14 anos, masculino, acompanhada há 7 anos no serviço, com diagnóstico genético de LGC tipo 2. Ausência do diagnóstico de hipertensão. Diagnóstico do diabetes há 7 anos, em uso de metformina e insulina, com glicemia de jejum 166 mg/dL e

hemoglobina glicada de 11,7%. Não foi possível o cálculo do HOMA-IR, pela ausência da coleta de insulina sérica. O valor de triglicérides estava aumentado (1033 mg/dL), tornando o HDL-c incalculável, o HDL-c diminuído (24mg/dL) e o colesterol total estava aumentado (204 mg/dL). Negava sintomas de DGM. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção era de 20/20 em ambos os olhos. À biomicroscopia do segmento anterior, apresentava sinais de DGM. A córnea apresentava ceratite inferior moderada em terço central e inferior, e FBUT alterado. Pressão intraocular normal em ambos os olhos. Fundo de olho sem sinais de retinopatia.

Caso 12: PCSFJ, 17 anos, masculino, acompanhada há 15 anos no serviço, com diagnóstico genético de LGC tipo 2. Sem diagnóstico de hipertensão. Diagnóstico do diabetes há 7 anos, em uso de metformina, com glicemia de jejum 306 mg/dL e hemoglobina glicada de 11,3%. O valor do HOMA-IR era de 67,32. O valor de triglicérides estava aumentado (143 mg/dL) e do HDL-c diminuído (32 mg/dL). O HDL-c, o colesterol total e o LDL-c estavam dentro da normalidade (48 mg/dL, 148mg/dL, 71 mg/dL). Negava sintomas de DGM. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção era de 20/400 no olho direito e 20/25 no olho esquerdo. À biomicroscopia do segmento anterior, apresentava sinais de DGM. A córnea com pannus e ceratite inferior severa em terço inferior, sinéquias posteriores e catarata branca no olho direito; ceratite em terço médio e inferior do olho esquerdo. Ambos com FBUT alterado. Pressão intraocular era diminuída no olho direito e normal no olho esquerdo. Fundo de olho era impraticável no olho direito e sem sinais de retinopatia no olho esquerdo.

Figura 7 – Caso 12: PCSFJ, 17 anos, masculino. Ultrassonografia ocular do direito compatível com atrofia ocular.



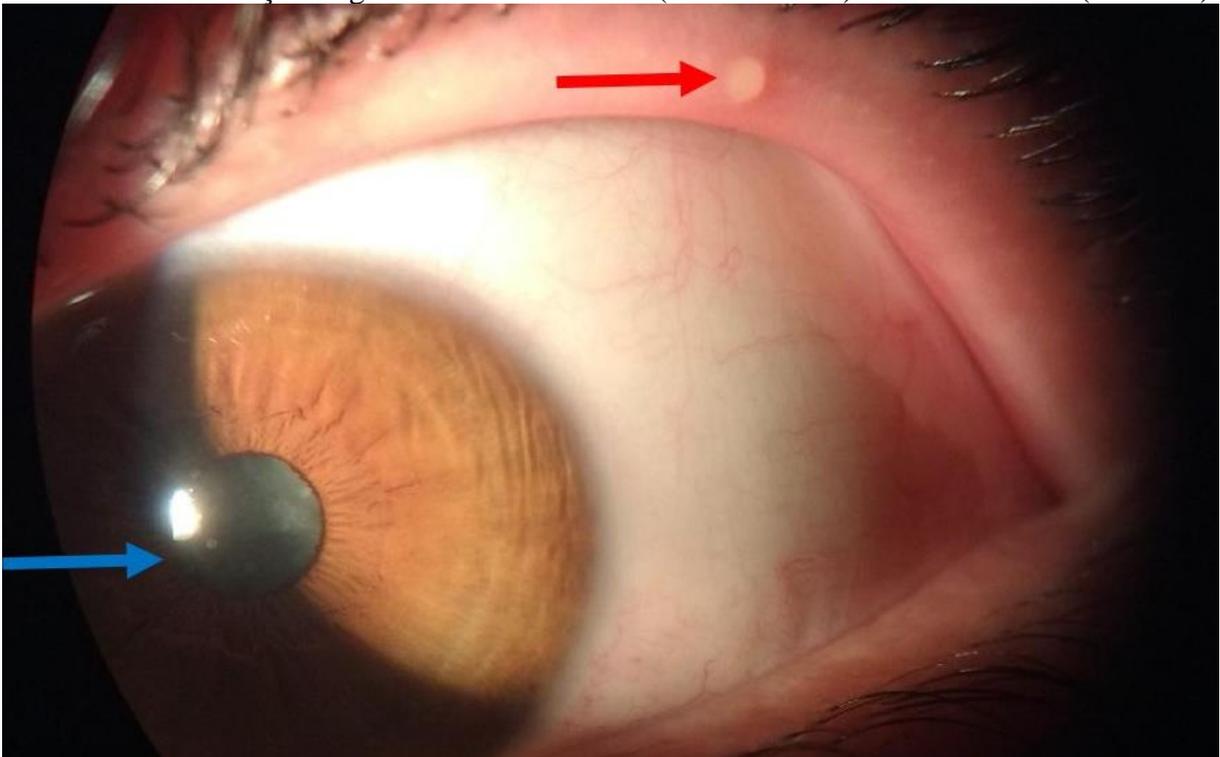
Fonte: Elaborada pela autora.

Caso 13: LFS, 20 anos, feminino, acompanhada há 1 ano no serviço, com diagnóstico clínico-laboratorial de LGC. Sem diagnóstico de hipertensão. Diagnóstico do diabetes há 5 anos, em uso de metformina, com glicemia de jejum 76 mg/dL e hemoglobina glicada de 5,3%. O valor do HOMA-IR era de 2,6. O valor de triglicérides estava aumentado (710 mg/dL), tornando o LDL-c incalculável, o HDL-c diminuído (30mg/dL) e o colesterol total aumentado (208mg/dL). Referia uso de levotiroxina, ciprofibrato e ômega 3. Referia prurido e lacrimejamento ocasionais. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção era de 20//20 em ambos os olhos. À biomicroscopia do segmento anterior, apresentava sinais de DGM. A córnea era transparente, flúor negativo e com FBUT alterado. Pressão intraocular era normal em ambos os olhos. Fundo de olho sem sinais de retinopatia no olho esquerdo.

Caso 14: RAL, 21 anos, feminina, acompanhada há 1 ano no serviço, com diagnóstico clínico-laboratorial de LGC. Sem diagnóstico de hipertensão. Diagnóstico de diabetes há 6 anos, em uso de metformina, insulina lantus e novorapid; com glicemia de jejum 249 mg/dL e hemoglobina glicada de 8,8%. O valor do HOMA-IR era de 6,87. O valor de

triglicéridos estava aumentado (850 mg/dL), tornando o LDL-c incalculável, o HDL-c diminuído (46mg/dL) e o colesterol total aumentado (255mg/dL). Referia uso de rosuvastatina e ciprofibrato. Referia hiperemia e lacrimejamento ocasionais. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção era de movimento de mão em ambos os olhos secundária à catarata branca. À biomicroscopia do segmento anterior, apresentava sinais de DGM. A córnea era transparente, flúor negativo e com FBUT alterado. Pressão intraocular normal em ambos os olhos. Foi realizada cirurgia de facoemulsificação com implante de lente intraocular e a acuidade visual corrigida evoluiu para 20/20 em ambos os olhos, porém tinha na fundoscopia sinais de retinopatia diabética não proliferativa leve no olho direito e moderada no olho esquerdo.

Figura 8 – Caso 14: RAL, 21 anos, feminina. Biomicroscopia do segmento anterior, evidenciando obstrução da glândula de Meibomius (seta vermelha) e catarata branca (seta azul).



Fonte: Elaborada pela autora.

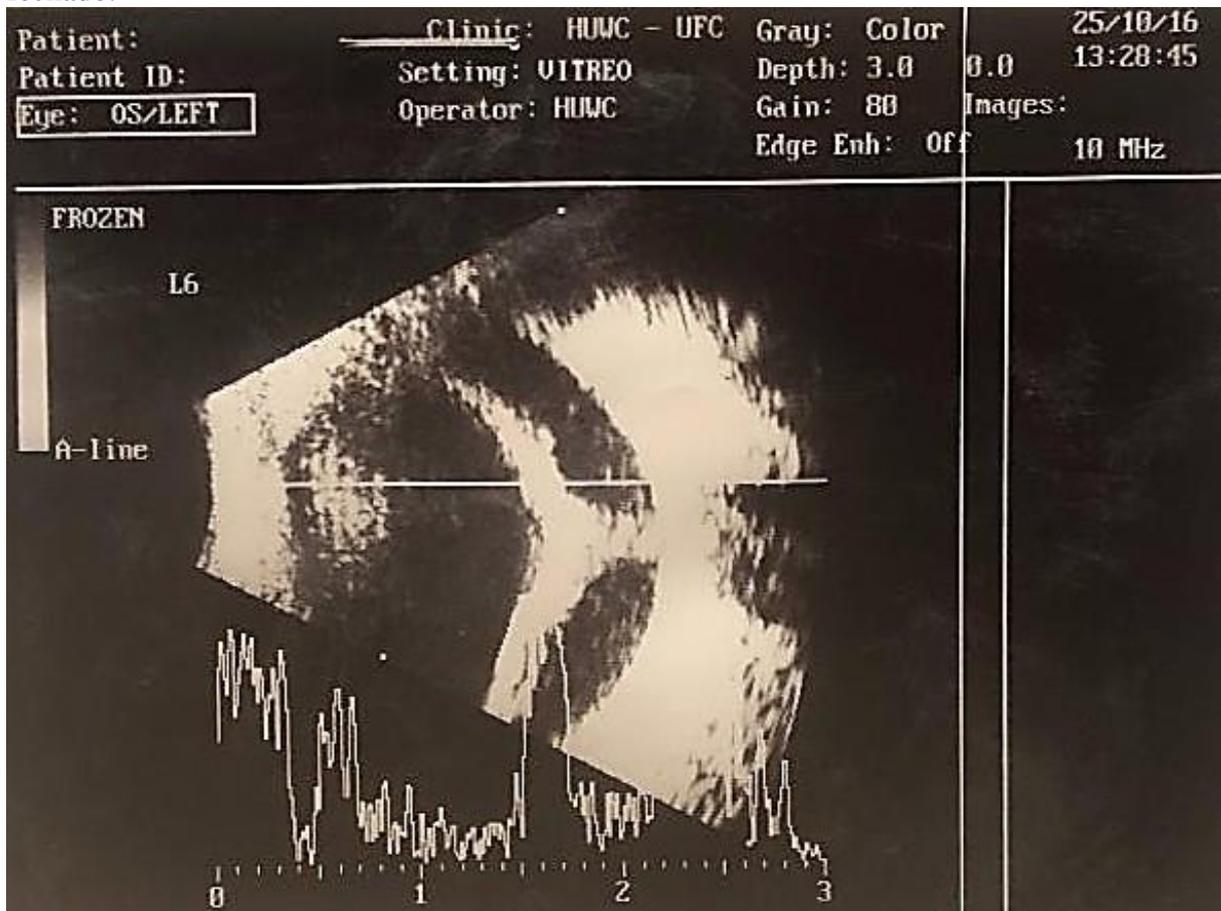
Figura 9 – Caso 14: RAL, 21 anos, feminina. Ultrassonografia ocular, evidenciando cristalino hiperecogênico e intumescido em razão de catarata madura.



Fonte: Elaborada pela autora.

Caso 15: BMS, 28 anos, feminina, acompanhada há 8 anos no serviço, com diagnóstico genético de de LGC tipo 1. Com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica há 3 anos em uso de propranolol, losartana, aldactone e aspirina. Diagnóstico do diabetes há 15 anos, em uso de metformina e insulina NPH, com glicemia de jejum 373 mg/dL e hemoglobina glicada de 13,2%. O valor do HOMA-IR era de 15,1. O valor de triglicérides estava aumentado (1082mg/dL), tornando o LDL-c incalculável, o HDL-c diminuído (36mg/dL) e o colesterol total aumentado (274mg/dL). Referia uso de tapazol. Referia hiperemia, prurido e ressecamento ocular. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção era 20/25 no olho direito e percepção luminosa com cores no olho esquerdo. À biomicroscopia do segmento anterior, com sinais de DGM. A córnea era transparente com ceratite leve no terço inferior e com FBUT alterado. Possuía catarata subcapsular posterior 1+ no olho direito e no olho esquerdo, nuclear e subcapsular 2+. Pressão intraocular era normal em ambos os olhos. Fundo de olho com retinopatia diabética proliferativa panfotocoagulada no olho direito e descolamento de retina tracional no olho esquerdo.

Figura 10 – Caso 15: BMS, 28 anos, feminina. Ultrassonografia do olho esquerdo, com eco membranáceo de alta refletividade compatível com descolamento de retina total em funil fechado.



Fonte: Elaborada pela autora.

Caso 16: ACLS, 28 anos, feminina, acompanhada há 1 ano no serviço, com diagnóstico clínico-laboratorial de LGC. Sem diagnóstico de hipertensão. Diagnóstico do diabetes há 12 anos, em uso de metformina, pioglitazona, inslunalantus e humalog, com glicemia de jejum 127 mg/dL e hemoglobina glicada de 10%. O valor do HOMA-IR era de 9.6%. O valor de triglicérides estava aumentado (463 mg/dL), tornando o LDL-c incalculável, o HDL-c diminuído (29mg/dL) e o colesterol total aumentado (225mg/dL). Referia uso ômega 3, sinvastatina e fenofibrato. Referia prurido e embaçamento visual que melhorava ao piscar. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção era 20/20 em ambos os olhos. À biomicroscopia do segmento anterior, mostrava sinais de DGM. A córnea tinha ceratite punctata no terço inferior. Pressão intraocular era normal. Fundo de olho sem sinais de retinopatia.

Caso 17: MCV, 29 anos, masculino, acompanhada há 1 ano no serviço, com diagnóstico clínico-laboratorial de LGC. Sem diagnóstico de hipertensão. Diagnóstico de diabetes há 11 anos, em uso de metformina e insulina NPH, regular, com glicemia de jejum 323

mg/dL de hemoglobina glicada de 12,5%. O valor do HOMA-IR era de 2,84. O valor de triglicérides estava aumentado (159 mg/dL), o HDL-c diminuído (37 mg/dL), LDL-c aumentado (113 mg/dL) e o colesterol dentro da normalidade (282 mg/dL). Referia hiperemia e ardência ocular diários. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção era 20/25 em ambos os olhos. À biomicroscopia do segmento anterior, apresentava sinais de DGM. A córnea era transparente com FBUT alterado (6 segundos). Possuía pterígio nasal grau 1 no olho direito e pinguécua nasal no olho esquerdo. Pressão intraocular era normal. Fundo de olho sem sinais de retinopatia.

Caso 18: MGB, 32 anos, feminina, acompanhada há 1 ano no serviço, com diagnóstico clínico-laboratorial de LGC. Sem diagnóstico de hipertensão. Diagnóstico de diabetes há 4 anos, em uso de metformina e insulina NPH, regular, com glicemia de jejum 63 mg/dL de hemoglobina glicada de 6,7%. O valor do HOMA-IR era de 1,7. O HDL-c diminuído (32 mg/dL) com valores normais de TGC, CT e LDL-c (56 mg/dl, 135 mg/dl, 92 mg/dl). Referia ardência e lacrimejamento. Ao exame oftalmológico, acuidade visual com correção era 20/40 em ambos os olhos. À biomicroscopia do segmento anterior, mostrava sinais de DGM. A córnea possuía leucoma paracentral com vascularização e o FBUT era alterado. Pressão intraocular normal. Fundo de olho sem sinais de retinopatia.

6 DISCUSSÃO

Esta é a primeira série de casos avaliando os principais achados oftalmológicos nos pacientes com LCG. Existe apenas, na literatura, um relato de caso de retinopatia diabética em um paciente com lipodistrofia congênita, porém os autores não descrevem ser um caso de lipodistrofia generalizada congênita (ROSIN; JAOUNI, 2017).

Foi encontrada uma alta prevalência de disfunção de glândula de Meibomius nessa população jovem e com uma enfermidade rara.

6.1 Descrição da casuística de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita

O Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará, possui a segunda maior casuística de pacientes com diagnóstico de LGC no Brasil, com 23 pacientes em seguimento regular, 2 perdas e 2 óbitos (PONTE *et al.*, 2018). A maior casuística está no Rio Grande do Norte, com 54 casos diagnosticados nos últimos 17 anos (LIMA *et al.*, 2016). Um dos motivos para o número relevante de pacientes com LGC nos estados do Nordeste brasileiro é a endogamia. O casamento entre parentes consanguíneos é comum entre os nordestinos (BITTLES; BLACK, 2010) e aumenta a chance para o desenvolvimento de doenças autossômicas recessivas, como é o caso desta rara enfermidade.

A mediana de idade foi de 11,5 anos, inferior às casuísticas atualmente descritas (LIMA *et al.*, 2016; AGARWAL; BARNES; GARG, 2004). Trata-se de um grupo de mortalidade precoce, sendo 27 anos a média de idade de morte. As principais causas de morte foram infecções e doenças hepáticas. Acredita-se que existem receptores de leptina nos macrófagos, que estimulam a atividade fagocitária dessas células. Assim, níveis séricos baixos de leptina, característico desses pacientes, justificariam a maior predisposição a infecções nesses pacientes. Além disso, valores de HDL-c abaixo de 31 mg/dl, também foram relacionados a risco elevado de infecções (LIMA *et al.*, 2018).

Quanto à descrição das características sociodemográficas, o sexo feminino apresentou maior prevalência, provavelmente devido às características fenotípicas da LGC, que se caracteriza pela ausência de tecido adiposo, ocasionando aspecto masculinizado (GARG, 2004; PATNI; GARG, 2015), o que pode justificar a maior procura à assistência médica por pacientes do sexo feminino. Este achado foi semelhante ao da maior casuística brasileira, cuja prevalência do sexo feminino foi de 61,4% (LIMA *et al.*, 2016).

A hipertensão arterial sistêmica foi diagnosticada em apenas 2 (11,1%) pacientes, sendo inferior à prevalência de 27% publicada na casuística potiguar (LIMA *et al.*, 2016).

O diabetes acometeu em torno de 66,7% dos pacientes desta casuística. Estes dados foram semelhantes aos do Rio Grande do Norte e na Turquia, onde essas prevalências foram de 68,2% e 56,3%, respectivamente (LIMA *et al.*, 2016; AKINCI *et al.*, 2016). Dois pacientes tinham menos de 10 anos e a mediana de tempo de doença foi de 5,5 anos, sendo inferior à casuística nacional de 11,8 anos. Talvez, isso se justifique pela mediana de idade da casuística em questão ser menor, e pelo fato de que a LGC se manifesta desde a primeira infância e cursa com evolução rápida e desfavorável (PATNI; GARG, 2015).

Foi diagnosticado descontrole glicêmico em 66,7% dos pacientes diabéticos com mediana de hemoglobina glicada de 11,1% (8,4-13,2). Esses dados estão em concordância com as características da LGC, pois existe uma alteração do metabolismo glicêmico desde a época da introdução dos alimentos sólidos, portanto, a RI se inicia precocemente o que explica o alto risco de diabetes lipoatrófico (GARG, 2015). O nível de HOMA-IR foi acima do valor de referência normal (GELONEZE *et al.*, 2006), haja vista que esta é a alteração mais precoce neste distúrbio.

Quanto aos parâmetros lipídicos, os níveis de HDL-colesterol foram bastante reduzidos, associados à hipertrigliceridemia, importante na maioria dos casos. Estes achados configuram um padrão da LGC (GARG, 2015).

6.2 Disfunção de glândula de Meibomius nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita

Houve uma baixa prevalência de baixa acuidade visual, o que se explica pela pequena prevalência de retinopatia diabética proliferativa (dois olhos) encontrada nessa população. Além disso, a alta prevalência de DGM não está associada a perdas visuais importantes, e sim, associada a alterações de qualidade de vida nesses pacientes (SUZUKI; TERAMUKAI; KINOSHITA, 2015).

A prevalência elevada de DGM nessa população (77,8%) assemelha-se às casuísticas asiáticas, bem mais elevadas do que os dados populacionais de maioria caucasiana. Essa discrepância de prevalência entre os diferentes estudos é justificada pela ausência de padronização entre eles, o que dificulta a definição da real prevalência dessa patologia. Além disso, esses trabalhos publicados avaliam populações de meia-idade ou idosa, já que o principal

fator de risco descrito para a DGM é a idade. Não existem estudos populacionais em população jovem (SCHAUMBERG *et al.*, 2011).

A alta prevalência de DGM em uma população jovem, com 57,1% de menores de 19 anos, não se justifica pela literatura. Villani *et al.* (2013) avaliaram as alterações relacionadas com a idade da glândula meibomiana e demonstraram que o diâmetro e a densidade da glândula diminuíram significativamente com a mesma. Ainda comprovaram histologicamente que existem evidências de atrofia e mudanças não obstrutivas na glândula relacionadas à idade, o que podem contribuir pra DGM. Também, Nien *et al.* (2011) revelaram que o envelhecimento da glândula meibomiana leva à diminuição da diferenciação dos meibócitos e do ciclo celular que estar associado ao desenvolvimento da disfunção da glândula.

Todos os pacientes com diagnóstico de DGM apresentavam tempo de ruptura de fluoresceína diminuído (menor que 10 segundos). O olho seco evaporativo, no qual existe alteração da camada lipídica do filme lacrimal, tem como principal fator de risco a disfunção das glândulas de Meibomius. Existe uma correlação do olho seco evaporativo com a idade, sendo, portanto, uma patologia mais frequente na população idosa (CRAIG *et al.*, 2017).

A diabetes é relacionada como um possível fator de risco para deficiência da camada aquosa do filme lacrimal por levar a alterações de vascularização e inervação da glândula lacrimal (STAPLETON *et al.*, 2017). Lv *et al.* (2014) demonstraram que pacientes com retinopatia diabética proliferativa têm maior risco de disfunção do filme lacrimal (LV *et al.*, 2014).

No presente estudo, não foi realizado o Teste de Schirmer, que mensura o volume da lágrima, porém a alta prevalência de DGM, associada ao FBUT alterado sugere clinicamente um olho seco evaporativo por instabilidade da camada oleosa do filme lacrimal.

Dos pacientes sintomáticos (9/14), sete apresentavam alteração do FBUT e apenas três apresentavam alteração da superfície ocular (todos em grau leve). Viso *et al.* (2012) demonstraram que, num estudo populacional na Espanha, menos da metade dos pacientes com DGM tinha sintomas, com uma prevalência de 8,6% de sintomáticos e 21,9% de assintomáticos numa população de 40 anos ou mais. Além disso, encontraram que pacientes com a forma assintomática apresentavam valores piores de FBUT e coloração com fluoresceína, o que sugeria que os sintomas poderiam não estar correlacionados com sinais de dano na superfície ocular. Esta falta de associação entre sintomas e sinais de distúrbios da superfície ocular também foi relatado em vários estudos. Também é desconhecido se a falta de sintomas em pacientes com DGM representa uma forma leve ou estágio inicial da doença; e se os sintomas

são secundários às alterações na glândula, à secreção meibomiana ou ao resultado dos danos à superfície ocular.

Houve tendência a maior prevalência de pacientes com hipertrigliceridemia nos portadores de DGM. Bukhari (2013) demonstrou uma correlação estatisticamente significativa entre a prevalência do aumento de TGC e LDL-c com o aumento da gravidade da DGM, especialmente em mulheres. Para o autor, este achado pode indicar que a secreção meibomiana contém triglicerídeos além do colesterol, que é conhecido por constituir 1 a 2% da secreção normal. Assim, o aumento sérico de TGC e LDL-c levaria a um crescimento do ponto de *melting* da secreção, diminuindo sua viscosidade e causando bloqueio nos orifícios das glândulas.

Estudos mostraram que a secreção meibomiana dos pacientes com DGM possui diferentes componentes e proporções de colesterol, em comparação com os controles. Especialmente, ésteres de colesterol estão sempre presentes nas glândulas de pacientes com DGM, mas, não necessariamente, em controles normais (BRAICH; HOWARD; SINGH, 2016). Assim, Dao *et al.* (2010) e Pinna *et al.* (2013) justificaram a correlação da severidade da DGM com o colesterol e não com os TGC. A provável explicação seria que o ponto de *melting* dos lipídeos meibomianos normais são de 30 a 34°C e o colesterol possui ponto de *melting* de 46°C. Logo, um aumento da concentração de colesterol nos lipídios meibomianos poderia aumentar o ponto de *melting* da secreção meibomiana, o que levaria ao crescimento da sua viscosidade e, conseqüentemente, à obstrução das glândulas meibomianas.

Curiosamente, se encontrou uma tendência a níveis mais elevados de HDL-c nos pacientes com DGM. Dao *et al.* (2010) e Pinna *et al.* (2013) sugeriram que elevações no HDL podem ter papel único no desenvolvimento de DGM. O HDL é considerado um cardioprotetor, mas, em ambos os estudos, foi observado como um fator de risco associado para o desenvolvimento de DGM. Justificativa aventada é que a enzima ACAT catalisa a esterificação do colesterol celular, permitindo a formação e liberação de lipoproteínas na circulação sanguínea. Um modelo murino mostrou que a ausência desta enzima (ACAT-1) não só diminui aterosclerose, mas também provoca atrofia da glândula meibomiana por meio do aumento da diferenciação do epitélio sebáceo o que levaria a um acúmulo de gotículas de gordura no sebo (BRAICH; HOWARD; SINGH, 2016; HASHEMI *et al.*, 2017).

Encontrou-se, também uma tendência a uma maior prevalência de pacientes diabéticos no grupo de pacientes com DGM. Yu *et al.* (2016) demonstraram que comparado com os controles, uma grande proporção de pacientes diabéticos apresentavam alterações nas glândulas meibomianas, incluindo alargamento, irregularidade da superfície e redução da

densidade das unidades acinares da glândula. Assim, especulou-se que pode haver um certo grau de obstrução do ducto da glândula meibomiana em pacientes diabéticos.

Outra hipótese pra essa relação é que existem receptores de androgênio nas células epiteliais acinares das glândulas de Meibomius e que esse hormônio poderia regular a função da glândula, melhorando a quantidade/qualidade de lipídeos produzido por este tecido e promovendo a formação da camada lipídica do filme lacrimal. Porém, verificou-se que os níveis de androgênio em pacientes diabéticos são significativamente menores do que na população não-diabética, o que poderia justificar a disfunção da glândula nesses pacientes (YU *et al.*, 2016; PATHAN, 2015; SULLIVAN *et al.*, 2000).

Além disso, hipotetiza-se o papel da neuropatia, uma frequente complicação do diabetes, na disfunção da glândula de Meibomius. No curso da neuropatia periférica, danos na inervação corneana levam a uma diminuição da sua sensibilidade. Essa redução pode influenciar o controle do músculo orbicular, responsável pelo ato de piscar; e do músculo de Riolan, responsável pela pressão exercida no sistema ductal final dos ácinos, ambos envolvidos na expressão da secreção meibomiana. Esses dados também sugerem que pacientes diabéticos podem sofrer distúrbios da superfície ocular, mesmo na ausência de sintomas de olho seco (YU *et al.*, 2016; LIN *et al.*, 2017).

Suzuki *et al.* (2015) têm sugerido que a DGM obstrutiva é um precursor da meibomite, uma modalidade inflamatória da DGM associada à inflamação da superfície ocular. O mecanismo proposto é que a estase da secreção meibomiana promove o crescimento de bactérias e aumenta a liberação de esterases e lipases, levando a um aumento da viscosidade da secreção e geração de ácidos graxos livres (AGL) que induzem inflamação e hiperqueratinização. Em diabéticos, foi reconhecido que AGL no plasma causa resistência a insulina e aumenta a expressão e liberação de citocinas inflamatórias, o que pode ter papel no desenvolvimento dessa apresentação de DGM.

Anormalidades da superfície ocular durante o curso do DM são documentadas nos últimos anos. Seifart e Stempel mostraram que 57% dos diabéticos do tipo 1 e 70% dos do tipo 2 têm doença do olho seco. Eles descobriram que quanto maiores os valores de hemoglobina glicada, maior a gravidade do olho seco. A disfunção autonômica vista nesses pacientes conduz à alteração na inervação da glândula lacrimal com reduzida produção lacrimal e acúmulo de produtos inflamatórios na margem palpebral, o que favorece hiperqueratinização, estenose e disfunção das glândulas de Meibomius. Todos esses mecanismos exarcebam o olho seco encontrado nesses pacientes (SHAMSHEER; ARUNACHALAM, 2015). Esse achado é reforçado pelo fato de pacientes com retinopatia diabética proliferativa apresentarem uma

diminuição mais severa da função lacrimal do que aqueles com retinopatia diabética não-proliferativa.

A insulina é essencial para a atividade das glândulas sebáceas e é conhecida por induzir a proliferação de células glandulares e secreção lipídica. Já a hiperglicemia é mostrada por contribuir para a lipólise dos adipócitos. Como as glândulas de Meibomius são glândulas sebáceas especiais, Ding, Liu e Sullivan (2015) demonstraram, em experimentos com células *in vitro* dessa glândula, que a resistência/deficiência de insulina e a hiperglicemia foram prejudiciais para essas células, levando a modificações na morfologia das mesmas, o que poderia justificar o papel dessas alterações metabólicas para o desenvolvimento da DGM (LIN *et al.*, 2017).

Todos esses dados ajudam a explicar a correlação positiva encontrada entre os níveis aumentados do HOMA-IR com a ocorrência de DGM associada à alteração de superfície ocular, entre os pacientes diabéticos; além da tendência a níveis de hemoglobina glicada maiores nessa forma de apresentação, entre diabéticos.

6.3 Limitações

O tamanho e a heterogeneidade da casuística, embora compreensível para uma condição de tão baixa prevalência, dificultam algumas análises e correlações entre os achados. Grupos-controle normais, de pacientes apenas diabéticos ou dislipidêmicos, entretanto, certamente, ajudariam nas correlações e controle das variáveis.

A falta de consenso sobre os critérios para a avaliação clínica da DGM dificulta o estudo dessa patologia. Nesta investigação, a DGM foi avaliada não apenas com base nos sintomas, mas também na expressão da glândula e na coloração da córnea. Apenas um observador realizou todo o exame para evitar qualquer viés interobservador.

7 CONCLUSÕES

Conclui-se, neste estudo, que:

- 1) houve uma alta prevalência de disfunção de glândula de Meibomius nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, sendo essa uma população de pacientes jovens;
- 2) houve uma alta prevalência de disfunção de glândula de Meibomius nos pacientes diabéticos, nos pacientes com hipertriglicedemia e nos pacientes com níveis maiores de HDL-c, o que pode sugerir uma possível correlação dessas patologias com a disfunção de glândula de Meibomius;
- 3) houve uma alta prevalência de pacientes diabéticos sem controle clínico nas formas mais graves de disfunção de glândula de Meibomius, sugerindo uma possível relação;
- 4) houve uma correlação positiva dos níveis de resistência à insulina com as formas mais graves de disfunção de glândula de Meibomius.

Esses dados reforçam a hipótese de que a ocorrência de dislipidemia e de diabetes esteja relacionada ao desenvolvimento e severidade da disfunção de glândula de Meibomius.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, A. K.; BARNES, R. I.; GARG, A. Genetic basis of congenital generalized lipodystrophy. **International Journal of Obesity**, London, v. 28, p. 336-339, 2004.
- AKINCI, B. *et al.* Natural history of congenital generalized lipodystrophy: a nationwide study from Turkey. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 7, p. 2759-2767, 2016.
- ASSOCIATION, A. D. Diagnosis and classification of diabetes *mellitus*. **Diabetes care**, v. 37, supl. 1, p. S81-S90, 2014.
- BERARDINELLI, W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 14, n. 2, p. 193-204, 1954.
- BITTLES, A. H.; BLACK, M. L. Consanguinity, human evolution, and complex diseases. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, supl. 1, p. 1779-1786, 2010.
- BRAICH, P. S.; HOWARD, M. K.; SINGH, J. S. Dyslipidemia and its association with meibomian gland dysfunction. **International ophthalmology**, v. 36, n. 4, p. 469-476, 2016.
- BRASIL, 2013 (Resolução 466/2012 , CNS)
- BRON, A. J. *et al.* Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. **Progress in retinal and eye research**, v. 44, p. 36-61, 2015.
- BRON, A. J. *et al.* Tfos dews ii pathophysiology report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 438-510, 2017.
- BUKHARI, A. A. Associations between the grade of meibomian gland dysfunction and dyslipidemia. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, v. 29, n. 2, p. 101-103, 2013.
- CHANDALIA, M. *et al.* Postmortem findings in congenital generalized lipodystrophy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 80, n. 10, p. 3077-3081, 1995.
- CRAIG, J. P. *et al.* TFOS DEWS II definition and classification report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 276-283, 2017.
- DANTAS, V. K. C. *et al.* Nurses' knowledge about Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. **PloS one**, v. 13, n. 6, p. e0197784, 2018.
- DAO, A. H. *et al.* Association of dyslipidemia in moderate to severe meibomian gland dysfunction. **American journal of ophthalmology**, v. 150, n. 3, p. 371-375, 2010.
- DING, J.; LIU, Y.; SULLIVAN, D. A. Effects of insulin and high glucose on human meibomian gland epithelial cells. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 56, n. 13, p. 7814-7820, 2015.

DYMENT, D. A. *et al.* Biallelic mutations at PPARG cause a congenital, generalized lipodystrophy similar to the Berardinelli-Seip syndrome. **Eur. J. Med. Genet.**, v. 57, n. 9, p. 524-6, 2014.

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy: ETDRS report number 12. **Ophthalmology**, v. 98, n. 5, p. 823-833, 1991.

FALKNER, B. *et al.* The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 114, n. 2, p. 555-576, 2004.

FARIA, C. A. D. E. **Função autonômica em pacientes portadores de lipodistrofia generalizada congênita** – Síndrome de lipodistrofia generalizada congênita – Síndrome de berardinelli-SEIP. 2009.

FEI, W. *et al.* Fld1p, a functional homologue of human seipin, regulates the size of lipid droplets in yeast. **J Cell Biol**, v. 180, n. 3, p. 473-482, 2008.

FORTE, V. *et al.* Obesity, Diabetes, the Cardiorenal Syndrome, and Risk for Cancer. v. 11203, p. 143-162, 2012.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.

GARG, A. Adipose tissue dysfunction in obesity and lipodystrophy. **Clin Cornerstone**, v. 8, supl. 4, p. s7-s13, 2006.

GARG, A. Lipodystrophies. *In: Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders (Second Edition)*. [S. l.]: Elsevier, 2015. p. 325-339.

GARG, A. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 11, p. 3313-3325, 2011.

GELONEZE, B. *et al.* HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 281-287, 2009.

GELONEZE, B. *et al.* The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population. **Diabetes research and clinical practice**, v. 2, n. 72, p. 219-220, 2006.

GOLDMANN, H.; SCHMIDT, T. H. Uber applanation-stonometrie. **Ophthalmologica**, v. 134, p. 221, 1957.

GOMES, K. B.; PARDINI, V. C.; FERNANDES, A. P. Clinical and molecular aspects of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy (BSCL). **Clinica Chimica Acta**, v. 402, n. 1-2, p. 1-6, 2009.

- GOODPASTER, B. H.; KELLEY, D. E. Role of muscle in triglyceride metabolism. **Current opinion in lipidology**, v. 9, n. 3, p. 231-236, 1998.
- GREEN-CHURCH, K. B. *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein interactions in health and disease. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 4, p. 1979-1993, 2011.
- GULIANI, B. P.; BHALLA, A.; NAIK, M. P. Association of the severity of meibomian gland dysfunction with dyslipidemia in Indian population. **Indian journal of ophthalmology**, v. 66, n. 10, p. 1411, 2018.
- HASHEMI, H. *et al.* Meibomian gland dysfunction and its determinants in Iranian adults: A population-based study. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 40, n. 4, p. 213-216, 2017.
- HSU, R.-H. *et al.* Congenital generalized lipodystrophy in Taiwan. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 118, n. 1, p. 142-147, 2019.
- KEITH, N. M. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. **Am J Med Sci.**, v. 268, p. 336-345, 1974.
- KINYOUN, J. *et al.* Detection of diabetic macular edema: ophthalmoscopy versus photography – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 5. **Ophthalmology**, v. 96, n. 6, p. 746-751, 1989.
- KNEBEL, B. *et al.* A mutation in the c-Fos gene associated with congenital generalized lipodystrophy. **Orphanet. J. Rare. Dis.**, v. 8, p. 119, 2013.
- KNOP, E. *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 4, p. 1938-1978, 2011.
- LEE, C.-Y. *et al.* Blepharitis as an early sign of metabolic syndrome: a nationwide population-based study. **British Journal of Ophthalmology**, v. 102, n. 9, p. 1283-1287, 2018.
- LIMA, J. G. *et al.* Causes of death in patients with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy. **PloS one**, v. 13, n. 6, p. e0199052, 2018.
- LIMA, J. G. *et al.* Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, p. 1-7, 2016.
- LIN, X. *et al.* Meibomian gland dysfunction in type 2 diabetic patients. **Journal of ophthalmology**, v. 2017, 2017.
- LIPODYSTROPHY, C. G.; VAN MALDERGEM, L. **Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy**. 2016.
- LV, H. *et al.* Meta-analysis and review on the changes of tear function and corneal sensitivity in diabetic patients. **Acta ophthalmologica**, v. 92, n. 2, p. e96-e104, 2014.

- MADEIRA, I. R. *et al.* Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 9, p. 1466-1473, 2008.
- MATTHEWS, D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-419, 1985.
- MONTENEGRO, R. M. *et al.* Type 2 Congenital Generalized Lipodystrophy: The Diagnosis is in Your Hands. **The Journal of pediatrics**, v. 207, p. 257-257, 2019.
- NELSON, J. D. *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 4, p. 1930-1937, 2011.
- NIEN, C. J. *et al.* Effects of age and dysfunction on human meibomian glands. **Arch Ophthalmol**, v. 129, n. 4, p. 462-469, 2011.
- PATHAN, R. Prevalence of meibomian gland disease in type II diabetic patients & its clinical presentations. **J. Evid. Based. Med.**, v. 2, p. 346-353, 2015.
- PATNI, N.; GARG, A. Congenital generalized lipodystrophies – new insights into metabolic dysfunction. **Nature Publishing Group**, 2015.
- PATNI, N.; VUITCH, F.; GARG, A. Postmortem Findings in a Young Man With Congenital Generalized Lipodystrophy, Type 4 Due to CAVIN1 Mutations. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 3, p. 957-960, 2018.
- PEDERSEN, O. M. *et al.* The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, v. 10, n. 3, p. 251-259, 2000.
- PÉREZ-CANO, H. J.; RUBALCAVA-SOBERANIS, M. L.; VELÁZQUEZ SALGADO, R. Relationship between blepharitis and components of the metabolic syndrome. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología** (English Edition) 93.10 (2018), p. 476-480.
- PINNA, A. *et al.* Meibomian gland dysfunction and hypercholesterolemia. **Ophthalmology**, v. 120, n. 12, p. 2385-2389, 2013.
- PONTE, C. M. M. *et al.* Early commitment of cardiovascular autonomic modulation in Brazilian patients with congenital generalized lipodystrophy. **BMC cardiovascular disorders**, v. 18, n. 1, p. 6, 2018.
- RESNIKOFF, S. *et al.* Global data on visual impairment in the year 2002. **Bulletin of the world health organization**, v. 82, p. 844-851, 2004.
- ROSIN, B.; JAOUNI, T. Case report of severe proliferative retinopathy in a patient with congenital lipodystrophy. **Retinal cases & brief reports**. 2017.

SCHAUMBERG, D. A. *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 4, p. 1994-2005, 2011.

SEIP, M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome? **Acta Paediatr.**, v. 48, p. 555-574, 1959.

SHAMSHEER, R. P.; ARUNACHALAM, C. A clinical study of meibomian gland dysfunction in patients with diabetes. **Middle East African journal of ophthalmology**, v. 22, n. 4, p. 462, 2015.

SHIMOMURA, I. *et al.* Leptin reverses insulin resistance and diabetes *mellitus* in mice with congenital lipodystrophy. **Nature**, v. 401, n. 6748, p. 73, 1999.

SIKAK, J. J. K. *et al.* Prevalence and risk factors of meibomian gland dysfunction: the Singapore Malay eye study. **Cornea**, v. 31, n. 11, p. 1223-1228, 2012.

SILVA, A. P. B.; SILVA, A. V. B.; HERKENHOFF, F. L. Hypertensive retinopathy. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 65, n. 4, p. 487-493, 2002.

SIMHA, V.; GARG, A. Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with congenital generalized lipodystrophy caused by mutations in the AGPAT2 or seipin genes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 11, p. 5433-5437, 2003.

SNELLEN, H. Letterproeven, tot bepaling der gezigtsscherpte. **J. Greven**, 1862.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo, 2017.

STAPLETON, F. *et al.* TFOS DEWS II Epidemiology Report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 334-365, 2017.

SULLIVAN, D. A. *et al.* **Androgen influence on the meibomian gland**. v. 41, n. 12, p. 3732-3742, 2000.

SUZUKI, S. *et al.* Systematic determination of thyroid volume by ultrasound examination from infancy to adolescence in Japan: The Fukushima Health Management Survey. **Endocrine journal**, v. 62, n. 3, p. 261-268, 2015.

SUZUKI, T.; TERAMUKAI, S.; KINOSHITA, S. Meibomian glands and ocular surface inflammation. **The ocular surface**, v. 13, n. 2, p. 133-149, 2015.

TANIGUCHI, T. *et al.* PTRF/cavin-1 deficiency causes cardiac dysfunction accompanied by cardiomyocyte hypertrophy and cardiac fibrosis. **PLoS one**, v. 11, n. 9, p. e0162513, 2016.

TOMLINSON, A. *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 4, p. 2006-2049, 2011.

VAN MALDERGEM, L. *et al.* Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **Journal of medical genetics**, v. 39, n. 10, p. 722-733, 2002.

VILLANI, E. *et al.* The aging meibomian gland: An in vivo confocal study. **Investig Ophthalmol Vis Sci.**, v. 54, p. 4735-4740, 2013.

VISO, E. *et al.* Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 53, n. 6, p. 2601-2606, 2012.

WAJCHENBERG, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocrine reviews**, v. 21, n. 6, p. 697-738, 2000.

WILLCOX, M. D. P. *et al.* TFOS DEWS II tear film report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 366-403, 2017.

WOLFFSOHN, J. S. *et al.* TFOS DEWS II diagnostic methodology report. **The ocular surface**, v. 15, n. 3, p. 539-574, 2017.

WOLFS, R. C. W. *et al.* Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: The Rotterdam Study. **American journal of ophthalmology**, v. 123, n. 6, p. 767-772, 1997.

MOROZOVA, R. P. *et al.* The normal tear fluid and decreased tearing in patients with Sjogren's disease and Sjogren's syndrome II. The lipid content. **Ukr Biokhim Zh**, v. 68, p. 82-87, 1996.

XAVIER, H. T. *et al.* V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1-20, 2013.

YU, T. *et al.* Changes of meibomian glands in patients with type 2 diabetes *mellitus*. **International journal of ophthalmology**, v. 9, n. 12, p. 1740, 2016.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: “PREVALÊNCIA DA DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS DE MEIBOMIUS E SUAS COMORBIDADES, EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA”

Prezado(a) Colaborador(a),

Você está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que irá investigar a ocorrência de problemas nos olhos de pessoas com lipodistrofia generalizada congênita, para saber se você tem alguma doença nos olhos por essa síndrome.

1.PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA: Ao participar desta pesquisa você irá responder algumas perguntas, o seu prontuário será revisado e irá realizar exames oftalmológicos para a detecção de alterações no corpo e no olho. O exame dos olhos será realizado por médico oftalmologista. Lembramos que a sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado o(a) os(as) (ENTREVISTA, AVALIAÇÕES, EXAMES ETC.) sem nenhum prejuízo para você.

2.RISCOS E DESCONFORTOS: Os riscos são relacionados ao sigilo dos seus dados que serão minimizados a assinatura do termo de compromisso garantindo a confidencialidade. O exame oftalmológico poderá levar à embaçamento transitório da visão devido à dilatação dos olhos e ardência pelo colírio usado para o exame. O tipo de procedimento apresenta um risco mínimo já que será por um profissional especializado na área, diminuindo ao máximo o risco de complicações.

3.BENEFÍCIOS: Os benefícios esperados com o estudo são no sentido de encontrar alguma doença nos olhos, o que proporcionará um tratamento adequado para este problema. Se você for diagnosticado com algum problema nos olhos terá seu acompanhamento e tratamento especializado (com médico Oftalmologista) no mesmo hospital em que faz tratamento para a lipodistrofia generalizada congênita.

4.FORMAS DE ASSISTÊNCIA: Se você precisar de algum tratamento, orientação ou encaminhamento por se sentir prejudicado por causa da pesquisa, ou se o pesquisador descobrir que você tem alguma coisa que precise de tratamento, você será encaminhado(a) para o ambulatório de Oftalmologia da Universidade Federal do Ceará.

5.CONFIDENCIALIDADE: Todas as informações que o(a) Sr.(a) nos fornecer ou que sejam conseguidas por exames serão utilizadas somente para esta pesquisa. Seus dados ficarão em segredo e o seu nome não aparecerá em lugar nenhum das fichas de avaliação nem quando os resultados forem apresentados.

6.ESCLARECIMENTOS: Se tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa e/ou dos métodos utilizados na mesma, pode procurar a qualquer momento o pesquisador responsável.

Nome do pesquisador responsável: Lorena Maria Araújo Gomes

Endereço: Rua República do Líbano 1390, ap 1401

Telefone para contato: (85) 98777-1291

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br”

7.RESSARCIMENTO DAS DESPESAS: Caso o(a) Sr.(a) aceite participar da pesquisa, não receberá nenhuma compensação financeira.

8.CONCORDÂNCIA NA PARTICIPAÇÃO: Se o(a) Sr.(a) estiver de acordo em participar deverá preencher e assinar o Termo de Consentimento Pós-esclarecido que se segue, e receberá uma cópia deste Termo.

O **sujeito de pesquisa** ou seu representante legal, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

O **pesquisador responsável** deverá, da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr.(a) _____, portador(a) da cédula de identidade _____, declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Fortaleza-Ce., _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante ou
Representante legal

Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informação geral: O assentimento informado para a criança/adolescente não substitui a necessidade de consentimento informado dos pais ou guardiães. O assentimento assinado pela criança demonstra a sua cooperação na pesquisa.

O que significa assentimento?

O assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de adolescentes, da sua faixa de idade, para participar de uma pesquisa. Serão respeitados seus direitos e você receberá todas as informações por mais simples que possam parecer.

Pode ser que este documento denominado TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente

Informação ao participante da pesquisa:

PREVALÊNCIA DA DISFUNÇÃO DAS GLÂNDULAS DE MEIBOMIUS E SUAS COMORBIDADES, EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA

OBJETIVOS DO PROJETO:

O objetivo deste trabalho será realizar a avaliação dos olhos em pacientes com lipodistrofia generalizada. A lipodistrofia generalizada é uma condição rara que pode causar ausência de gordura periférica, elevação da glicose e da gordura (colesterol, triglicérides) no sangue e acúmulo de gordura no fígado. A dra. Lorena Maria Araújo Gomes, está desenvolvendo uma pesquisa com pacientes portadores de lipodistrofia para avaliar as complicações que podem ser causadas por essa doença. Esta pesquisa, além de permitir a obtenção de informações relacionadas às complicações da lipodistrofia, também poderá auxiliar no melhor controle da doença, além de contribuir nas decisões relacionadas a futuros tratamentos.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS:

Inicialmente, será realizada uma avaliação dos dados do seu prontuário médico onde serão obtidas informações relacionadas aos seus dados pessoais, a sua história médica (história da sua doença e das complicações), dados relacionados ao seu crescimento e ao desenvolvimento da

puberdade, aos registros de peso, altura, medida de pressão arterial e outros dados do exame físico (exame médico) realizados ao longo do seu acompanhamento no Hospital Universitário Walter Cantídio

Após a coleta dessas informações, você será examinado no Ambulatório de Oftalmologia para exame completo dos olhos, onde será avaliado o nível da sua visão, as estruturas do olho, sua lágrima e por fim, após pingar um colírio para dilatar, será examinado dentro do seu olho. Para essa dilatação é pingado um colírio que provoca um pequeno ardor nos olhos e um embaçamento transitório da visão.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS COLETADOS:

Todas as informações coletadas serão mantidas em caráter sigiloso e utilizadas apenas para fins científicos.

PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO:

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Se você aceitou inicialmente em participar do estudo e depois decidiu sair por qualquer razão, você não terá nenhum prejuízo em seu atendimento dentro deste hospital.

CUSTOS:

Não haverá nenhum custo para você participar do estudo.

RISCOS E BENEFÍCIOS:

RISCOS: Sua participação neste estudo não vai prejudicar o tratamento da sua doença, nem causar nenhum dano ao Sr (a).

BENEFÍCIOS: Os exames a serem realizados nesse estudo poderão contribuir para uma melhor avaliação das complicações que a lipodistrofia pode promover, fornecendo informação que auxiliem no seu acompanhamento a ser realizado pelo médico assistente.

CONTATO:

Se o Sr (a) tiver dúvida ou necessitar de esclarecimentos sobre a pesquisa, por favor, entre em contato com a Dr (a) Lorena Maria Araújo Gomes, através dos telefones “ (85) 98777-1291 para obter informações adicionais sobre seus direitos como sujeito de pesquisa referente à sua participação neste estudo, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídeo, localizado na Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, CEP: 60.430-370, Fortaleza, Ceará-Brasil, telefone: (85) 3366.8589.

A qualquer momento, você poderá recusar a continuar participando da pesquisa e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo. O participante do estudo não terá despesa.

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO SUJEITO DA PESQUISA:

Eu li e discuti com o médico responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas. Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de ASSENTIMENTO INFORMADO.

Assinatura do adolescente Data

Assinatura do responsável Data

PACIENTE:

Nome completo

Assinatura

Data

RESPONSÁVEL LEGAL:

Nome completo

Assinatura

Data

PESQUISADOR RESPONSÁVEL ou PESSOA AUTORIZADA:

Nome completo

Assinatura

Data

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações oftalmológicas nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita.

Pesquisador: LORENA MARIA ARAUJO GOMES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 05059418.0.0000.5045

Instituição Proponente: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.141.209

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa de apresentado ao Programa de Mestrado em Ciências médicas da UFC, submetido por Lorena Maria Araújo Gomes, sob orientação do professor Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior.

A Lipodistrofia generalizada congênita (LGC) ou síndrome de Berardinelli-Seip é uma condição rara caracterizada por graves alterações metabólicas e mortalidade precoce, são pouco conhecidas e sub notificadas em nosso país, que concentra uma das maiores casuísticas mundiais, especialmente no Nordeste. O Ceará, apesar de não dispor de dados oficiais, possui a segunda maior casuística do Brasil e o Hospital Universitário Walter Cantídio é atualmente responsável pelo acompanhamento de aproximadamente 20 pacientes com diagnóstico de LGC de diferentes idades. As manifestações clínicas da lipodistrofia decorrem da ausência de tecido adiposo corporal e do acúmulo ectópico de gordura em fígado e músculos, resultando em dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, hiperinsulinemia e desenvolvimento precoce de diabetes mellitus. Essas alterações sistêmicas podem levar a consequências nos segmentos anterior e posterior do olho, porém não existem trabalhos que descrevam as alterações oftalmológicas encontradas nesse grupo de pacientes. O presente trabalho pretende investigar a relação entre as alterações oftalmológicas encontradas em pacientes com Lipodistrofia generalizada congênita e a patogênese da doença, bem como sua severidade e consequências visuais. Trata-se de um estudo observacional e prospectivo a ser realizado com pacientes acompanhados pelo Ambulatório de

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE**



Continuação do Parecer: 3.141.209

Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC) com diagnóstico confirmado de Lipodistrofia generalizada congênita. Os pacientes terão seus dados clínico-laboratoriais, exame oftalmológico e exames complementares analisados para investigar a relação desses com a LGC. A pesquisa recebe financiamento da agência Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, e tem autorização do setor onde será executada (setor de oftalmologia do HUWC).

Objetivo da Pesquisa:

GERAL: Determinar a prevalência das alterações oftalmológicas em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, e sua correlação com danos endoteliais, através de exame oftalmológico completo e exames complementares pertinentes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS: - Correlacionar os achados oftalmológicos com a presença de disfunção endotelial avaliado pela dilatação fluxo mediada da artéria braquial.

- Avaliar o perfil lipídico (Colesterol total, HDL-C, LDL-C e Triglicérides) e glicêmico dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita correlacionando com os achados oftalmológicos.
- Determinar a frequência de blefarite anterior (seborréica) e posterior (Disfunção da glândula de meibomius) em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita através de avaliação objetiva por exame biomicroscópico das pálpebras dos pacientes e avaliação subjetiva por questionário padronizado.
- Avaliar a associação entre a blefarite e a presença de olho seco e suas complicações corneanas em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita através da análise do tempo de rotura lacrimal, teste de Schirmer e rosa bengala.
- Avaliar a presença de catarata em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita através do exame na lâmpada de fenda.
- Avaliar a presença de retinopatia hipertensiva e/ou diabética, além de alterações do nervo óptico nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita através do exame do fundo de olho sob midríase.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos são relacionados ao sigilo dos dados que serão minimizados com a assinatura do termo de compromisso garantindo a confidencialidade. O exame oftalmológico poderá levar à embaçamento transitório da visão devido à dilatação dos olhos e ardência pelo colírio usado para

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290	
Bairro: Rodolfo Teófilo	CEP: 60.430-370
UF: CE	Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8589	Fax: (85)99267-4630
	E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE**



Continuação do Parecer: 3.141.209

o exame. O tipo de procedimento apresenta um risco mínimo já que será por um profissional especializado na área, diminuindo ao máximo o risco de complicações.

Benefícios: Os benefícios esperados com o estudo são no sentido de encontrar alguma doença nos olhos, o que proporcionará um tratamento adequado para este problema. Se o participante for diagnosticado com algum problema nos olhos terá seu acompanhamento e tratamento especializado (com médico Oftalmologista) no mesmo hospital em que faz tratamento para a lipodistrofia generalizada congênita.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As evidências demonstram que os pacientes portadores de Lipodistrofia generalizada congênita são um grupo potencialmente em risco de desenvolver complicações oftalmológicas que aumentam a morbidade ocular e podem evoluir para cegueira irreversível. Um estudo nessa população para a sistematização do acompanhamento oftalmológico e prevenção da cegueira mostra-se interessante e viável já que tem potencial para trazer avanços na compreensão do papel dessa condição (ectopia de gordura, dislipidemia e resistência a insulina) nas referidas manifestações oculares e talvez possibilitar a utilização de critérios clínicos no exame oftalmológico como marcadores para rastreamento precoce dessa condição de risco cardio-metabólico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou os seguintes documentos:

- Carta de encaminhamento o projeto ao CEP
- Folha de Rosto devidamente preenchida e assinada (José Luciano Bezerra Moreira - superintendente do HUWC)
- Protocolo de pesquisa em português
- Termo de consentimento livre e esclarecido
- Termo de assentimento
- Orçamento financeiro detalhado e remuneração do pesquisador, com indicação da fonte de financiamento.
- Autorização dos locais onde será realizada a pesquisa (chefia do setor de oftalmologia)
- Currículo dos pesquisadores envolvidos na pesquisa
- Declaração de concordância da equipe
- Cronograma ou planejamento global da pesquisa

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE**



Continuação do Parecer: 3.141.209

- Termo de Fiel depositário (nos casos pertinentes).
- Termo de compromisso para utilização dos dados do prontuário

Recomendações:

Sem recomendação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

PROJETO ADEQUADO DO PONTO DE VISTA ÉTICO.

Considerações Finais a critério do CEP:

A pesquisadora deverá apresentar o relatório após o término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_984054.pdf	14/12/2018 12:01:44		Aceito
Outros	10_termo_compromisso.pdf	14/12/2018 11:59:57	LORENA MARIA ARAUJO GOMES	Aceito
Outros	09_fiel_depositario.pdf	14/12/2018 11:59:48	LORENA MARIA ARAUJO GOMES	Aceito
Cronograma	08_CRONOGRAMA.docx	14/12/2018 11:59:37	LORENA MARIA ARAUJO GOMES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	07_declaracao_concordancia.pdf	14/12/2018 11:59:31	LORENA MARIA ARAUJO GOMES	Aceito
Outros	06_CV_port_renanjr.PDF	14/12/2018 11:59:25	LORENA MARIA ARAUJO GOMES	Aceito
Outros	06_CV_Lorena.pdf	14/12/2018 11:59:16	LORENA MARIA ARAUJO GOMES	Aceito
Outros	05_autorizacao_chefia_ofthalmo.pdf	14/12/2018 11:58:57	LORENA MARIA ARAUJO GOMES	Aceito
Orçamento	04_ORCAMENTO.docx	14/12/2018 11:58:47	LORENA MARIA ARAUJO GOMES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	03_TERMO_ASSENTIMENTO.docx	14/12/2018 11:58:41	LORENA MARIA ARAUJO GOMES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	03_TCLE.docx	14/12/2018 11:58:36	LORENA MARIA ARAUJO GOMES	Aceito
Projeto Detalhado	02_Projeto_Mestrado_FINAL_07_12_1	14/12/2018	LORENA MARIA	Aceito

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.141.209

/ Brochura Investigador	8.docx	11:58:31	ARAUJO GOMES	Aceito
Outros	00_Carta_de_Encaminhamento.docx	14/12/2018 11:58:22	LORENA MARIA ARAUJO GOMES	Aceito
Outros	00_carta_encaminhamento.pdf	14/12/2018 11:58:13	LORENA MARIA ARAUJO GOMES	Aceito
Folha de Rosto	01_folha_de_rosto.pdf	14/12/2018 11:58:01	LORENA MARIA ARAUJO GOMES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 11 de Fevereiro de 2019

Assinado por:
Maria de Fatima de Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br