



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

CLARISSE MOURÃO MELO PONTE

**NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR PRECOCE EM PACIENTES
COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA**

FORTALEZA

2016

CLARISSE MOURÃO MELO PONTE

NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR PRECOCE EM PACIENTES COM
LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.

FORTALEZA

2016

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)

- P857n Ponte, Clárisse Mourão Melo.
Neuropatia Autonômica Cardiovascular Precoce em Indivíduos com Lipodistrofia Generalizada Congênita / Clárisse Mourão Melo Ponte. – 2016.
131 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2016.
Orientação: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.
1. Lipodistrofia. 2. Neuropatia. 3. Diabetes Mellitus. 4. Insulina. I. Título.

CDD 610

CLARISSE MOURÃO MELO PONTE

NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR PRECOCE EM PACIENTES COM
LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências Médicas.

Aprovada em ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Carlos Roberto Martins Rodrigues Sobrinho
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Eduardo Arrais Rocha
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Ana Karina Sodré
Universidade de Fortaleza

Profa. Dra. Rafaela Vieira Correia
Universidade de Fortaleza

RESUMO

As anormalidades metabólicas da lipodistrofia generalizada congênita (LGC) podem cursar com dislipidemia grave, diabetes mellitus (DM) de difícil controle e complicações microvasculares, dentre as quais a neuropatia diabética. Apesar disso, a avaliação das diferentes formas de neuropatia, incluindo o estudo da modulação autonômica cardiovascular, nesses doentes, é escassa. Acredita-se que a hiperglicemia isoladamente não explique toda a fisiopatologia da lesão neural e, dentre os fatores potencialmente envolvidos ao seu desenvolvimento destacam-se a resistência à insulina (RI) e o metabolismo anormal dos lipídios. Observa-se ainda associação entre neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), inflamação, nefropatia e hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Essas observações fazem da LGC um interessante modelo biológico para o estudo dos mecanismos provavelmente associados a essas complicações. Os objetivos desse estudo foram determinar a prevalência de NAC através dos testes de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e analisar a associação entre os marcadores clínicos e metabólicos, os testes autonômicos e os parâmetros cardiovasculares nos pacientes com LGC. Tratou-se de estudo transversal realizado no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Walter Cantídio, no período de outubro de 2013 a dezembro de 2015. Foram incluídos 10 pacientes com LGC, 20 indivíduos com de DM1 e 20 participantes saudáveis que foram submetidos à avaliação clínica, coleta de exames laboratoriais e de imagem, estudo molecular, mensuração do índice de massa de VE (IMVE), do intervalo QTc e da espessura média intimal carotídea (cEMI). Para diagnóstico da NAC foram realizados os testes reflexos autonômicos cardiovasculares – coeficientes de valsalva (VAL), respiratório (E/I), ortostático (30/15) e teste da hipotensão postural (THP) – e a análise espectral da VFC – componentes de frequência muito baixa (FMB), baixa (FB) e alta (FA). O diagnóstico de NAC clínica foi definido pela presença de pelo menos dois testes reflexos alterados. Os resultados foram expressos em mediana (mín; máx) e em frequência absoluta e percentual. Foram utilizados o teste exato de Fisher, Mann-Whitney, correlação de Spearman e a técnica de reamostragem Bootstrap, Programa: stata 13. Significante $p < 0,05$. No grupo LGC, seis (60%) eram do sexo feminino, a idade foi 12 anos (7; 30), sendo 1 (10%) pré-púbere, 7 (70%) púberes e dois 2 adultos. Não se observou diferença de idade, sexo, estadiamento puberal e IMC entre os grupos. Todos os pacientes com LGC tinham dislipidemia, 70% DM, 60% nefropatia e 30% neuropatia sensitivomotora. Observou-se maior prevalência de NAC clínica entre os pacientes com LGC (40%) em comparação aos grupos DM1 (5%) e saudáveis (0%); $p < 0,05$. Observou-se redução significativa do coeficiente E/I e dos componentes de FMB, FB e FA no grupo LGC vs DM1 e saudáveis e menores valores dos coeficientes 30/15 e VAL no grupo LGC vs saudáveis ($p < 0,05$). Os pacientes com LGC apresentaram elevada prevalência de HVE (40% vs 0%; $p = 0,008$). Nos pacientes com LGC, os testes autonômicos cardiovasculares se associaram com HbA1c, HOMA-IR, triglicérides, PCRus, albuminúria, IMVE e espessura do septo interventricular ($p < 0,05$). Ao se avaliar os grupos LGC e saudáveis, os níveis de leptina se associaram com o coeficiente 30/15 mesmo após ajuste para triglicérides e resistência à insulina ($r = 0,396$; $p = 0,036$). Em conclusão, demonstrou-se uma elevada prevalência de NAC em pacientes jovens com LGC, mesmo em comparação a um grupo de DM1. Esses achados sugerem que a RI e a hipertrigliceridemia podem estar envolvidas no desenvolvimento precoce da NAC. Observou-se ainda associação entre a leptinemia e a modulação autonômica cardiovascular; ressalta-se, no entanto, que estudos adicionais são necessários para se avaliar o papel da hipoleptinemia nesse contexto. A associação entre HVE e os parâmetros de avaliação da modulação autonômica cardíaca permite especular que a NAC pode estar envolvida na fisiopatogênese dessa complicação nesses pacientes.

Palavras-chave: Lipodistrofia. Neuropatia. Diabetes. Insulina.

ABSTRACT

The metabolic abnormalities of congenital generalized lipodystrophy (CGL) can present with severe dyslipidemia, uncontrolled diabetes mellitus (DM) and microvascular complications, including diabetic neuropathy. Nevertheless, the evaluation of different forms of neuropathy, including the study of cardiovascular autonomic modulation in these patients is limited. It is believed that hyperglycemia alone does not explain all the pathophysiology of nerve damage and, among the factors potentially involved, can be emphasized insulin resistance (IR) and abnormal lipid metabolism. It is observed even a possible association between cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), metabolic disorders, inflammation, kidney disease, and left ventricular hypertrophy (LVH). These observations make CGL an interesting biological model to evaluate the mechanisms likely associated with these complications. Thus, the aim of this study was to compare the prevalence of CAN in CGL patients and type 1 DM patients, using heart rate variability (HRV) tests, and evaluate the association between clinical, metabolic, cardiovascular parameters, and cardiac autonomic function tests in CGL patients. This was a cross-sectional study conducted in the Pediatric Endocrinology Clinic of the University Hospital Walter Cantídio, from October 2013 to December 2015. We included 10 patients with LGC, 20 individuals with DM1 and 20 healthy participants who underwent assessment clinical, laboratory and imaging exams, molecular analysis, measurement of left ventricle mass index (LVMI), QTc interval and carotid intima-media thickness (IMT). For diagnosis of CAN were performed cardiovascular autonomic reflex tests - valsalva (VAL), respiratory (E/I), orthostatic (30/15) coefficients and postural hypotension test (HPT) - and the spectral analysis of HRV - very low (VLF), low (LF) and high frequency (HF) components. The diagnosis of clinic CAN was defined by the presence of at least two abnormal reflex tests. The results were expressed as median (min; max) and absolute and percentage frequency. We used Fisher's exact test, Mann-Whitney and Spearman correlation and Bootstrap resampling technique. Significant $p < 0.05$. In the CGL group, six (60%) were female, age was 12 years (7, 30), being 10% prepubertal, 70% pubertal, 20% adults. There was no difference in age, sex, pubertal stage, and BMI between groups. All patients with CGL had dyslipidemia, 70% DM, 60% nephropathy and 30% sensorimotor neuropathy. A higher prevalence of clinic CAN in patients with CGL (40%) compared to type 1 DM group (5%) and control (0%); $p < 0.05$. A significant reduction in the E/I coefficient and FMB, FB, and FA components in the CGL group *vs* type 1 DM and control and a reduction of 30/15 and VAL coefficients in the LGC group *vs* control ($p < 0, 05$). Patients with LGC showed a high prevalence of LVH (40% *vs* 0%; $p = 0.008$). Cardiovascular autonomic tests were associated with HbA1c, HOMA-IR, triglycerides, C reactive protein, albuminuria, LVMI and interventricular septum thickness ($p < 0.05$). In the CGL and healthy groups, leptin levels were associated with the 30/15 coefficient after adjustment for triglycerides and insulin resistance ($r=0.396$; $p=0.036$). In conclusion, we demonstrated a high prevalence of CAN in young patients with LGC, even compared to a group of type 1 DM. These findings suggest that IR and hypertriglyceridemia may be involved in the early development of NAC. We also observed association between leptin and cardiovascular autonomic modulation; however, further studies are needed to evaluate the role of hypoleptinemia in this context. The association between LVH and cardiac autonomic modulation parameters allows speculate that CAN may be involved in the pathogenesis of this complication in these patients.

Keywords: Lipodystrophy. Neuropathy. Diabetes. Insulin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	Características fenotípicas dos dois primeiros casos descritos de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita.....	14
FIGURA 2	Exemplo de paciente com LGC tipo 1.....	15
FIGURA 3	Exemplo de paciente com LGC tipo 2.....	16
FIGURA 4	Representação esquemática dos principais mecanismos fisiopatológicos associados à neuropatia diabética.....	24
FIGURA 5	Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca.....	34
FIGURA 6	Correlações entre os testes autonômicos cardiovasculares e os parâmetros clínicos e metabólicos nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (n=10).....	64
FIGURA 7	Correlações entre parâmetros autonômicos e cardiovasculares e proteína C reativa nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (n=10).....	65
FIGURA 8	Correlações entre o índice de massa de ventrículo esquerdo e os testes autonômicos e variáveis clínicas e metabólicas nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (n=10).....	66
FIGURA 9	Correlações entre a espessura do septo interventricular e os testes autonômicos e variáveis clínicas e metabólicas nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (n=10)	67
FIGURA 10	Correlações entre a espessura da camada média intimal carotídea e os testes autonômicos e variáveis clínicas e metabólicas nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (n=10).....	68
FIGURA 11	Caso 1: RMTS, 7 anos, feminino.....	113
FIGURA 12	Caso 2: KEBS, 7 anos, feminino.....	114
FIGURA 13	Caso 3: JAGS, 9 anos, masculino.....	115
FIGURA 14	Caso 4: ACBL, 10 anos, feminino.....	116
FIGURA 15	Caso 5: LCS, 10 anos, masculino.....	117
FIGURA 16	Caso 6: DRM, 14 anos, masculino.....	118
FIGURA 17	Caso 7: PS, 14 anos, feminino.....	119
FIGURA 18	Caso 8: PCSFJ, 14 anos, masculino.....	120
FIGURA 19	Caso 9: BMS, 25 anos, feminino.....	121
FIGURA 20	Caso 10: RMAS, 31 anos, feminino.....	122

LISTA DE TABELAS

1.	Classificação da neuropatia diabética.....	22
2.	Manifestações clínicas da neuropatia autonômica diabética.....	25
3.	Manifestações clínicas da neuropatia autonômica cardiovascular.....	29
4.	Testes e parâmetros utilizados para avaliação da função autonômica cardiovascular atualmente disponíveis e as indicações para o seu uso.....	31
5.	Possíveis fatores confundidores dos testes autonômicos cardiovasculares e recomendações para a minimização de interferentes.....	33
6.	Resumo das características clínicas e moleculares dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, Fortaleza – CE, 2015 (n=10).....	51
7.	Dados sociodemográficos e caracterização clínica e metabólica dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, diabetes mellitus tipo 1 e grupo saudável, Fortaleza – CE, 2015 (n=50).....	52
8.	Avaliação bioquímico-hormonal dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita e do grupo saudável, Fortaleza – CE, 2015 (n=30).....	53
9.	Prevalência de neuropatia autonômica cardiovascular e de alterações nos testes de avaliação da função autonômica cardiovascular nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, diabetes mellitus tipo 1 e grupo saudável, Fortaleza – CE (n=50).....	54
10.	Descrição dos resultados dos testes de avaliação da função autonômica cardiovascular dos pacientes com LGC, Fortaleza – CE, 2015 (n=10).....	55
11.	Parâmetros de avaliação do sistema nervoso autonômico parassimpático cardiovascular em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, diabetes mellitus tipo 1 e saudáveis, Fortaleza – CE (n=50).....	56
12.	Parâmetros de avaliação do sistema nervoso autonômico simpático cardiovascular em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, diabetes mellitus tipo 1 e saudáveis, Fortaleza – CE (n=50).....	57
13.	Parâmetros de avaliação do sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático cardiovascular em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, diabetes mellitus tipo 1 e saudáveis, Fortaleza – CE (n=50).....	58
14.	Sintomas de disautonomia nos pacientes com lipodistrofia generalizada	

	congenita, diabetes mellitus tipo 1 e grupo saudável, Fortaleza – CE (n=50)....	59
15.	Avaliação dos parâmetros clínicos e metabólicos e dos testes autonômicos cardiovasculares nos pacientes lipodistróficos com DM e no grupo DM1, Fortaleza – CE (n=21).....	60
16.	Prevalência de hipertrofia ventricular esquerda e determinação das dimensões do ventrículo esquerdo em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita e grupo saudável, Fortaleza – CE (n=30).....	61
17.	Avaliação da função autonômica cardiovascular nos pacientes com LGC subdivididos em grupos com e sem hipertrofia ventricular esquerda, Fortaleza – CE (n=10).....	62
18.	Medidas da espessura média intimal carotídea em pacientes com lipoidstrosfia generalizada congênita e grupo saudável, Fortaleza – CE (n=30).....	63
19.	Correlações entre os testes autonômicos cardiovasculares e os parâmetros metabólicos nos pacientes com LGC e saudáveis, Fortaleza – CE (n=30).....	65
20.	Determinação do intervalo de confiança por reamostragem Bootstrap para as correlações entre os testes autonômicos cardiovasculares e os parâmetros metabólicos e cardiovasculares nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, Fortaleza – CE (n=10).....	72

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
AGEs	Produtos finais de glicação avançada
AGLs	Ácidos graxos livres
AGPAT	Acilglicerol-3-fosfato aciltransferase
BrazDiab1SG	Grupo de estudos em Diabetes tipo 1 no Brasil
Coeficiente 30/15	Coeficiente ortostático
Coeficiente E/I	Coeficiente respiratório
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DAG-PKC	Complexo diacilglicerol-proteína kinase C
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	Diabetes mellitus
DMF	Dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial
DP	Desvio-padrão
ECG	Eletrocardiograma
FA	Componente de frequência alta
FB	Componente de frequência baixa
FC	Frequência cardíaca
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FMB	Componente de frequência muito baixa
GCSF	Fator de estimulação de colônia de granulócitos
GLUT-4	Transportador de glicose tipo-4
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
HVE	Hipertrofia de ventrículo esquerdo
IGF-1	Fator de crescimento insulina-símile tipo 1
IMC	Índice de massa corpórea
IRS-1	Substratos do receptor da insulina tipo-1

LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LGC	Lipodistrofia generalizada congênita
MCSF	Fator de estimulação de colônia de macrófagos
MVE	Massa de ventrículo esquerdo
Na/K ATPase	Bomba de íons sódio/potássio ATPase
NAC	Neuropatia autonômica cardiovascular
NAD	Neuropatia autonômica diabética
ND	Neuropatia diabética
NDS	Neuropathy Disability Score
NF-kappa β	Fator de transcrição nuclear kappa β
PA	Pressão arterial
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PKC	Proteína quinase C
PTRF	Polymerase I and transcript release factor
RAGEs	Receptores dos produtos finais de glicação avançada
RMSSD	Raiz quadrada da média do intervalo RR
ROS	Espécimes reativos do oxigênio
SDNN	Desvio-padrão da média do intervalo RR
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
TDE	Tempo de desaceleração da onda E
TFG	Taxa de filtração glomerular
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
TSS	Neuropathy Total Symptom Score
UFC	Universidade Federal do Ceará
VE	Ventrículo esquerdo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	Lipodistrofias.....	13
<i>1.1.1</i>	<i>Lipodistrofia generalizada congênita.....</i>	<i>13</i>
<i>1.1.2</i>	<i>Leptina: ações hormonais e consequências da hipoleptinemia.....</i>	<i>19</i>
<i>1.1.3</i>	<i>Resistência à insulina e DM lipoatrófico: aspectos fisiopatológicos.....</i>	<i>20</i>
1.2	Neuropatia diabética.....	22
<i>1.2.1</i>	<i>Fisiopatologia da neuropatia diabética.....</i>	<i>22</i>
<i>1.2.2</i>	<i>Manifestações clínicas da neuropatia diabética.....</i>	<i>24</i>
1.3	Neuropatia autonômica cardiovascular.....	26
<i>1.3.1</i>	<i>Epidemiologia da neuropatia autonômica cardiovascular.....</i>	<i>27</i>
<i>1.3.2</i>	<i>Evolução natural e manifestações clínicas da NAC.....</i>	<i>27</i>
<i>1.3.3</i>	<i>Neuropatia autonômica cardiovascular e mortalidade.....</i>	<i>29</i>
<i>1.3.4</i>	<i>Diagnóstico de neuropatia autonômica cardiovascular.....</i>	<i>30</i>
2	JUSTIFICATIVA.....	37
3	OBJETIVOS.....	38
3.1	Objetivo geral.....	38
3.2	Objetivos específicos.....	38
4	MÉTODOS.....	39
4.1	Tipo de estudo.....	39
4.2	Local do estudo.....	39
4.3	Sujeitos da pesquisa.....	39
4.4	Delineamento do estudo.....	40
4.5	Coleta de dados.....	41
4.6	Análise estatística.....	45
4.7	Aspectos éticos.....	50
4.8	Conflitos de interesse.....	50
5	RESULTADOS.....	51
5.1	Descrição da casuística.....	51
5.2	Avaliação bioquímico-hormonal dos grupos LGC e saudáveis.....	54
5.3	Estudo da função autonômica cardiovascular nos grupos LGC, DM1 e saudáveis....	54
5.4	Avaliação dos sintomas de disautonomia nos grupos LGC, DM1 e saudáveis.....	59
5.5	Avaliação dos parâmetros para avaliação da função autonômica cardiovascular em pacientes com DM lipoatrófico.....	60
5.6	Estudo das dimensões do ventrículo esquerdo e das suas relações com os parâmetros clínicos e metabólicos e com a função autonômica cardiovascular nos	

		18
	grupos LGC e saudáveis.....	61
5.7	Estudo do intervalo QTc nos grupos LGC, DM1 e saudáveis.....	63
5.8	Avaliação da espessura média intimal carotídea nos grupos LGC e saudáveis.....	64
5.9	Análises de correlação.....	64
6	DISCUSSÃO	73
7	CONCLUSÕES.....	82
	REFERÊNCIAS.....	83
	APÊNDICE A – Questionário: Protocolo Lipodistrofia Generalizada Congênita.....	97
	APÊNDICE B – Oligonucleotídeos utilizados para a amplificação dos éxons e regiões intrônicas marginais dos genes <i>AGPAT2</i> e <i>BSCL2</i>	105
	APÊNDICE C – Teste de avaliação da neuropatia autonômica cardiovascular: Passo a passo.....	106
	APÊNDICE D – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	109
	APÊNDICE E – Termo de assentimento informado livre e esclarecido.....	112
	APÊNDICE F – Resultados dos testes moleculares dos pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita.....	116
	APÊNDICE G – Descrição dos casos dos pacientes com LGC.....	117
	APÊNDICE H – Avaliação dos parâmetros clínicos, metabólicos e cardiovasculares nos pacientes com LGC subdivididos de acordo com a presença de NAC clínica.....	127
	ANEXO 1 – Valores de referência dos testes autonômicos cardiovasculares.....	128
	ANEXO 2 – Escore total de sintomas neuropáticos.....	129
	ANEXO 3 – Escore de comprometimento neuropático.....	130
	ANEXO 4 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio.....	131

1 INTRODUÇÃO

1.1 Lipodistrofias

Lipodistrofias são desordens herdadas ou adquiridas heterogêneas caracterizadas pela perda seletiva de tecido adiposo e predisposição para o desenvolvimento de resistência à insulina e suas complicações associadas, como diabetes mellitus (DM), hipertrigliceridemia, esteatose hepática, síndrome dos ovários policísticos (SOP), *acanthosis nigricans* e hipertensão (GARG, 2004).

As lipodistrofias herdadas podem se manifestar ao nascimento, como na lipodistrofia generalizada congênita (LGC) e na síndrome progeroide neonatal, ou mais tardiamente, como na lipodistrofia parcial familiar e na displasia mandibuloacral (BERARDINELLI, 1954; DUNNIGAN et al., 1974; RAUTENSTRAUCH; SNIGULA; WIEDEMANN, 1994; SEIP, 1959; WIEDEMANN, 1992; YOUNG, L. W. et al., 1971). As formas herdadas podem ser autossômicas dominantes ou recessivas ou podem resultar de mutações de novo em heterozigose (DE SANDRE-GIOVANNOLI et al., 2003; ERIKSSON et al., 2003; GARG et al., 2009; PELOSINI et al., 2014). A perda de gordura observada nas lipodistrofias pode ser generalizada, envolvendo praticamente todos os depósitos de gordura corporal; parcial, afetando principalmente as extremidades; ou localizada, afetando áreas limitadas do corpo (PATNI; GARG, 2015). A gravidade das complicações está associada à extensão da perda de gordura corporal, sendo as formas generalizadas aquelas de maior comprometimento metabólico (GARG, 2004).

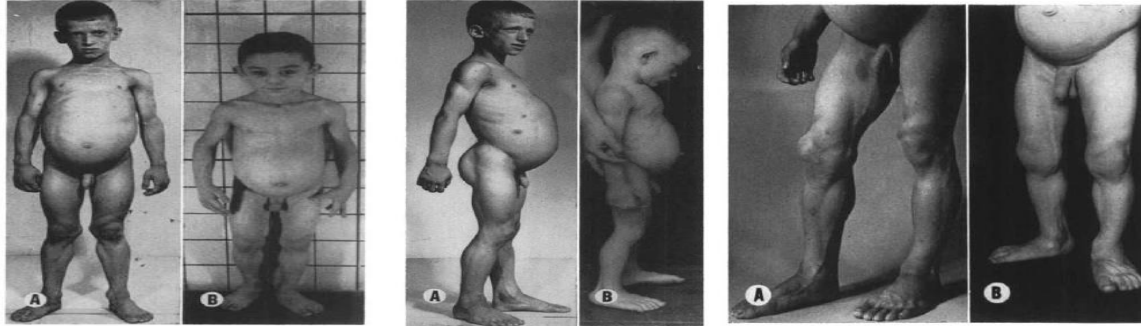
1.1.1 Lipodistrofia Generalizada Congênita

1.1.1.1 Aspectos históricos e epidemiológicos

A LGC ou Síndrome de Berardinelli-Seip é uma doença rara, de transmissão autossômica recessiva, caracterizada pela ausência total ou quase total do tecido adiposo corporal (GARG, 2000). Essa condição foi descrita pela primeira vez por Waldemar Berardinelli em 1954 em dois pacientes brasileiros. Posteriormente, em 1959, Seip descreveu três pacientes com as mesmas características clínicas (BERARDINELLI, 1954; SEIP, 1959).

A figura 1 mostra as características fenotípicas dos dois primeiros casos de LGC descritos por Berardinelli em 1954 e 1959.

Figura 1 – Características fenotípicas dos dois primeiros casos descritos de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita.



Fonte: Adaptada de Berardinelli (1954).

Notas: A: brasileiro, masculino, 6 anos; B: brasileiro, masculino, 2 anos. Observa-se em ambos os casos lipodistrofia generalizada, protrusão umbilical, aparente hipertrofia muscular, flebomegalia, aumento do volume abdominal, macrogenitossomia.

Trata-se de uma condição de baixa prevalência, acometendo 1:10.000.000 de nascidos vivos, mas se acredita que de cada quatro casos existentes apenas um seja relatado. Entre 300 e 500 pacientes acometidos por LGC já foram relatados na literatura médica (PATNI; GARG, 2015), existindo uma maior concentração de casos no Líbano, Brasil, Portugal, Escandinávia, bem como em famílias com ancestrais africanos, com prevalência estimada de 1:25.000 até 1:1.000.000 (MAGRE et al., 2001; NOLIS, 2014).

No Brasil, estima-se que aproximadamente 100 pacientes estejam em acompanhamento em serviços especializados do país, no entanto nem todos os casos estão publicados (FIGUEIREDO FILHO et al., 2004; GOMES et al., 2004; RÊGO et al., 2010). Há predomínio de pacientes acometidos por LGC nos estados do Nordeste (FARIA et al., 2009). A elevada taxa de casamentos consanguíneos nessa região pode justificar esse achado (VAN MALDERGEM et al., 2002).

1.1.1.2 Subtipos de lipodistrofia generalizada congênita

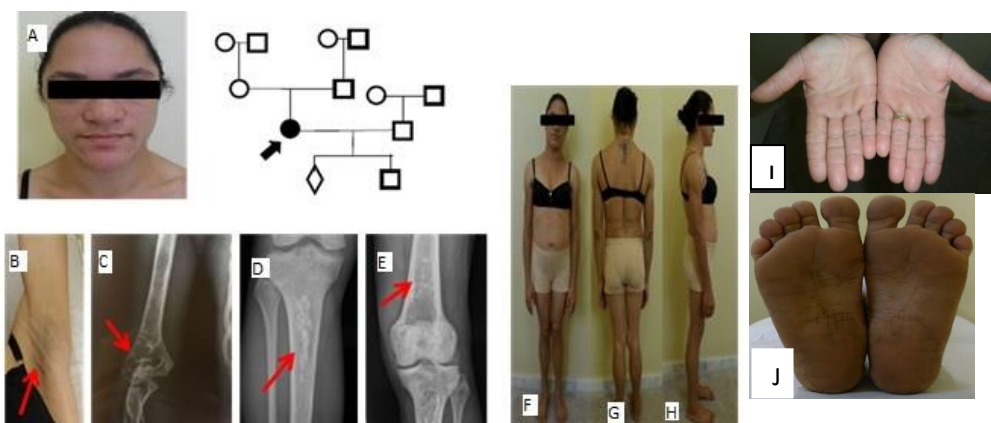
Existem quatro subtipos clinicomoleculares de LGC (tipos 1 a 4) (PATNI; GARG, 2015). Cada subtipo corresponde a um determinado genótipo e apresenta características clínicas peculiares.

A LGC tipo 1 é causada por mutação no gene *AGPAT2*, localizado no cromossomo 9q34, responsável pela codificação de uma proteína homônima (1-acilglicerol-3-

fosfato aciltransferase- β), que atua na síntese de triglicerídeos no interior do adipócito. A biossíntese de triglicerídeos pelo tecido adiposo envolve reações catalisadas por diversas enzimas, com destaque para as enzimas acilglicerol-3-fosfato-aciltransferases (AGPATs) (GARG, 2011). Todas as 11 isoformas conhecidas de AGPATs são codificadas por genes distintos, sendo que cada uma delas tem expressão tecidual e propriedades bioquímicas diferenciadas (AGARWAL; GARG, 2010; TAKEUCHI; REUE, 2009). A AGPAT2 é altamente expressa no tecido adiposo e a redução da atividade enzimática da AGPAT2 nesse tecido causa prejuízo na síntese de triglicerídeos e disfunção do adipócito devido à falta de fosfolipídeos (AGARWAL; BARNES; GARG, 2004). Alguns autores têm descrito ainda um possível papel da AGPAT2 na diferenciação adipocitária (PATNI; GARG, 2015).

Os pacientes com LGC tipo 1 apresentam perda de tecido adiposo metabolicamente ativo em região subcutânea, intra-abdominal, intratorácica e medula óssea, porém preservam gordura com função mecânica em palmas das mãos, plantas dos pés, órbitas, regiões peri-articulares, períneo, vulva, região pericalicial renal e sob o couro cabeludo. Outra característica peculiar é a presença de lesões líticas em ossos longos e, além disso, podem apresentar marcantes características acromegalóides, como aumento de mandíbula, mãos e pés (PATNI; GARG, 2015). A figura 2 mostra uma paciente com diagnóstico de LGC tipo 1.

Figura 2 – Exemplo de paciente com Lipodistrofia Generalizada Congênita tipo 1



Fonte: Adaptada de Montenegro (2015).

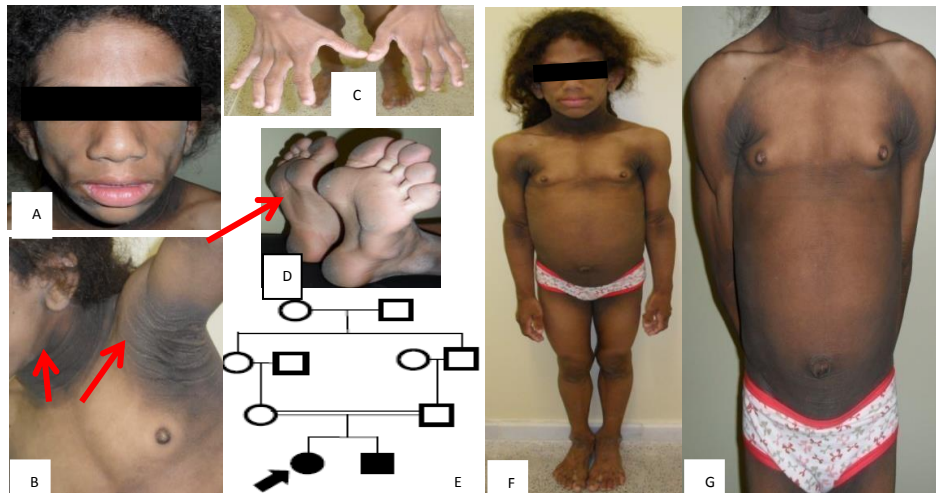
Notas: 25 anos, feminina, LGC tipo 1. A: Fácies acromegalóide e heredograma; B: *Acanthosis nigricans* em região axilar; C: Área de alteração focal da densidade intramedular da região metadiafisária proximal da tíbia direita; E: Áreas de radiolucências e calcificações amorfas na cavidade medular da região metadiafisária distal do fêmur e metadiafisária proximal da tíbia; D e E: Áreas de radioluminescência na cavidade medular óssea; F, G e H: Hipertrofia muscular; I e J: Preservação de gordura em palmas das mãos e plantas dos pés.

A LGC tipo 2 é causada por mutações no gene *BSCL2*, localizado no cromossomo 11q13, responsável pela codificação da proteína seipina, que apresenta diferentes ações sobre

a homeostase lipídica. A seipina é uma proteína transmembrana localizada no retículo endoplasmático com função de promover a fusão das gotículas de gordura no interior do adipócito, regular a adipogênese e a síntese das gotículas lipídicas, além de possivelmente ter papel sobre a síntese de fosfolípidos e triglicerídeos e de modular a diferenciação adipocitária (FEI et al., 2008; SZYMANSKI et al., 2007; YANG et al., 2014).

Os pacientes com LGC tipo 2 apresentam perda quase total de tecido adiposo corporal, incluindo tecido metabolicamente ativo e gordura com função mecânica. Como características peculiares, esses pacientes podem apresentar frequência aumentada de retardo mental leve e cardiomiopatia. Um caso de teratozoospermia, três casos de contraturas musculares espásticas e quatro pacientes acometidos por síndrome neurodegenerativa fatal de início precoce foram relatados em indivíduos com mutações no gene *BSCL2* (PATNI; GARG, 2015). A figura 3 mostra uma paciente com diagnóstico de LGC tipo 2.

Figura 3 - Exemplo de paciente com Lipodistrofia Generalizada Congênita tipo 2



Fonte: Adaptada de Montenegro (2015).

Notas: Paciente 6 anos, feminino, LGC tipo 2. A: fácies acromegalóide, lipoatrofia facial; B: *acanthosis nigricans* em regiões cervical e axilar; C e D: perda de gordura mecânica; E: heredograma; F e G: hipertrofia muscular, *acanthosis nigricans* em região axilar, telarca.

A LGC tipo 3 foi descrita em apenas uma paciente até este momento. Trata-se de uma paciente de 20 anos de idade, brasileira, com perda de tecido adiposo metabolicamente ativo, preservação de gordura mecânica e em medula óssea, resistência à insulina, DM desde os 13 anos, hipertrigliceridemia, baixa estatura, megaesôfago funcional e resistência à vitamina D. Essa paciente apresentava uma mutação no gene *CAVI*, localizado no cromossomo 7q31, responsável pela codificação da proteína caveolina-1 (KIM et al., 2008).

Essa proteína é o principal constituinte das cavéolas, que são microvesículas formadas a partir da invaginação da membrana celular, expressas em elevada quantidade nos adipócitos, células endoteliais e fibroblastos. Nos adipócitos, as cavéolas são responsáveis pelo transporte e armazenamento de ácidos graxos e colesterol a partir da membrana celular. Além disso, mantém a integridade e a função das gotículas lipídicas, regulando o tamanho e a composição das membranas fosfolipoprotéicas das vesículas de gordura. A deficiência de caveolina-1 afeta a diferenciação do adipócito, o transporte de lipídeos na cavéola e promove a interrupção da formação da gotícula lipídica (PATNI; GARG, 2015).

A LGC tipo 4 é causada por mutações no gene *PTRF*, localizado no cromossomo 17q21.2, responsável pela codificação de uma proteína homônima, *polymerase I and transcript release factor* (ou cavina-1), que está envolvida na biogênese e estabilização da cavéola, regulando a expressão da caveolina 1 (GARG; AGARWAL, 2008). A cavina-1 também pode desempenhar algum papel na diferenciação do adipócito e na expansibilidade do tecido adiposo (PATNI; GARG, 2015).

Os pacientes com LGC tipo 4 apresentam perda de tecido adiposo metabolicamente ativo com preservação de gordura com função mecânica e em medula óssea. A lipodistrofia pode não estar presente ao nascimento, surgindo progressivamente ao longo da primeira infância. Miopatia congênita, com aumento dos níveis de creatinoquinase, deformidades esqueléticas, osteopenia, instabilidade atlanto-axial, estenose pilórica, arritmias cardíacas graves, prolongamento do intervalo QT e morte súbita tem sido relatadas (PATNI; GARG, 2015).

1.1.1.4 *Manifestações clínicas da lipodistrofia generalizada congênita*

A ausência do tecido adiposo nos diversos compartimentos corporais, especialmente no tecido subcutâneo, compromete a sua função de armazenamento e de atividade metabólica, culminando no surgimento das diversas manifestações clínicas típicas da doença (GARG, 2000).

As manifestações clínicas surgem precocemente, logo nos 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. As pacientes do sexo feminino podem apresentar hirsutismo, clitoromegalia, pubarca e menarca precoce, irregularidade menstrual e síndrome dos ovários policísticos (PATNI; GARG, 2015).

As profundas anormalidades metabólicas que caracterizam a LGC decorrem do acúmulo de gordura ectópica em fígado, músculos e outras estruturas e podem resultar em comprometimento importante da função de múltiplos órgãos e sistemas. A menor capacidade oxidativa e de armazenamento da gordura subcutânea nesses pacientes promove redução da utilização de glicose pela musculatura esquelética e maior produção hepática de glicose, elevando o fluxo de AGLs, contribuindo para a esteatose hepática, dislipidemia (que pode ser grave levando a ocorrência de episódios de pancreatite de repetição) e resistência à insulina, levando ao desenvolvimento de DM e suas complicações. (GARG, 2006; GOODPASTER; KELLEY, 1998; PHILLIPS et al., 1996; WAJCHENBERG, 2000).

1.1.1.4.1 Alterações cardiovasculares na LGC

Diversas alterações cardíacas têm sido descritas em pacientes com LGC. A maioria dos estudos relatam casos isolados ou pequenas casuísticas que descrevem a presença de hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE), disfunção sistólica de VE, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e arritmias cardíacas (REGO et al., 2007). Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento das alterações cardíacas desses pacientes não estão plenamente elucidados.

Classicamente, os primeiros relatos de manifestações cardiovasculares na LGC foram de cardiomiopatia hipertrófica, e alguns autores a descreveram como a manifestação cardiovascular mais encontrada nesses pacientes, presente em 20 a 25% dos pacientes (VAN MALDERGEM et al., 2002). Observa-se que as manifestações cardíacas são mais frequentes e surgem em idade mais precoce entre os pacientes com mutações no gene *BSCL2* (AGARWAL; GARG, 2006; BHAYANA et al., 2002).

Estudo de Rego et al. (2010) mostrou elevada prevalência de HVE ao ecocardiograma (50%) em série de 22 pacientes com LGC (idade média de 22,4 anos) acompanhados no estado do Rio Grande do Norte, não sendo encontrado nenhum caso de cardiomiopatia hipertrófica. De fato, diversos autores descreveram que a LGC cursa com cardiomiopatia hipertrófica, no entanto, o conceito de cardiomiopatia hipertrófica clássica

pode não ser o mais adequado para caracterizar o padrão de cardiomiopatia observado nesses pacientes, pois essa é definida por hipertrofia ventricular assimétrica com função sistólica preservada e relaxamento diminuído, na ausência de condições associadas que possam produzir tal alteração. A cardiomiopatia hipertrófica possui características típicas ao exame histopatológico que corresponde à associação de hipertrofia, desarranjo das fibras miocárdicas e fibrose (TEARE, 1958), diferentemente do observado na lipodistrofia, em que não se observa rearranjo das fibras miocárdicas (VIEGAS et al., 2000).

Rego et al. (2010) demonstraram ainda uma elevada taxa de HAS (50%) e de arritmias cardíacas (72,7%) detectadas na avaliação por *holter* de 24 horas, quais sejam: extrassístoles ventriculares, extrassístoles supraventriculares, taquicardia supraventricular sustentada e bloqueio atrioventricular de primeiro grau. Incompetência cronotrópica ao teste ergométrico, definida por inadequado aumento da frequência cardíaca (FC) frente ao exercício, foi detectada em 54,5% dos pacientes com LGC.

Outro estudo que avaliou 29 indivíduos com LGC (19 com LGC tipo 1 e 10 com LGC tipo 2) mostrou que 53% dos indivíduos com LGC tipo 1 e 80% dos pacientes com LGC tipo 2 apresentaram HVE, com uma maior proporção de HVE moderada a grave no grupo com mutação de *BSCL2*. Além disso, os indivíduos com essa mutação também tiveram anormalidades mais frequentes ao ECG. As alterações encontradas foram alteração do intervalo QT, anormalidades inespecíficas em onda T e sobrecarga do VE (LUPSA et al., 2010).

Ressalta-se ainda que as graves alterações metabólicas observadas na LGC favorecem a instalação de aterosclerose prematura. No entanto, estudos que tenham avaliado marcadores precoces de doença aterosclerótica nesses pacientes são escassos.

1.1.2 Leptina: ações hormonais e consequências da hipoleptinemia

A redução ou ausência quase completa de tecido adiposo corporal – reconhecido como um órgão endócrino dinâmico com capacidade de sintetizar e secretar diversos hormônios, citocinas, fatores de crescimento e outros peptídeos com ação endócrina e parácrina – pode afetar profundamente a homeostase corporal. Destaca-se, nesse contexto, a importância da leptina, um hormônio produzido pelo tecido adiposo, cujos níveis encontram-se substancialmente reduzidos nos indivíduos com LGC.

A leptina é um hormônio produzido exclusivamente pelos adipócitos, produto do gene *Ob*, constituído por 167 peptídeos, descoberto por Zhang e colaboradores em 1994

(ZHANG et al., 1994). Acredita-se que seja responsável pela sinalização para o sistema nervoso central (SNC) da reserva energética existente, ou seja, da adequação ou inadequação dos depósitos de gordura. Essa sinalização induz uma resposta apropriada do sistema nervoso central na ingesta alimentar e no gasto energético (BRAY; YORK, 1997). Sendo assim, níveis baixos de leptina indicariam baixa reserva de tecido adiposo e aumentariam a ingesta alimentar, orientando o organismo a se adaptar a esta condição (AHIMA et al., 1996). A manutenção da homeostase normal dos ácidos graxos fora dos adipócitos também pode requerer a contenção da lipogênese pela leptina (RABE et al., 2008).

Além dessa ação regulatória do apetite e termogênese, a leptina também atua na regulação do metabolismo de glicose (via fosfatidil inositol-3-quinase) e reduz o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos e nas células musculares esqueléticas, melhorando a sensibilidade à insulina e modulando a atividade das células beta-pancreáticas (PARDINI et al., 1998; STORZ et al., 1999). Estudos em modelos animais lipodistróficos indicaram que a resistência à insulina estava intimamente ligada à hipoleptinemia secundária à falha da diferenciação dos adipócitos e demonstraram que a administração subcutânea de leptina foi capaz de reestabelecer a sensibilidade à insulina (BERG, 2000; SHIMOMURA et al., 1999).

Recentemente, em 2014, foi aprovado pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) o uso da metreleptina (leptina recombinante humana) para o tratamento das formas generalizadas congênitas e adquiridas de lipodistrofia. (Metreleptin (Myalept): a leptin analog for generalized lipodystrophy, 2015). Múltiplos estudos prospectivos têm mostrado que a metreleptina melhora as complicações metabólicas da LGC, como o DM, a hipertrigliceridemia e a esteatose hepática (ARAUJO-VILAR et al., 2014; BELTRAND et al., 2007; CHAN et al., 2011; EBHARA et al., 2007; SAFAR ZADEH et al., 2013).

1.1.3 Resistência à insulina e DM lipotrófico: aspectos fisiopatológicos

Os pacientes com LGC apresentam importante resistência periférica e hepática à ação da insulina (GARG; MISRA, 2004; PARDINI et al., 1998). O acúmulo de triglicerídeos que ocorre no fígado e na musculatura esquelética contribui para a instalação da resistência à insulina (CHANDALIA et al., 1995; GARG; MISRA, 2004; SHIMOMURA et al., 1999). Além disso, a deposição de ácidos graxos em locais não usuais, como nas ilhotas de Langerhans, poderia torná-las resistentes aos efeitos da insulina sobre a captação da glicose (SHIMOMURA et al., 1999).

O aumento dos metabólitos intracelulares de ácidos graxos leva à ativação da

casca da quinase da serina/treonina, levando a fosforilação do substrato para o receptor de insulina-1 (IRS-1) em serina/treonina. O IRS-1 fosforilado em serina não se liga nem ativa a fosfodiesterase 3 quinase (PI-3), resultando em transporte diminuído de glicose e em outras manifestações da resistência à insulina. Além disso, os AGLs podem interferir diretamente com a expressão, transcrição ou recrutamento do transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4) para a superfície celular, reduzir o *clearance* hepático de insulina e aumentar a produção hepática de glicose, potencializando os efeitos da resistência à insulina (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

A grave resistência à insulina existente desde o nascimento nos pacientes com LGC pode ser inicialmente compensada pela hiperinsulinemia, mantendo-se um estado euglicêmico por um tempo variável, na maioria das vezes até a puberdade. Entretanto, o acúmulo gradual de amiloide nas ilhotas pancreáticas, a atrofia das células beta e o agravamento da resistência à insulina, observado no período puberal, podem levar à hiperglicemia franca e ao desenvolvimento de DM (GARG; CHANDALIA; VUITCH, 1996; GARG; MISRA, 2004).

A instalação do DM no cenário da lipodistrofia configura o diagnóstico de DM lipoatrófico ou DM tipo 3B ou secundário a defeitos genéticos na ação da insulina, sendo a resistência à insulina a principal característica dessa forma de DM (ADA, 2014). Clinicamente os diabéticos manifestam hiperglicemia de difícil controle, apesar de apresentarem níveis séricos de insulina muito elevados, que não raramente se encontram 5 a 10 vezes acima dos valores normais. Esta forma de DM exige o uso de drogas orais sensibilizadoras da ação da insulina, além da administração de altas doses de insulina diariamente.

Como seu controle é extremamente difícil, suas complicações ocorrem em maior frequência e com menor tempo de doença, sendo estas as principais causas de morbidade e mortalidade (GARG et al., 1996; GARG; MISRA, 2004; ROSSETTI et al., 1997). Entre as complicações microvasculares de maior prevalência e impacto no DM, destaca-se a neuropatia diabética (ND) nas suas mais diversas formas.

1.2 Neuropatia diabética

A ND é uma condição de elevada prevalência, frequentemente subdiagnosticada, afetando até 54% dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e até 46% dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Caracteriza-se por um amplo espectro de manifestações

clínicas e pode afetar quaisquer fibras nervosas sensitivomotoras e/ou autonômicas do sistema nervoso (MELMED et al., 2011). A classificação da ND está demonstrada na tabela 1.

Tabela 1 – Classificação da neuropatia diabética

Polineuropatia simétrica generalizada
Polineuropatia sensitiva aguda
Polineuropatia sensitivomotora crônica
Neuropatia autonômica diabética
Neuropatias focal e multifocal
Mononeuropatia focal
Polirradiculopatia
Neuropatia motora proximal (amiotrofia diabética)
Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica

Fonte: Adaptado de Boulton et al. (2005).

1.2.1 Fisiopatologia da neuropatia diabética

Os mecanismos fisiopatológicos da ND ainda não estão completamente esclarecidos. As alterações metabólicas e vasculares presentes nos pacientes com DM podem resultar em dano neurológico. Os principais fatores fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da ND estão relacionados à presença da hiperglicemia e estão descritos sucintamente abaixo:

a) acúmulo de sorbitol e frutose, desequilíbrio na relação NADH/NAD, redução do mio-inositol e da taurina intracelulares, ativação da proteína quinase C (PKC) levando a alterações estruturais e funcionais celulares (YAGIHASHI; MIZUKAMI; SUGIMOTO, 2011);

b) acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e ligação dos AGEs aos receptores de AGEs presentes nas células endoteliais e musculares lisas do *vaso-nervorum* das células de Schwann, células do estroma e em macrófagos. A interação entre AGEs e seus receptores ativa efetores como fator de transcrição nuclear kappa beta (NF- κ B), interleucinas 1 e 6, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), fatores estimulantes de colônias de macrófagos (MCSF) e granulócitos (GCSF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e PKC, que em última instância estão envolvidos na ativação e manutenção de reações inflamatórias que culminam em disfunção celular, proliferação muscular lisa, aterogênese, hipóxia e morte celular (HARATI, 2007; UNGER; COLE, 2007);

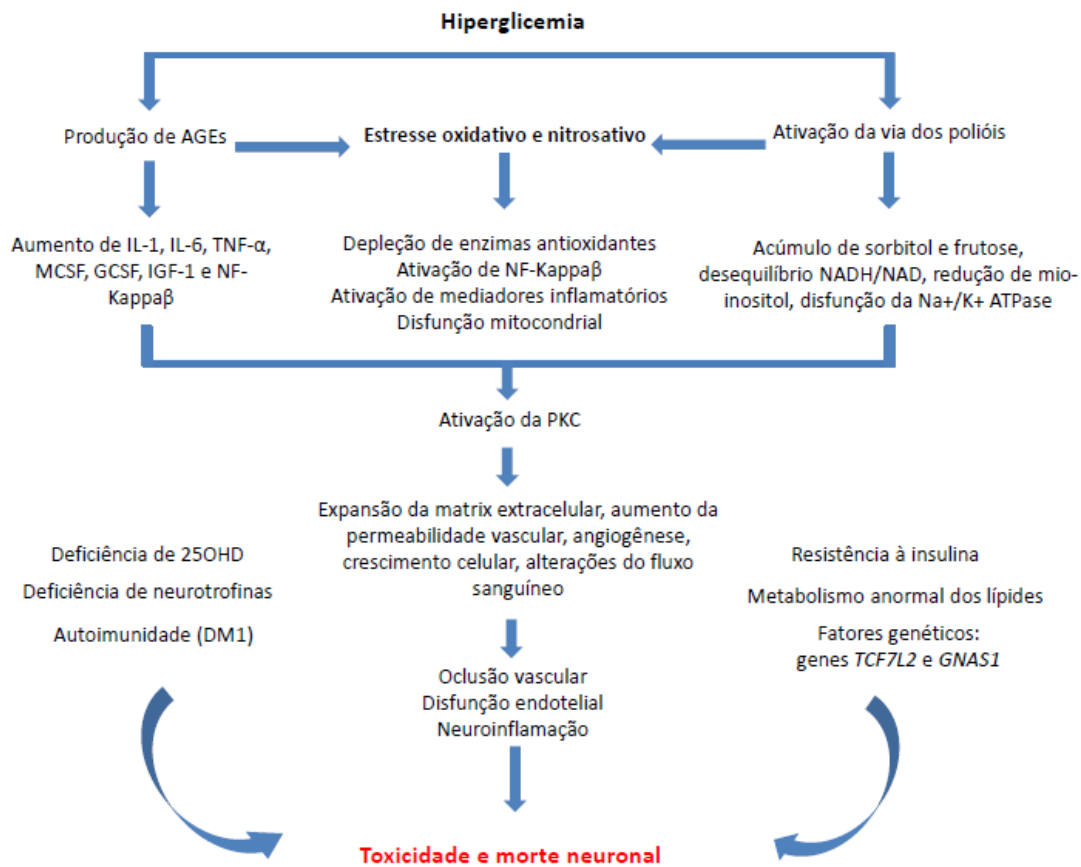
c) estresse oxidativo, promovido pela interação entre espécies reativas de oxigênio (ROS) – geradas pela produção de AGEs e pelo ciclo dos polióis – com proteínas, ácidos nucleicos e lipídios das membranas celulares, alterando a função dos mesmos. Durante a geração de ROS ocorre depleção das enzimas antioxidantes celulares como a superóxido desmutase, a catalase e a glutathione peroxidase, resultando em ativação do NF- κ B e da cascata inflamatória e deterioração das organelas celulares, principalmente a nível mitocondrial (KASZNICKI et al., 2012; UNGER; COLE, 2007);

d) ativação do complexo diacilglicerol-proteína kinase C (DAG-PKC), implicada em várias anormalidades teciduais como espessamento da membrana basal, expansão da matriz extracelular, aumento da permeabilidade vascular, angiogênese, crescimento celular, mudanças de fluxo sanguíneo e alterações na atividade das enzimas ATPase Na^+/K^+ e MAP kinase (DAS EVCIMEN; KING, 2007).

Todos esses fatores concorrem para a instalação de um cenário de oclusão vascular e disfunção de endotélio em nível de *vasa-nervorum*, contribuindo para a instalação da ND. No entanto, acredita-se que a hiperglicemia isoladamente não explique toda a fisiopatologia da lesão neural encontrada no DM, tendo em vista que até 10% dos pacientes diabéticos apresentam ND ao diagnóstico (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993).

Outros mecanismos que talvez expliquem o surgimento da ND antes da instalação de um quadro de hiperglicemia franca seriam: resistência à insulina, metabolismo anormal de lipídios, neuroinflamação, ativação da via da hexoquinase, ativação de efetores autoimunes, deficiência de neurotrofinas, deficiência de vitamina D e ativação da polirribose-ADP polimerase (HARATI, 2007; TOTH et al., 2008; YAGIHASHI et al., 2011). Os principais fatores etiopatogênicos envolvidos no surgimento da ND se encontram resumidos na figura 2.

Figura 4 – Representação esquemática dos principais mecanismos fisiopatológicos associados à neuropatia diabética.



Fonte: Adaptado de Dimitropoulos; Tahrani; Stevens (2014).

Legenda: PKC: proteína quinase C; fator de transcrição nuclear kappa beta (NF-Kappaβ); AGE: produtos finais da glicação avançada; IL-1: interleucina 1; TNF- α : fator de necrose tumoral α ; IL-6: interleucina-6; MCSF: fator estimulador de colônia de macrófagos; GCSF: fator estimulador de colônia de granulócitos; DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; IGF-1: fator de crescimento insulina símile-1; NADH/NAD: fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídio reduzido/ nicotinamida adenina dinucleotídio oxidada; 25OHD: 25-hidroxi-vitamina D.

1.2.2 Manifestações clínicas da neuropatia diabética

A forma mais comum de ND é a polineuropatia sensitivomotora, acometendo até 50% dos pacientes com diabetes. O acometimento somático pode variar de quadros assintomáticos, diagnosticados apenas através de estudos eletrofisiológicos, até quadros avançados com sintomas incapacitantes, associados a ulcerações em membros inferiores e amputações (BOULTON et al., 2005).

O acometimento somático é frequentemente mais lembrado na prática clínica e pode ser diagnosticado através da pesquisa de sintomas neuropáticos dos membros inferiores

(*Neuropathy Total Symptom Score – TSS*) e através do exame físico dirigido para a pesquisa de sinais de comprometimento neurológico (*Neuropathy Disability Score – NDS*). O TSS avalia a presença, intensidade e frequência dos seguintes sintomas: queimação, dor, dormência e parestesias (MOREIRA et al., 2005). O NDS avalia a sensibilidade vibratória, térmica e dolorosa e o reflexo aquileu (YOUNG et al., 1993).

O comprometimento do sistema nervoso autônomo (SNA), por outro lado, tem sido rotineiramente negligenciado na prática médica. Como a neuropatia autônoma diabética (NAD) pode acometer diversos órgãos, há uma gama de manifestações clínicas que, por serem inespecíficas, não são valorizadas e permanecem não diagnosticadas por anos. As principais manifestações clínicas e sistemas envolvidos pela neuropatia autônoma diabética se encontram na tabela 2.

Tabela 2 – Manifestações clínicas da neuropatia autônoma diabética

Sistema cardiovascular
Taquicardia de repouso, intolerância ao exercício, hipotensão ortostática, isquemia miocárdica silenciosa
Sistema gastrointestinal
Dismotilidade esofágica, gastroparesia diabética, constipação, diarreia, incontinência fecal
Sistema genitourinário
Bexiga neurogênica (cistopatia diabética), disfunção erétil, ejaculação retrógrada, perda de lubrificação vaginal
Controle metabólico
Hipoglicemia assintomática
Sistema sudomotor
Anidrose, intolerância ao calor, sudorese gustatória, pele ressecada

Fonte: Adaptado de Trotta et al. (2004).

Ressalta-se a importância da identificação dos pacientes com neuropatia autônoma, pois existem consistentes evidências do papel da mesma sobre a morbimortalidade, especialmente da neuropatia autônoma cardiovascular (NAC), reconhecida como uma das complicações de maior impacto sobre o risco de morte no DM (ROLIM et al., 2008).

Entre os fatores que justificam a negligência no diagnóstico da NAC, destacam-se: (1) complicação pouco “familiar” (quando comparada com neuropatia periférica, retinopatia e nefropatia), (2) ceticismo do meio médico quanto à possibilidade de opções terapêuticas, (3) falta de entendimento sobre a utilidade do diagnóstico precoce e (4) necessidade de treinamento dos profissionais e centros de tratamento para a realização dos

testes diagnósticos, já que os sintomas de NAC não apresentam sensibilidade e especificidade suficientes para o diagnóstico clínico (SPALLONE et al., 2011a).

1.3 Neuropatia autonômica cardiovascular

A neuropatia autonômica cardiovascular é definida como um comprometimento do controle autonômico do sistema cardiovascular em indivíduos com diabetes, após exclusão de outras causas (TESFAYE et al., 2010). A NAC ocorre quando há lesão das fibras autonômicas periféricas, do sistema nervoso simpático e parassimpático, relacionadas ao sistema cardiovascular, resultando em alterações da regulação neuro-humoral desse sistema. O sistema nervoso autonômico cardiovascular modula a frequência cardíaca (FC), através das fibras autonômicas direcionadas ao nó sinusal, regula os volumes sistólicos e diastólicos finais (inervação dos ventrículos) e controla o tônus vascular (resistência vascular sistêmica) através das fibras dirigidas aos vasos sanguíneos da macro e microcirculação (AXELROD et al., 1987).

1.3.1 Epidemiologia da neuropatia autonômica cardiovascular

A prevalência de NAC varia de acordo com os critérios diagnósticos utilizados e com a população estudada. Estudos clínicos em pacientes com DM1 e DM2 têm mostrado que a prevalência de NAC confirmada (presença de pelo menos dois testes alterados) varia entre 16 e 20% (VALENSI; PARIES; ATTALI, 2003; ZIEGLER, D. et al., 1993). No entanto, essa taxa pode aumentar com a idade (até 38% em DM1 e até 44% em DM2 com idade entre 40 e 70 anos) e com a duração do DM (até 35% em DM1 e até 65% em DM2 com mais de 10 anos de doença) (LOW et al., 2004; POP-BUSUI et al., 2009). Além disso, testes para NAC podem ser encontrados alterados em até 7% dos pacientes com DM1 ou DM2 recém-diagnosticados (VINIK et al., 2003).

Além da idade e da duração do DM, outros fatores estão associados a maior risco de NAC, tais como: descontrole glicêmico, presença de complicações microvasculares, HAS, tabagismo, HDL-colesterol baixo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, obesidade, hiperinsulinemia e doença cardiovascular (ROLIM et al., 2008).

Ressalta-se que nos indivíduos com DM1, os principais fatores de risco para NAC são o descontrole glicêmico e a duração da doença; ao passo que no DM2, há uma combinação de fatores, como HAS, obesidade, dislipidemia e hiperglicemia, contribuindo

para a instalação da NAC (SPALLONE et al., 2011a). Destaca-se também que no DM2, a NAC parece ser mais prevalente e precoce, além de estar mais associada com mortalidade (SMULDERS et al., 2000; VINIK et al., 2003).

1.3.2 Evolução natural e manifestações clínicas da neuropatia autonômica cardiovascular

Os estágios mais precoces da NAC se caracterizam pelo acometimento do sistema nervoso parassimpático, cuja atividade é mediada principalmente pelo nervo vago (o mais longo nervo autonômico, responsável, em condições fisiológicas, por 75% da modulação parassimpática). O comprometimento do nervo vago promove uma redução substancial da atividade parassimpática. Nessa fase, o paciente não apresenta sintomas e o diagnóstico de NAC é realizado apenas através de testes específicos voltados para a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em repouso e/ou frente a estímulos (DIMITROPOULOS; TAHRANI; STEVENS, 2014).

O predomínio da atividade simpática, decorrente da progressiva denervação vagal, promove um aumento relativo do tônus simpático, que apresenta duração variável e pode se manifestar clinicamente por taquicardia de repouso e tolerância reduzida ao exercício, além de alterações nos testes de avaliação da VFC (fase precoce da NAC clínica) (DIMITROPOULOS et al., 2014).

Mais tardiamente, com a progressão da doença, pode ocorrer denervação simpática e o paciente pode apresentar hipotensão ortostática, configurando o diagnóstico de NAC avançada (POP-BUSUI et al., 2004; TASKIRAN et al., 2004). Chama a atenção o fato de que a grande maioria dos pacientes não manifesta os sintomas da doença avançada e permanece assintomática ao longo de vários anos. Estima-se que apenas 1% desenvolve hipotensão ortostática sintomática (VINIK; ZIEGLER, 2007). Isso ressalta a importância do diagnóstico precoce através da utilização dos testes diagnósticos, tendo em vista que mesmo entre os pacientes assintomáticos, o diagnóstico de NAC está associado a um maior risco de mortalidade. Destaca-se também que nas fases iniciais, a NAC pode ser reversível, e o diagnóstico precoce pode possibilitar a orientação terapêutica adequada (BOULTON et al., 2005).

Em relação às manifestações cardiovasculares, alterações da função sistólica e diastólica têm sido relatadas em pacientes com DM e, frequentemente, precedem o

desenvolvimento das complicações macrovasculares, sugerindo que efeitos diretos de outros fatores metabólicos ou estruturais atuam sobre o miocárdio (POP-BUSUI et al., 2013). Vários estudos demonstraram associação entre NAC e disfunção diastólica em pacientes com DM (FANG; PRINS; MARWICK, 2004; KARAMITSOS et al., 2008; POP-BUSUI et al., 2004). Sacre et al. (2010) reportaram que em pacientes com DM2 as medidas de função sistólica e diastólica estão associadas com os parâmetros diagnósticos para NAC. Dinh et al. (2011) encontraram que entre pacientes com DM2 ou tolerância diminuída à glicose submetidos à coronariografia eletiva, aqueles com NAC apresetaram maior prevalência e graus mais avançados de disfunção diastólica de VE, independentemente da presença de doença arterial coronariana (DAC).

A disfunção diastólica é caracterizada por um déficit de relaxamento do VE e tem sido considerada como a manifestação mais precoce da cardiomiopatia diabética (FANG et al., 2004), podendo ser indiretamente avaliada pelo aumento de massa e hipertrofia concêntrica do VE em sujeitos com fração de ejeção normal (POP-BUSUI et al., 2013). O remodelamento concêntrico de VE tem se mostrado um preditor de risco independente para eventos cardiovasculares (RODRIGUEZ et al., 2010; VERMA et al., 2008).

Além disso, a NAC tem sido associada à progressão da doença renal diabética. Recente estudo prospectivo, no qual 755 indivíduos com DM2 sem doença renal crônica foram seguidos por 10 anos, mostrou que a presença de NAC ao exame basal (à época do recrutamento para o estudo) foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença renal crônica (razão ajustada: 2,62; IC95%: 1,87 – 3,67), após ajuste para idade, sexo, duração do diabetes, presença de HAS, HbA1c, presença de complicações diabéticas, uso de fármacos e TFG basal (YUN et al., 2015).

As demais manifestações clínicas que podem estar presentes na NAC se encontram detalhadas na tabela 3.

Tabela 3 – Manifestações clínicas da neuropatia autonômica cardiovascular

Redução da variabilidade da frequência cardíaca
Taquicardia de repouso
Intolerância ao exercício
Síncope
Hipotensão ortostática
Hipotensão pós-prandial
Dificuldade do reconhecimento de angina (sintomas atípicos: náuseas, dispnéia, tosse)
Isquemia ou infarto do miocárdio silenciosos
Regulação vasomotora coronariana anormal
Disfunção sistólica e diastólica de VE e aumento da massa cardíaca
Prolongamento do intervalo QT com risco de arritmias letais
Controle anormal da regulação da PA
Aumento da rigidez arterial
Alteração do ritmo circadiano da PA (ausência do descenso noturno da PA)
Microalbuminúria
Apnéia do sono
Instabilidade peri-operatória (redução da resposta respiratória à hipóxia)
Síndrome da morte no leito: NAC + descarga simpática + hipoglicemia noturna

Fonte: Adaptado de Spallone et al. (2011b).

Legenda: VE: ventrículo esquerdo; PA: pressão arterial; NAC: neuropatia autonômica cardiovascular

1.3.3 Neuropatia autonômica cardiovascular e mortalidade

Estudos longitudinais tem demonstrado que a taxa de mortalidade em 5 anos em indivíduos com NAC varia de 16 a 50% em pacientes com DM1 e DM2, respectivamente, com uma grande proporção de casos atribuídos à morte cardíaca súbita (EWING; CAMPBELL; CLARKE, 1980; NAVARRO; KENNEDY; SUTHERLAND, 1991). Outros autores mostraram que a taxa de mortalidade por NAC sintomática, em 2,5 anos, tem sido estimada em 44%. E mesmo ao se avaliar indivíduos assintomáticos, a taxa de mortalidade global pode ser tão alta quanto 25 a 40% em 10 anos (MAYNE, 1968; WARD et al., 1971). Uma metanálise de 15 estudos longitudinais com 2900 pacientes acompanhados por 1 a 16 anos mostrou que o diagnóstico de NAC (presença de pelo menos dois testes alterados) determinou um risco relativo de mortalidade de 3,65 (IC95% 2,66 – 4,47) (MASER et al., 2003).

O EURODIAB IDDM *Complications Study* mostrou que a NAC foi o mais forte preditor de mortalidade durante o período de 7 anos de seguimento, excedendo os efeitos dos fatores de risco cardiovascular tradicionais (SOEDAMAH-MUTHU et al., 2008). O *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial* (ACCORD), um estudo de coorte que envolveu

mais de 8000 pacientes com DM2, mostrou que a presença de NAC foi forte preditora de mortalidade por todas as causas (risco ajustado: 2,14; IC95% 1,37 – 3,37) e mortalidade cardiovascular (risco ajustado: 2,62; IC95% 1,40 – 4,91), após ajuste para presença de doença cardiovascular, duração do diabetes, múltiplos fatores de risco tradicionais e uso de fármacos (POP-BUSUI et al., 2010).

Em pacientes com DM, a presença de NAC avançada (hipotensão ortostática) está associada com um pior prognóstico e aumento da taxa de mortalidade (MASER et al., 2003). Taquicardia de repouso tem sido associada com aumento da taxa de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular em pacientes diabéticos, hipertensos, cardiopatas, bem como na população geral. Além disso, o prolongamento do intervalo QT, que pode ser observado em pacientes com NAC, é um preditor independente de mortalidade geral e cardiovascular (MASER et al., 2003; VEGLIO; CHINAGLIA; CAVALLO-PERIN, 2004; VINIK; ZIEGLER, 2007; ZIEGLER et al., 2008).

1.3.4 Diagnóstico da neuropatia autonômica cardiovascular

As manifestações clínicas da NAC são inespecíficas, pouco relacionadas a anormalidades nos testes autonômicos e aparecem apenas em estágios tardios da doença. Sozinhas, não apresentam sensibilidade e especificidade suficientes para o diagnóstico de NAC (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, 1988). Assim, para se complementar a propedêutica diagnóstica da NAC na prática clínica, devem ser utilizados os testes autonômicos, que consistem em exames simples, não invasivos, sensíveis e com boa reprodutibilidade (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

O *Cardiovascular Autonomic Neuropathy Subcommittee of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy* indicou que os cinco métodos mais sensíveis e específicos para se avaliar a presença de NAC são: (1) avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), (2) sensibilidade barorreflexa, (3) atividade nervosa simpática muscular, (4) mensuração dos níveis plasmáticos de catecolaminas e (5) mapeamento simpático cardíaco. O estudo da VFC é o teste mais realizado na prática clínica, sendo os demais utilizados principalmente em pesquisas. (SPALLONE et al., 2011a). Os métodos atualmente disponíveis para o estudo da VFC são os testes dos reflexos autonômicos cardiovasculares ou testes de Ewing (padrão-ouro) e o estudo dos domínios de frequência

(análise espectral) e de tempo (análise estatística) das variações espontâneas do intervalo RR (ROLIM; SOUZA; DIB, 2013).

A tabela 4 mostra os testes e outros parâmetros utilizados para avaliação da função autonômica cardiovascular atualmente disponível e as indicações para o seu uso.

Tabela 4 – Testes e parâmetros utilizados para avaliação da função autonômica cardiovascular atualmente disponíveis e as indicações para o seu uso.

Testes	Observações
Testes dos reflexos autonômicos cardiovasculares (testes de Ewing)	Padrão-ouro. Uso na prática clínica e em pesquisas. Boa sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade.
Teste da hipotensão ortostática	Uso na prática clínica e em pesquisas. Baixa sensibilidade.
Intervalo QT	Uso na prática clínica e em pesquisas. Baixa sensibilidade. Útil para fornecer informações adicionais e para estratificação de risco.
Monitoramento ambulatorial da pressão arterial (avaliar descenso noturno da PA)	Uso na prática clínica e em pesquisas. Baixa sensibilidade. Útil para estratificação de risco.
Avaliação da VFC por domínios de tempo e frequência	Uso na prática clínica e em pesquisas. Útil para estratificação de risco. Elevada sensibilidade e especificidade.
Medida da sensibilidade barorreflexa	Uso em pesquisas. Útil para estratificação de risco. Elevada sensibilidade e especificidade. Baixa disponibilidade.
Estudos cintilográficos	Uso em pesquisas. Baixa disponibilidade. Protocolos não padronizados.
Atividade nervosa muscular simpática	Uso em pesquisas. Baixa disponibilidade. Dados limitados em NAC.
Mensuração das catecolaminas plasmáticas	Uso em pesquisas.

Fonte: Adaptado de Spallone et al. (2011a).

Legenda: PA: pressão arterial; VFC: variabilidade da frequência cardíaca, NAC: neuropatia autonômica cardiovascular

1.3.4.1 Estudo da variabilidade da frequência cardíaca através dos testes dos reflexos autonômicos cardiovasculares (testes de Ewing)

Os testes de Ewing foram utilizados pela primeira vez na década de 70 e consistem no teste da respiração profunda, teste de valsalva, teste ortostático, teste da hipotensão ortostática e teste da contração muscular isométrica (EWING et al., 1980). Estes testes avaliam a VFC e da pressão arterial (PA) frente a manobras fisiológicas provocativas,

refletindo assim a função autonômica cardiovascular do sistema nervoso simpático e parassimpático (SPALLONE et al., 2011b).

As variações da FC que ocorrem durante a respiração profunda, durante a manobra de valsalva e durante o teste ortostático são indicativas da função parassimpática, enquanto a resposta da PA ao teste da hipotensão ortostática reflete a função simpática (EWING et al., 1985). Há aproximadamente duas décadas, não se recomenda a realização do teste da contração muscular isométrica na prática clínica (AMERICAN ACADEMY NEUROLOGY, 1996).

Destaca-se que a realização dos testes dos reflexos autonômicos cardiovasculares deve seguir um protocolo padronizado, levando em consideração a minimização dos fatores confundidores. É importante ressaltar que valores de referência adequados para idade são necessários para a determinação da normalidade desses parâmetros (SPALLONE et al., 2011b). Os principais fatores interferentes se encontram resumidos na tabela 5.

Tabela 5 – Possíveis fatores confundidores dos testes autonômicos cardiovasculares e recomendações para a minimização de interferentes

Confundidores	Recomendações
Padronização (sistematização)	Padronização dos procedimentos e controle dos fatores confundidores são essenciais.
Cooperação do paciente	Providenciar instruções adequadas aos pacientes. “Treinamento” (simulação) pré-testes pode ajudar.
Idade	Utilizar valores de referência para normalidade adequados para a idade.
Padrão respiratório	Fornecer instruções adequadas para o padrão respiratório durante a realização do teste da respiração profunda.
Posição corporal	Permitir adequada posição supina antes do teste ortostático.
Frequência cardíaca e pressão arterial basal	Cuidado ao interpretar testes de pacientes com FC basal > 100 bpm. Para o teste da hipotensão ortostática, atenção para valores de PAS > 160 mmHg ou < 120 mmHg.
Esforço físico	Evitar exercício físico vigoroso nas 24 horas antes do exame.
Cafeína, álcool, tabaco	Evitar consumo de café, álcool e tabaco pelo menos por 2 horas antes dos testes.
Refeições	Realizar os testes pelo menos 2 horas após uma refeição leve.
Doenças intercorrentes	Não realizar o exame na vigência de doenças agudas, grande estresse mental, febre, infecção e desidratação.
Hipoglicemia e hiperglicemia	Não realizar os exames durante hipoglicemia ou hiperglicemia acentuada. Diferentes protocolos recomendam valores de glicemia entre 70 e 250 mg/dL ou 70 e 180 mg/dL.
Insulina	Realizar os testes pelo menos 2 horas após a administração de insulina de ação rápida.
Fármacos	Não realizar os exames na vigência do uso de diuréticos, agentes simpatolíticos e drogas psicoativas. Se não for possível suspender, interpretar os exames com cautela.

Fonte: Adaptado de Spallone et al. (2011a).

Legenda: FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica

1.3.4.2 Estudo da variabilidade da frequência cardíaca por sistema computadorizado

O estudo computadorizado da VFC engloba os domínios de frequência e de tempo da VFC e apresenta a vantagem de não necessitar da cooperação do paciente, sendo realizado em repouso. Permitem o diagnóstico precoce de NAC por apresentarem alta sensibilidade (99%) e especificidade (100%). No entanto, necessitam de equipamento computadorizado e *software* matemático acoplado (ROLIM et al., 2008).

Os primeiros estudos da VFC por sistema computadorizado utilizavam registros eletrocardiográficos de 24 horas, porém, mais recentemente, registros de 2 a 5 minutos tem se

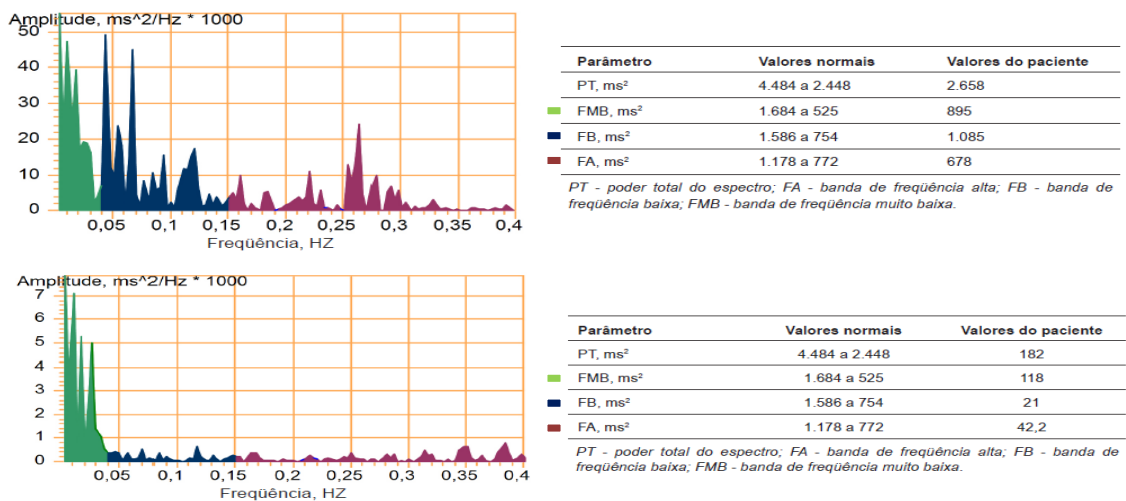
mostrado suficientes para a avaliação da função autonômica cardiovascular (BERNARDI et al., 2011; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, 1996; POP-BUSUI et al., 2010).

a) domínios de frequência (análise espectral da VFC)

Nos últimos anos, tem sido realizado o estudo da VFC por análise espectral, tecnologia que utiliza um algoritmo matemático (transformação rápida de Fourier) que transforma um sinal biológico complexo (por exemplo, a VFC) em seus componentes, apresentando-os segundo a frequência com que alteram a FC (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996; POP-BUSUI, 2010; ZIEGLER 1999).

O resultado, expresso em amplitude do espectro, é apresentado em um gráfico de amplitude (eixo Y) *versus* frequência (eixo X). A amplitude total do espectro da VFC consiste em três componentes ou faixas fundamentais, subdivididas de acordo com a frequência em componente de frequências muito baixas (FMB) < 0,04 Hz – relacionado com as flutuações do tônus vasomotor ligadas à termorregulação e sudorese (controle simpático); componente de frequências baixas (FB) de 0,04 a 0,15 Hz – associado ao reflexo barorreceptor (controle simpático com modulação vagal); componente de frequências altas (FA) de 0,15 a 0,4 Hz – relacionado com o controle sinusal (controle parassimpático) (Figura 5).

Figura 5 – Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca



Fonte: Rolim et al. (2008).

Legenda – Gráfico 1: Indivíduo com comprometimento precoce da função autonômica cardiovascular, observada por redução discreta do componente de frequência alta (FA); Gráfico 2: Indivíduo com neuropatia autonômica cardiovascular mais avançada, observada por redução de todos os componentes.

Em pacientes com disfunção predominantemente parassimpática (fases iniciais da NAC), a amplitude da FA está reduzida ou ausente, enquanto que na presença de disfunção predominantemente simpática as amplitudes de FB e FMB estão reduzidas. Nos casos mais avançados da NAC, todos os componentes podem se encontrar marcadamente reduzidos (ROLIM et al., 2008).

b) domínios de tempo (análise estatística da variabilidade da frequência cardíaca)

Os domínios de tempo consistem em parâmetros advindos da análise estatística da VFC. Eles avaliam a atividade parassimpática através das medidas do intervalo RR normal. As principais variáveis avaliadas são o desvio-padrão da média do intervalo RR (SDNN) e a raiz quadrada da média do intervalo RR (RMSSD). A acurácia dessas medidas pode ser afetada por várias arritmias e necessita da presença de um ritmo cardíaco sinusal e função nodal atrioventricular normal para a adequada interpretação dos resultados (POP-BUSUI, 2012).

1.3.4.3 Critérios diagnósticos

Para o diagnóstico de NAC uma bateria de testes para avaliação do sistema nervoso simpático e parassimpático é necessária. No entanto, não há um consenso quanto ao número de testes necessários para a definição diagnóstica. Em 2010, o *Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology* publicou recomendações para o uso dos testes cardiovasculares para o diagnóstico da NAC (SPALLONE et al., 2011a) e, em 2011, o *Cardiovascular Autonomic Neuropathy Subcommittee of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy* atualizaram os *guidelines* de NAC, com enfoque nos testes diagnósticos (SPALLONE et al., 2011b).

Ambos os consensos indicaram que a avaliação da VFC através dos testes dos reflexos autonômicos cardiovasculares (testes de Ewing) consiste no padrão-ouro para o diagnóstico de NAC, recomendando que pelo menos dois testes de Ewing alterados são necessários para o diagnóstico de NAC clínica ou estabelecida. A presença de um teste anormal indica a presença de NAC precoce ou incerta, devendo ser confirmada *a posteriori*. A presença de hipotensão ortostática define NAC avançada (SPALLONE et al., 2011a; SPALLONE et al., 2011b).

2 JUSTIFICATIVA

Diversos estudos têm confirmado o valor preditivo da NAC como fator de risco para mortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes, após correção para diversos fatores de risco tradicionais. As diversas alterações metabólicas e vasculares presentes nos pacientes com DM podem resultar em neuropatia e, dentre os principais fatores fisiopatológicos envolvidos no seu desenvolvimento ressalta-se a hiperglicemia. Acredita-se, no entanto, que a hiperglicemia, isoladamente, não explique toda a fisiopatologia da neuropatia. Outros mecanismos potencialmente associados ao seu desenvolvimento têm sido estudados, e dentre estes, destacam-se a resistência à insulina e o metabolismo anormal dos lipídios. Ressalta-se ainda uma associação entre NAC, nefropatia e cardiomiopatia, principalmente HVE e disfunção diastólica de VE.

Essas observações fazem da LGC, uma doença caracterizada por ausência de tecido adiposo subcutâneo e acúmulo ectópico de gordura corporal que cursa com diversas alterações metabólicas – incluindo resistência à insulina, diabetes, dislipidemia e hipoleptinemia – um interessante modelo biológico para o estudo dos mecanismos possivelmente associados ao surgimento da NAC.

O estudo da função autonômica cardiovascular em pacientes com LGC permitirá compreender o papel da resistência à insulina, dislipidemia e hipoleptinemia sobre o desenvolvimento da NAC e das suas complicações em indivíduos expostos desde a infância a um ambiente de graves alterações metabólicas. Ademais, o estudo da modulação autonômica cardiovascular nesses indivíduos permitirá estimar a prevalência de NAC e, sendo esta uma condição potencialmente reversível em fases precoces, seu diagnóstico permitirá intervenções terapêuticas buscando a redução do risco cardiovascular e mortalidade precoce desses pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a modulação autonômica cardiovascular em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, diabéticos tipo 1 e voluntários saudáveis através dos testes de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.

3.2 Objetivos Específicos

- ✓ Determinar a prevalência de NAC em pacientes com LGC através dos testes dos reflexos autonômicos cardiovasculares, comparando-os a um grupo de indivíduos com DM1;
- ✓ Avaliar os parâmetros cardiovasculares (dimensões do VE, cEMI e intervalo QTc) e a prevalência de HVE em pacientes com LGC;
- ✓ Analisar a associação entre os marcadores clínicos e metabólicos, os testes autonômicos e os parâmetros cardiovasculares nos pacientes com LGC.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Estudo descritivo transversal com componente analítico.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC). O Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HUWC constitui unidade de referência no atendimento dos casos de LGC do estado do Ceará, sendo responsável à época do estudo pelo acompanhamento regular de 15 pacientes com diagnóstico de LGC.

4.3 Sujeitos da Pesquisa

4.3.1 Grupo LGC

Os critérios de inclusão para o grupo LGC foram:

- a) Diagnóstico clínico de LGC;
- b) Idade maior que 7 anos;
- c) Cooperação com os testes autoômicos cardiovasculares.

Foram incluídos 10 indivíduos portadores de LGC, avaliados entre outubro de 2013 e julho de 2014 e que estavam em acompanhamento regular no serviço (duas a quatro consultas ao ano). A casuística de pacientes com LGC em acompanhamento no HUWC à época desse estudo consistia de 15 indivíduos, com idade variando de 1 a 30 anos. Quatro casos foram excluídos pela idade < 7 anos (2 ♂ e 2 ♀) e falta de cooperação nos testes reflexos e um caso (18 anos, ♀) não foi incluído por perda de seguimento.

A presença de lipodistrofia generalizada desde o nascimento ou nas fases iniciais da infância foi o principal critério para o diagnóstico clínico de lipodistrofia. 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). Dentre os pacientes selecionados, sete já haviam realizado estudo para o diagnóstico molecular da LGC, sendo encontradas mutações no gene *AGPAT2* em dois deles (LGC tipo 1) e no gene *BSCL2* em cinco pacientes (LGC tipo 2).

4.3.2 Grupo comparativo

Foram incluídos 20 indivíduos com diagnóstico de DM1, pareados para idade e sexo com o grupo de pacientes com LGC, selecionados a partir do banco de dados do Grupo de Estudos em Diabetes tipo 1 no Brasil (BrazDiab1SG), que avaliou dados de pacientes com DM1 oriundos de 28 serviços de saúde públicos distribuídos em 20 diferentes cidades do país no período de 2013 a 2014 (GOMES et al., 2012). Os critérios de exclusão para esse grupo foram: crianças com menos de 7 anos, com obesidade, em uso de fármacos com efeitos sobre o sistema cardiovascular, ansiolíticos e antidepressivos, gestantes e lactantes.

4.3.3 Grupo controle saudável

Foram incluídos 20 participantes saudáveis pareados para sexo e idade com o grupo de pacientes com LGC. Esses indivíduos foram selecionados aleatoriamente dentre aqueles que aceitaram convite para participação voluntária em pesquisa. Os critérios de exclusão para o grupo controle foram: crianças com menos de 7 anos, com diagnóstico de DM, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, HAS, obesidade, indivíduos em uso de fármacos com efeitos sobre o sistema cardiovascular, ansiolíticos e antidepressivos, gestantes e lactantes, indivíduos e/ou responsáveis que não concordaram em participar ou que não eram capazes de compreender o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.4 Delineamento do estudo

O fluxograma de avaliação dos pacientes com LGC consistiu em:

- a) Convite para participar de pesquisa
- b) Obtenção do TCLE e/ou assentimento
- c) Avaliação clínica:

- i. Entrevista médica para coleta de dados sócio-demográficos e clínicos
 - ii. Ectoscopia, avaliação antropométrica e estadiamento puberal, mensuração da pressão arterial
 - iii. *Screening* para nefropatia e neuropatia diabética
- d) Coleta de exames laboratoriais
 - e) Coleta de material para estudo molecular
 - f) Exames de imagem: raio X de ossos longos e US abdominal
 - g) Avaliação cardiovascular: eletrocardiograma, ecocardiograma e US doppler de carótidas
 - h) Testes para avaliação da modulação autonômica cardiovascular

Os participantes do grupo DM1 não realizaram dosagem de leptina e insulina, exames de imagem, estudo molecular, ECG, ecocardiograma e US doppler de carótidas. Os voluntários saudáveis não realizaram exames de imagem e estudo molecular.

4.5 Coleta de Dados

4.5.1 Avaliação clínica

Todos os indivíduos foram submetidos a uma entrevista médica onde foram avaliados os seguintes parâmetros: sexo, idade, idade ao diagnóstico, diagnóstico de diabetes ou outras endocrinopatias, antecedentes pessoais ou familiares de lipodistrofia, consanguinidade, DM, HAS, dislipidemia, obesidade, doença cardiovascular, uso de fármacos (glitazona, metformina, inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), estatina, fibrato, beta-bloqueadores, insulina ou drogas com ação sobre o sistema nervoso), complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas), presença de hipoglicemias, sintomas de neuropatia autonômica (tontura, síncope ou pré-síncope, taquicardia de repouso, polaciúria, urgência miccional, retenção urinária, incontinência urinária, disfunção sexual, constipação, diarreia, insontinência fecal, náuseas, vômitos, plenitude pós-prandial, sudorese gustatória).

Para obtenção desses dados, além da entrevista, os prontuários médicos foram revisados pelo investigador principal. Todos os dados foram registrados em instrumento específico, sendo, para isso, utilizado um questionário, que foi preenchido pelo pesquisador

buscando-se registrar os dados de cada caso incluído, para posterior transferência para banco de dados informatizado (Apêndice A).

4.5.1.1 Ectoscopia

Os pacientes foram examinados quanto às manifestações fenotípicas da LGC através de exame físico, sendo avaliada a presença de fácies acromegalóide, acantose nigricante, rede venosa proeminente (flebomegalia), padrão de deposição de gordura corporal e hipertrofia muscular.

4.5.1.2 Avaliação antropométrica e estadiamento puberal

As medidas antropométricas foram realizadas em ortostase, pelo mesmo examinador. Foram avaliados: peso em jejum, com roupas leves, em balança calibrada conforme instruções do fabricante; estatura em estadiômetro calibrado a cada 1 mm, mensurada sem calçados e índice de massa corpórea (IMC) foi calculado através da fórmula: $IMC = \text{peso em kg} / (\text{altura em metros})^2$. Indivíduos com idade ≥ 18 anos e com $IMC \geq 25$ kg/m^2 e ≥ 30 kg/m^2 foram classificados como sobrepeso e obesidade, respectivamente. Nos participantes com idade < 18 anos, sobrepeso foi definido por $IMC \geq$ percentil 85 e obesidade por $IMC \geq$ percentil 95, de acordo com os gráficos do *Center for Disease Control (CDC)* (DE ONIS; HABICHT, 1996). Para o estadiamento puberal foi utilizada a classificação puberal de Tanner (TANNER, 1962).

4.5.1.3 Mensuração 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 PA sistólica e/ou PA diastólica acima do percentil 95 para sexo, idade e estatura nas crianças e adolescentes e níveis pressóricos $\geq 140 \times 90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivos nos adultos (THE FOURTH REPORT ON THE DIAGNOSIS, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD

PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS, 2004; NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM, 2003).

4.5.1.4 Hábitos

Tabagismo foi definido pelo uso de um ou mais cigarros de forma contínua e regular ou que tivessem parado de fumar há menos de três anos (DOBSON et al., 1991). Tabagismo passivo foi definido pela ocorrência de qualquer nível de exposição à fumaça do cigarro em indivíduos não-fumantes que convivessem com fumantes em ambientes fechados, ficando assim, expostos aos componentes tóxicos e cancerígenos presentes na fumaça ambiental do tabaco (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009).

Etilismo foi definido pelo consumo maior que 15 doses/semana para homens e 10 para mulheres, sendo que 1 dose equivale a aproximadamente 350 mL de cerveja, 150 mL de vinho ou 40 mL de uma bebida destilada, considerando que cada dose contém entre 10 e 15 g de etanol (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

4.5.1.3 Diagnóstico de Diabetes Mellitus e Dislipidemia

O diagnóstico de DM foi definido pelos critérios da *American Diabetes Association* (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014). Hipertrigliceridemia e redução de HDL-colesterol foram definidas pelas recomendações do NCEP-ATP III (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM ADULT TREATMENT PANEL III, 2001), sendo utilizados valores adequados para idade e sexo.

4.5.1.7 Screening para complicações microvasculares associadas ao DM

A presença de neuropatia periférica foi avaliada através do Escore de Sintomas Neuropáticos (*Neuropathy Total Symptom Score – TSS*) (Anexo 1) (BOULTON; GRIES; JERVELL, 1998) e do Escore de Comprometimento Neuropático (*Neuropathy Disability Score – NDS*) (Anexo 2) (YOUNG et al., 1993). Foi definida neuropatia clínica a presença de $TSS \geq 2$ e $NDS \geq 3$ ou $NDS \geq 6$, se o paciente não apresentasse sintomas ($TSS < 2$).

A presença de nefropatia foi avaliada pela medida da relação albumina/creatinina (RAC) em amostra isolada de urina e pela taxa de filtração glomerular (TFG). Albuminúria moderada (“microalbuminúria”) e albuminúria grave (“macroalbuminúria”) foram definidas

pela presença de uma RAC entre 30 mg/g e 300 mg/g e acima de 300 mg/g em duas ou mais ocasiões, respectivamente (LAMBERS HEERSPINK et al., 2010). A TFG foi calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault nos indivíduos com mais de 16 anos e pela equação de Schwartz nas crianças e adolescentes (SCHWARTZ; WORK, 2009). Foi considerada normal uma TFG > 60 ml/min/1.73m² (LEVEY et al., 2003).

4.5.2 Exames laboratoriais

Foram realizadas coletas de amostras de sangue (15 ml por coleta) para determinações séricas de glicose de jejum, insulina basal, hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total (CT), HDL-colesterol, triglicerídeos, leptina, proteína C reativa ultrasensível (PCRus) e creatinina. Além disso, foi determinada a relação albumina-creatinina (RAC) em amostra de urina isolada. Todas as análises laboratoriais foram realizadas no LabPasteur/Diagnósticos da América.

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 3.000 rpm por 10 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.

As determinações séricas de CT, HDL-colesterol e RAC foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico (aparelho HITACHI 917[®]-Roche). A dosagem de triglicerídeos foi realizada pelo método GPO-PAP (aparelho HITACHI 917[®]-Roche). A dosagem de glicose foi realizada pelo método PAP colorimétrico (aparelho HITACHI 917[®]-Roche) e a dosagem de creatinina pelo método JAFFÉ (aparelho HITACHI 917[®]-Roche). O LDL-colesterol foi calculado pela fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). A HbA1c foi dosada por cromatografia líquida de alta performance (aparelho PREMIER[®]-Trinity Biotech). A insulina foi determinada por eletroquimioluminescência (aparelho HITACHI[®]-Roche). A PCR us foi determinada por imunoturbidimetria (aparelho ADVIA[®]-Siemens). A leptina foi dosada pelo método de enzima imunoensaio (aparelho AIKA[®]-Diasorin; REF: CAN-L-4260; sensibilidade: 0,5 ng/mL; coeficiente de variação: 3,7 a 5,0%). O *Homeostasis model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR) foi calculado através da fórmula: $HOMA-IR = \text{glicemia de jejum (mmol} = \text{mg/dl} \div 18) \times \text{insulinemia de jejum } (\mu\text{U/ml})/22,5$ (MATTHEWS et al., 1985).

4.5.3 Estudo molecular

O DNA genômico foi extraído a partir de sangue periférico coletado dos pacientes com LGC através de técnicas padrões (SUBBARAYAN; SARKAR; ARDALAN, 2002). Os oligonucleotídeos utilizados para a amplificação dos éxons e regiões intrônicas marginais dos genes *AGPAT2* e *BSCL2* foram em parte desenhados pelos pesquisadores utilizando-se o programa *Primer3* e em parte cedidos por Agarwal A., conforme especificado no apêndice B. A amplificação foi realizada em aparelho GeneAmp PCR System 2400 (Perkin-Elmer, Cetus). Os produtos amplificados foram purificados com a utilização do Kit QIAquick PCR Purification (QIAGEN) seguido de uma reação de sequenciamento com a utilização do kit ABI Prism™ BigDye® Terminator (Applied Biosystems, Foster City, Califórnia, USA). Os produtos desta reação foram submetidos à eletroforese em sequenciador automático *ABI Prism 3100 Genetic Analyzer automatic DNA sequencer Applied Biosystems, Foster City, California, USA*).

4.5.4 Exames de imagem

4.5.4.1 Ultrassonografia abdominal

Os pacientes foram submetidos à avaliação ultrassonográfica da região abdominal, realizada por um único examinador experiente, utilizando os aparelhos Siemens Acuson, Toshiba Aplio e General Electrics Logic P6, com sonda convexa e sonda linear multifrequenciais de 2,5 a 12 Mhz. Os órgãos foram avaliados em cortes longitudinais, axiais e coronais paralelos, onde foram considerados os parâmetros de tamanho, ecogenicidade, arquitetura parenquimatosa, contornos e ecotextura. Foram classificados de acordo com os critérios estabelecidos por Konus et al. (1998) para os órgãos intra-abdominais.

4.5.5 Avaliação cardiovascular

4.5.5.1 Exame ecocardiográfico

O ecocardiograma transtorácico bidimensional foi realizado em aparelho Vivid7® (*GE Vingmed, System VII, Horton, Norway*), por um único ecocardiografista. As imagens foram adquiridas em forma de cliques digitais e armazenadas em DVD. Os cortes usuais foram

realizados para permitir completo estudo pelas técnicas de modo M, bidimensional e *doppler* (pulsátil, contínuo, color e tecidual), seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (LANG et al., 2015). O exame foi realizado por um único ecocardiografista. Para o cálculo da massa ventricular esquerda (MVE), foram realizadas medidas derivadas do modo M guiado pelo modo bidimensional. As medidas das dimensões do ventrículo esquerdo foram feitas no final da diástole e no final da sístole de acordo com as recomendações citadas. As medidas avaliadas foram: diâmetro diastólico final do VE, espessura diastólica do septo interventricular e espessura diastólica da parede posterior do VE. Uma média de valores de cinco ou mais medidas para cada parâmetro por paciente foi obtida pelo examinador. Nos adultos, considerou-se a presença de HVE quando o índice de massa do VE (IMVE) foi $> 95 \text{ g/m}^2$ em mulheres e $> 115 \text{ g/m}^2$ em homens (LANG et al., 2015). Nas crianças e adolescentes, considerou-se a HVE quando o IMVE foi $> 51 \text{ g/m}^{2,7}$ (DE SIMONE et al., 1992; DEVEREUX et al., 1997). Para classificação em HVE concêntrica e excêntrica utilizou-se a medida da espessura relativa da parede posterior de VE (RPVE), calculada através da fórmula: $(2 \times \text{parede posterior de VE}) / \text{diâmetro diastólico do VE}$. Considerou-se HVE concêntrica quando $\text{RPVE} \geq 0,42 \text{ mm}$ e HVE excêntrica quando $\text{RPVE} < 0,42 \text{ mm}$.

No corte apical 4-câmaras, foi analisado o fluxo transmitral através do *doppler* tecidual. Para cada paciente foram medidas, em três ciclos cardíacos, as seguintes variáveis do fluxo transmitral: a velocidade máxima da onda E, a velocidade máxima da onda A, a relação entre as velocidades máximas das ondas E e A (relação E/A), o tempo de desaceleração da onda E (TDE) e a onda tissular do anel mitral (e'). Déficit de relaxamento de VE ou disfunção diastólica de VE foi definida pela presença de valores da relação $E/A < 0,8$, relação $E/e' > 10,0$ (média da relação E/e' do fluxo mitral da parede lateral e relação E/e' do fluxo mitral da parede septal) ou $\text{TDE} > 240 \text{ ms}$. A função sistólica foi avaliada através da mensuração da fração de ejeção (FE) calculada pela fórmula de Teichholz, sendo considerada normal se maior ou igual a 55% (LANG et al., 2005).

4.5.5.2 Doppler de carótidas

Para avaliar a presença de aterosclerose foi realizado o estudo das artérias carótidas comuns e determinada a espessura da camada média intimal da carótida comum (cEMI) e do fluxo sanguíneo nessa artéria, através do aparelho Vivid7® (GE Vingmed, System VII, Horton, Norway). A medida da cEMI foi realizada pelo bidimensional 2 cm antes do bulbo carotídeo, sendo calculada a média de cinco medidas (o aparelho não dispunha da

medida automática). O *doppler* foi utilizado para o estudo do fluxo das artérias carótidas comum interna e externa, bilateralmente. O exame foi realizado por um único ecocardiografista.

4.5.5.3 Intervalo QT corrigido

Foi realizado registro eletrocardiográfico de 12 derivações para o cálculo do intervalo QT, que foi medido do início do complexo QRS até o final da onda T na derivação D2. Para correção do intervalo QT pela FC e obtenção do intervalo QTc foi utilizada a fórmula de Bazett: QT/\sqrt{RR} . Foi considerado intervalo QTc prolongado quando maior que 0,44s em mulheres e maior que 0,42s em homens (CASTRO; FARIA-NETO; GOMES, 2007; DECOURT, 1966).

4.5.6 Testes para diagnóstico de neuropatia autonômica cardiovascular

Para avaliação da modulação autonômica cardiovascular foram utilizados os testes dos reflexos autonômicos cardiovasculares e as análises espectral (domínios de frequência) e estatística (domínios de tempo) da VFC (ROLIM et al., 2008). A descrição do passo a passo para a realização dos testes se encontra no Apêndice C.

Os sujeitos foram avaliados em jejum no turno da manhã. A glicemia capilar antes do início do exame deveria encontrar-se entre 70 e 250 mg/dL. Os indivíduos foram orientados a não aplicar insulina de ação rápida por pelo menos duas horas antes do início dos testes, a suspender o consumo de cafeína por um período mínimo de 8 horas antes da realização do teste, além de não realizar exercício físico vigoroso nas 24 horas antecedentes ao exame. Os voluntários que apresentaram febre (temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) nos últimos dois dias, grande estresse emocional no dia anterior ou hipoglicemia nas 8 horas anteriores ao exame tiveram seus testes remarcados.

O exame foi iniciado após 15 minutos de repouso do voluntário em decúbito dorsal com a cabeça elevada a 30 graus. Após esse período, foi realizado um registro eletrocardiográfico durante 300 segundos para avaliação da VFC através de um sistema computadorizado (VNS-MICRO). O eletrocardiograma (ECG) foi analisado por um algoritmo matemático e expresso em um diagrama de amplitude de oscilação (flutuações da FC por segundo) *versus* FC (hertz) (análise espectral). A amplitude total do espectro da VFC consistiu de três bandas: (1) componente de frequência muito baixas ou FMB (0,01-0,04 Hz),

(2) componente de frequência baixa ou FB (0,04 a 0,15 Hz) e (3) componente de frequência alta ou FA (0,15 a 0,5 Hz). Foi calculada a relação FB/FA, que reflete o balanço simpático-vagal, e a amplitude total do espectro. O desvio-padrão da média do intervalo RR (SDNN) e a raiz quadrada da média do intervalo RR (RMSSD), correspondentes à análise estatística da VFC, também foram determinados.

Os testes reflexos autonômicos cardiovasculares foram realizados na seguinte sequência:

- a) Teste da respiração profunda (coeficiente E/I): durante o registro eletrocardiográfico em decúbito dorsal a 30 graus, o voluntário realizou uma inspiração e expiração profundas com duração mínima de 5 segundos (cada). A duração de cada ciclo respiratório foi sinalizada para o voluntário pelo pesquisador. O coeficiente E/I foi obtido através da divisão do intervalo RR mais longo (FC mínima na expiração) pelo RR mais curto (FC máxima na inspiração). Cada ciclo respiratório foi repetido três vezes e a melhor razão foi considerada como resultado do teste.
- b) Teste de valsalva: durante o registro eletrocardiográfico em decúbito dorsal a 30 graus, o voluntário realizou um esforço respiratório em um manômetro conectado a um bocal para manter uma pressão de 20 a 40 mmHg durante 15 segundos. Por volta do 14º segundo esperase uma taquicardia máxima fisiológica. Após esse esforço, a válvula do manômetro foi liberada, mantendo-se o registro ECG por mais 30 a 45 segundos, quando se espera uma bradicardia máxima fisiológica. O coeficiente de valsalva é a relação entre o intervalo RR mais longo (FC mínima) e o mais curto (FC máxima). A ocorrência de *flushing* facial, pletora e ingurgitamento de veias cervicais indicou a correta realização do exame. A melhor de duas tentativas foi utilizada como resultado definitivo do teste.
- c) Teste ortostático (coeficiente 30/15): após repouso em decúbito dorsal a 30 graus, solicitou-se que o voluntário ficasse em ortostase e se avaliou a relação entre o intervalo RR correspondente à bradicardia máxima em torno do 30º batimento e à taquicardia máxima em torno do 15º batimento após a ortostatismo.
- d) Teste da hipotensão ortostática ou postural: após repouso em decúbito dorsal a 30 graus por aproximadamente 30 minutos, a PA foi aferida no tempo basal e após três minutos de ortostatismo. Uma queda maior ou igual a 20 mmHg na PA sistólica foi considerada alterada.

Todos os testes foram realizados por um único examinador e todos os registros eletrocardiográficos foram revisados para se atestar a presença de ritmo sinusal e excluir a presença de arritmias ou outros possíveis fatores confundidores. A reprodutibilidade intra-

individual dos coeficientes respiratório e de valsalva (testes que dependem da cooperação do voluntário) foi avaliada, observando-se uma elevada correlação para ambos os testes [coeficiente respiratório ($r= 0,775$; $p<0,001$); coeficiente de valsalva ($r= 0,806$; $p<0,001$)].

Para a interpretação dos resultados, foram utilizados valores de referência adequados para idade e sexo (ROLIM et al., 2008). Os valores de corte utilizados para os testes reflexos cardiovasculares foram: coeficiente ortostático (7 a 29 anos $> 1,17$; 30 a 49 anos $> 1,09$); coeficiente respiratório (7 a 20 anos $> 1,23$; 21 a 26 anos $> 1,20$; 26 a 30 anos $> 1,18$); coeficiente de valsalva (7 a 40 anos: $> 1,50$); redução da PAS após 3 minutos: < 20 mmHg para todas as idades; e para os domínios de frequência da VFC: componente de FMB (< 15 anos: não disponível, ♀ 25 a 34 anos > 266); componente de FB (< 15 anos: não disponível, ♀ 25 a 34 anos > 225); componente de FA (< 15 anos: não disponível, ♀ 25 a 34 anos > 125) (Anexo 3).

Para fins de avaliação do SNA, considerou-se que os coeficientes respiratório e ortostático, o componente de FA e os domínios de tempo SDNN e RMSSD avaliaram o SNA parassimpático, o teste da hipotensão postural e o componente de FMB avaliaram o SNA simpático, e o coeficiente de valsalva, o componente de FB, a amplitude total do espectro e a razão FB/FA avaliaram SNA simpático e parassimpático simultaneamente (SPALLONE et al., 2011a; SPALLONE et al., 2011b).

Considerou-se diagnóstico de NAC clínica a presença de pelo menos dois testes reflexos cardiovasculares alterados e NAC incipiente a presença de apenas um teste alterado. A presença de hipotensão postural configurou o diagnóstico de NAC avançada (SPALLONE et al., 2011a; SPALLONE et al., 2011b).

4.6 Análise Estatística

Os dados foram analisados através do Statistical Package of Social Science (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), version 15.0 for Windows. As variáveis contínuas foram descritas por meio de mediana (mínimo; máximo) e as categóricas através de frequência relativa e absoluta. Foram utilizados os teste de *Mann-Whitney* para as variáveis contínuas. Associações entre variáveis categóricas foram realizadas através do qui-quadrado e do teste exato de *Fisher*. Para as análises de correlações foi calculado o coeficiente de correlação de postos de *Spearman* (r), sendo utilizada a técnica de reamostragem *Bootstrap* para estimativa do intervalo de confiança de r . O nível de significância estatística adotado para todos os testes foi de 5% ($p<0,05$).

4.7 Aspectos Éticos

Cada paciente teve informações detalhadas sobre os procedimentos, riscos e benefícios, e somente foram incluídos no protocolo após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice D) ou do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido quando maiores que 12 anos de idade (Apêndice E). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC, sob nº 1.360.021 (Anexo 4) e assume perante o mesmo o compromisso de seguir fielmente os preceitos éticos contidos nas diretrizes e normas de pesquisa da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

4.8 Conflitos de Interesse

Não existiram conflitos de interesse envolvidos nesta pesquisa.

5 RESULTADOS

5.1 Descrição da casuística

Foram incluídos dez pacientes com diagnóstico de LGC, vinte indivíduos com DM1 e vinte controles saudáveis avaliados no período de outubro de 2013 a dezembro de 2015. A casuística de pacientes com LGC em acompanhamento no HUWC à época desse estudo consistia de 15 indivíduos, com idade variando de 1 a 30 anos. Quatro casos foram excluídos pela idade < 7 anos (2 ♂ e 2 ♀) e falta de cooperação nos testes reflexos e um caso (18 anos, ♀) não foi incluído por perda de seguimento.

5.1.1 Grupo LGC

No grupo LGC, seis (60%) eram do sexo feminino, com idade de 12 anos, variando de 7 a 30 anos, sendo um paciente (10%) pré-púbere, sete (70%) púberes e dois (20%) adultos. Todos preencheram critérios clínicos para LGC e apresentavam redução ou ausência de tecido adiposo subcutâneo na face, tronco e membros, hipertrofia muscular, hepatomegalia, *acanthosis nigricans* e flebomegalia. Fenótipo acromegalóide foi observado em nove (90%) indivíduos avaliados.

Todos os pacientes com LGC apresentavam hipertrigliceridemia e HDL-colesterol baixo. Sete (70%) pacientes com LGC apresentavam DM. A mediana de idade ao diagnóstico de DM nesse grupo foi de 10 anos, variando de 6 meses a 16 anos e a duração do diabetes foi de 8 anos, variando de 1 a 14 anos. Seis (85,7%) apresentaram HbA1c > 7,0%, com mediana de HbA1c de 7,7% (6,2; 12,1). Todos os diabéticos estavam em uso de metformina, sendo três em associação com pioglitazona. Quatro pacientes estavam em uso de insulina, sendo a dose diária de 4,8 UI/Kg (1,3; 5,6). Uma paciente não diabética, porém com grave resistência à insulina, fazia uso de metformina. Essa paciente também apresentava nefropatia (albuminúria moderada) (caso 1). Dentre os diabéticos, as complicações microvasculares foram nefropatia em cinco (71,4%) e neuropatia periférica sensitivomotora em três (42,8%). Todos apresentavam função renal normal.

Até o final desse estudo, foi realizado o estudo molecular de sete pacientes com LGC, sendo encontradas mutações no gene *AGPAT2* em dois deles (LGC tipo 1) e no gene *BSC12* em cinco pacientes (LGC tipo 2) (Apêndice F). A descrição das principais

características clínicas e moleculares desses pacientes se encontra na tabela 6. A descrição individualizada dos pacientes com LGC encontra-se no Apêndice G.

Tabela 6 – Resumo das características clínicas e moleculares dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, Fortaleza – CE, 2015 (n=10).

Caso (iniciais) Procedência	Sexo Idade (anos)	Subtipo Mutação (gene)	Tanner	Comorbidades, complicações microvasculares	Fármacos
1 (RMTS) Itarema-CE	Fem 7	LGC tipo 2 <i>BSCL2</i>	M2P2	↓HDL-c, ↑TG, ↑CT, nefropatia (albuminúria moderada), ↑PA	MTF
2 (KEBS) Itaiçaba-CE	Fem 7	LGC tipo 1 <i>AGPAT2</i>	M2P2	↓HDL-c, ↑TG	Não
3 (JAGS) Ico-CE	Masc 9	DNA não disponível	G1P1	↓HDL-c, ↑TG	Não
4 (ACLB) Fortaleza-CE	Fem 10	LGC tipo 2 <i>BSCL2</i>	M2P2	↓HDL-c, ↑TG, DM	MTF, TZD
5 (LCS) Fortaleza-CE	Masc 10	LGC tipo 2 <i>BSCL2</i>	G2P1	↓HDL-c, ↑TG, ↑CT, DM, nefropatia (albuminúria grave)	MTF, TZD, insulina
6 (DRM) Caucaia-CE	Masc 14	DNA não disponível	G4P4	↓HDL-c, ↑TG, ↑CT, DM	MTF
7 (PS) Ipueiras-CE	Fem 14	LGC tipo 2 <i>BSCL2</i>	M4P4	↓HDL-c, ↑TG, ↑CT, DM, nefropatia (albuminúria grave), neuropatia periférica, ↑PA	MTF, acarbose, insulina, ciprofibrato
8 (PCSF) Fortaleza-CE	Masc 14	LGC tipo 2 <i>BSCL2</i>	G5P5	↓HDL-c, ↑TG, DM, nefropatia (albuminúria moderada)	MTF
9 (BMS) Fortaleza-CE	Fem 25	LGC tipo 1 <i>AGPAT2</i>	M5P5	↓HDL-c, ↑TG, ↑CT, DM, HAS, nefropatia (albuminúria grave), neuropatia periférica, retinopatia	MTF, TZD, insulina, ciprofibrato
10 (RMAS) Fortaleza-CE	Fem 30	DNA não disponível	M5P5	↓HDL-c, ↑TG, DM, HAS, nefropatia (albuminúria grave)	MTF, insulina, losartana

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; HDL: *high density lipoprotein*; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; PA: pressão arterial; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; MTF: metformina; TZD: glitazona (pioglitazona).

5.1.2 Grupo DM1

Entre os pacientes com DM1, onze (55%) eram do sexo feminino, com idade de 13 anos, variando de 7 a 32 anos, sendo dois (10%) pré-púberes, catorze (70%) púberes e quatro (20%) adultos. A idade ao diagnóstico do diabetes foi 8 anos, variando de 1 a 24 anos e a duração do diabetes foi 8 anos, variando de 1 a 12 anos. Dezesesseis (80%) apresentaram

HbA1c > 7,0% com mediana de HbA1c de 7,7% (5,2; 11,8). Todos estavam em uso de insulina, sendo a dose diária de 1,1 UI/Kg (0,4; 2,5). Nenhum paciente utilizava quaisquer outros fármacos além de insulina. Três indivíduos com DM1 (15%) apresentavam neuropatia sensitivomotora e nenhum deles nefropatia diabética. Todos apresentavam função renal normal.

5.1.3 Grupo controle saudável

Doze (60%) eram do sexo feminino, com idade de 12 anos, variando de 7 a 31 anos, sendo quatro (20%) pré-púberes, doze (60%) púberes e quatro (20%) adultos. Todos os indivíduos eram saudáveis e não faziam uso de quaisquer fármacos de uso contínuo. Não se observaram diferenças de idade, sexo, IMC e estadiamento puberal entre os três grupos. A tabela 7 demonstra os dados sociodemográficos e a caracterização clínica dos grupos. Nenhum paciente dessa casuística era tabagista (ativo ou passivo) ou etilista.

Tabela 7 – Dados sociodemográficos e caracterização clínica dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, diabetes mellitus tipo 1 e grupo saudável, Fortaleza – CE, 2015 (n=50).

Variáveis	LGC (n=10)	DM1 (n=20)	Saudáveis (n=20)	p1	p2	p3
Sexo feminino, % (n)	60 (6)	55 (11)	60 (12)	1,000	1,000	1,000
Idade (anos)	12 (7; 30)	13 (7; 32)	12 (7; 31)	0,338	0,642	0,287
pIMC (%) crianças e adolescentes	62 (41; 94) n=8	69 (7; 93) n=16	52 (10; 82) n=16	0,602	0,100	0,175
IMC (Kg/m ²) adultos	22,3 (22,0; 22,7) n=2	22,8 (21,2; 23,7) n=4	23,7 (22,5; 24,8) n=4	0,643	0,165	0,248
FC basal (bpm)	90 (72; 109)	77 (59; 99)	71 (53; 94)	0,013	0,006	0,440
PA sistólica (mmHg)	123 (90; 175)	102 (87; 126)	104 (80; 113)	0,004	0,001	0,694
PA diastólica (mmHg)	78 (50; 109)	66 (50; 86)	66 (60; 80)	0,004	0,006	0,479
Diabetes Mellitus, % (n)	70 (7)	100 (20)	0	0,030	0,000	0,000
Duração do DM (anos)	8 (1; 14)	5 (1; 12)	NA	0,231	NA	NA
Nefropatia, % (n)	60 (6)	0	0	0,000	0,000	1,000
Neuropatia diabética sensitivomotora, % (n)	30 (3)	15 (3)	0	0,372	0,030	0,231

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; DM1: diabetes mellitus tipo 1; pIMC: percentil do índice de massa corpórea; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; HDL-c: *high density lipoprotein*; DM: diabetes mellitus; NA: não se aplica. Testes: exato de Fischer para variáveis categóricas e Mann-Whitney para variáveis contínuas; p1: comparação entre grupos LGC e DM1; p2: comparação entre grupos LGC e controle; p3: comparação entre DM1 e controle. Significância estatística $p < 0,05$.

5.2 Avaliação bioquímico-hormonal dos grupos LGC e saudáveis

Os pacientes com LGC apresentaram maiores valores de HbA1c, glicemia de jejum, insulina basal, HOMA-IR, triglicerídeos, PCRus e RAC; e menores valores de HDL-colesterol e leptina que o grupo saudável (tabela 8).

Tabela 8 – Avaliação bioquímico-hormonal dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita e do grupo saudável, Fortaleza – CE, 2015 (n=30).

Variáveis	LGC (n=10)	Saudáveis (n=20)	P
Hemoglobina glicada (%)	7,2 (4,4; 12,1)	5,2 (4,2; 5,8)	0,006
Glicemia de jejum (mg/dL)	96 (70; 308)	81 (84; 93)	0,045
Insulina basal (mUI/mL)	22,8 (6,7; 102,0)	9,8 (2,8; 13,4)	0,000
HOMA-IR	6,8 (1,2; 15,1)	2,2 (0,5; 2,8)	0,000
Colesterol total (mg/dL)	137 (97; 772)	156 (82; 198)	0,644
HDL-colesterol (mg/dL)	31 (22; 50)	54 (45; 85)	0,000
LDL-colesterol (mg/dL)	81 (48; 156)	86 (41; 143)	0,611
Triglicerídeos (mg/dL)	116 (85; 7123)	75 (43; 153)	0,001
Proteína C reativa (mg/dL)	0,14 (0,10; 1,99)	0,10 (0,10; 1,00)	0,022
Leptina (ng/mL)	1,1 (0,8; 1,7)	4,9 (1,3; 33,0)	0,000
RAC (mg/g)	85,3 (3,1; 5535,0)	5,9 (2,5; 24,9)	0,004

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; PCRus: proteína C reativa ultrasensível; RAC: relação albumina creatinina urina isolada. Teste: Mann-Whitney. Significância $p < 0,05$.

5.3 Estudo da função autonômica cardiovascular nos grupos LGC, DM1 e saudáveis

A tabela 9 mostra a prevalência de NAC e de alterações nos testes reflexos cardiovasculares nos grupos LGC, DM1 e saudáveis. Observou-se maior prevalência de NAC clínica entre os pacientes com LGC em comparação ao grupo DM1 e saudáveis.

Tabela 9 – Prevalência de neuropatia autonômica cardiovascular e de alterações nos testes de avaliação da função autonômica cardiovascular nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, diabetes mellitus tipo 1 e grupo saudável, Fortaleza – CE (n=50).

Variáveis	LGC (n=10)	DM1 (n=20)	Saudáveis (n=20)	p1	p2	p3
NAC clínica (%)	40 (4)	5 (1)	0	0,031	0,008	1,000
NAC incipiente (%)	10 (1)	25 (5)	0	0,633	0,333	0,047
NAC (%)	50 (5)	30 (6)	0	0,284	0,002	0,020
Coefficiente 30/15 alterado (%)	40 (4)	20 (4)	0	0,384	0,008	0,106
Coefficiente de valsalva alterado (%)	50 (5)	20 (4)	0	0,115	0,002	0,106
Coefficiente E/I alterado (%)	30 (3)	5 (1)	0	0,095	0,030	1,000
Hipotensão postural (%)	10 (1)	0	0	0,333	0,333	1,000

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; DM1: diabetes mellitus tipo 1; NAC: neuropatia autonômica cardiovascular; TRC: testes reflexos cardiovasculares; 30/15: coeficiente ortostático; E/I: coeficiente respiratório. Teste: exato de Fischer; p1: comparação entre grupos LGC e DM1; p2: comparação entre grupos LGC e saudáveis; p3: comparação entre DM1 e saudáveis. Significância estatística $p < 0,05$.

A tabela 10 resume os resultados dos testes de avaliação da função autonômica cardiovascular dos casos de LGC.

Tabela 10 – Descrição dos resultados dos testes de avaliação da função autonômica cardiovascular dos pacientes com LGC, Fortaleza – CE, 2015 (n=10).

Caso (iniciais) Mutação	30/15	E/I	Valsal- va	Queda PAS	FMB (Hz)	FB (Hz)	FA (Hz)	Testes alterados	NAC
1 (RMST) LGC tipo 2 ♀ 7 anos	1,09	1,13	1,15	< 10	299	245	142	30/15 E/I Valsalva	Clínica
2 (KEBS) LGC tipo 1 ♀ 7 anos	1,57	1,57	1,64	< 10	4250	4294	1147	∅	Ausente
3 (JAGS) LGC tipo 2 ♂ 9 anos	1,19	1,39	1,63	< 10	933	742	663	∅	Ausente
4 (ACBL) LGC tipo 2 ♀ 10 anos	1,13	1,36	1,45	< 10	88	158	652	30/15; Valsalva	Clínica
5 (LCS) LGC tipo 2 ♂ 10 anos	1,25	1,27	2,34	< 10	327	229	1840	∅	Ausente
6 (DRM) LGC tipo 2 ♂ 14 anos	1,19	1,34	1,74	< 10	1437	694	1243	∅	Ausente
7 (PS) LGC tipo 2 ♀ 14 anos	0,98	1,21	1,25	10 a 20	394	388	329	30/15; E/I; Valsalva	Clínica
8 (PCSFJ) LGC tipo 2 ♂ 14 anos	1,59	1,46	1,82	< 10	694	756	603	∅	Ausente
9 (BMS) LGC tipo 1 ♀ 25 anos	0,99	1,09	1,41	≥ 20	306	139	55	30/5; E/I; Valsalva; Hipotensão postural	Clínica/ Avançada
10 (RMSA) LGC tipo 1 ♀ 30 anos	1,21	1,33	1,29	10 a 20	203	271	147	Valsalva	Incipiente

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda – 30/15: coeficiente ortostático; E/I: coeficiente respiratório; PAS: pressão arterial sistólica; FMB: frequência muito baixa; FB: frequência baixa; FA: frequência alta; NAC: neuropatia autonômica cardiovascular. Valores de referência: Testes reflexos cardiovasculares (TRC): coeficiente ortostático (7 a 29 anos > 1,17 ; 30 a 49 anos > 1,09); Domínios de frequência da VFC: coeficiente respiratório (7 a 20 anos > 1,23; 21 a 26 anos > 1,20; 26 a 30 anos > 1,18); coeficiente de valsalva (7 a 40 anos:); redu o da PAS após 3 minutos: < 20 mmHg para todas as idades; FMB (< 15 anos: n o disponível, ♀ 25 a 34 anos > 266); FB (< 15 anos: n o disponível, ♀ 25 a 34 anos > 225); FA (< 15 anos: n o disponível, ♀ 25 a 34 anos > 125) (ROLIM et al., 2008). NAC incipiente: 1 TRC alterado; NAC clínica ≥ 2 TRCs alterados; NAC avançada: presença de hipotensão postural (SPALLONE et al., 2011a).

Ao se categorizar os pacientes com LGC de acordo com presença de NAC clínica, observaram-se maiores valores de PCRus entre os pacientes com NAC clínica [1,34 (0,21;

1,99)] vs pacientes sem NAC clínica [0,10 (0,10; 0,19) mg/dL; p=0,006]. Os resultados de todos os parâmetros avaliados de acordo com a presença de NAC clínica se encontram no Apêndice H.

5.3.1 Estudo do SNA parassimpático nos grupos LGC, DM1 e saudáveis

Observou-se redução do coeficiente respiratório e do componente de FA no grupo LGC em comparação aos grupos DM1 e saudáveis; e redução do coeficiente ortostático no grupo LGC em comparação ao grupo saudável (tabela 11).

Tabela 11 – Parâmetros de avaliação do sistema nervoso autonômico parassimpático cardiovascular em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, diabetes mellitus tipo 1 e saudáveis, Fortaleza – CE (n=50).

Variáveis	LGC (n=10)	DM1 (n=20)	Saudáveis (n=20)	p1	p2	p3
Coeficiente 30/15	1,19 (0,98; 1,59)	1,34 (1,04; 1,68)	1,55 (2,26; 2,02)	0,064	0,001	0,001
Coeficiente E/I	1,33 (1,09; 1,57)	1,52 (1,14; 2,01)	1,60 (1,23; 2,23)	0,004	0,001	0,323
Componente de frequência alta (Hz)	627 (55; 1840)	1447 (182; 8374)	2993 (270; 9969)	0,019	0,001	0,064
SDNN	64 (22; 169)	60 (25; 124)	82 (36; 163)	0,965	0,113	0,039
RMSSD	57 (12; 237)	52 (17; 170)	85 (18; 180)	0,877	0,252	0,069

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; DM1: diabetes mellitus tipo 1; SDNN: desvio-padrão da média do intervalo RR; RMSSD: raiz quadrada da média do intervalo RR; Coeficiente 30/15: coeficiente ortostático; Coeficiente E/I: coeficiente respiratório. Teste: Mann-Whitney; p1: comparação entre grupos LGC e DM1; p2: comparação entre grupos LGC e saudáveis; p3: comparação entre DM1 e saudáveis. Significância estatística $p < 0,05$.

5.3.2 Estudo do SNA simpático nos grupos LGC, DM1 e saudáveis

Observou-se redução do componente de FMB no grupo LGC em comparação ao grupo DM1 e saudáveis (tabela 12).

Tabela 12 – Parâmetros de avaliação do sistema nervoso autonômico simpático cardiovascular

em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, diabetes mellitus tipo 1 e saudáveis, Fortaleza – CE (n=50).

Variáveis	LGC (n=10)	DM1 (n=20)	Saudáveis (n=20)	p1	p2	p3
Redução da PAS > 10 mmHg (%)	30 (3)	10 (2)	5 (1)	0,300	0,095	1,000
Redução da PAS ≥ 20 mmHg (%)	10 (1)	0	0	0,333	0,333	1,000
Componente de frequência muito baixa (Hz)	383 (88; 4250)	1077 (392; 5857)	1988 (688; 18341)	0,017	0,002	0,026

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; DM1: diabetes mellitus tipo 1; PAS: pressão arterial sistólica. Teste: Mann-Whitney; p1: comparação entre grupos LGC e DM1; p2: comparação entre grupos LGC e saudáveis; p3: comparação entre DM1 e saudáveis. Significância estatística $p < 0,05$.

5.3.3 Parâmetros de avaliação do SNA simpático e parassimpático nos grupos LGC, DM1 e saudáveis

Observou-se redução do componente de FB e da amplitude total do espectro no grupo LGC em comparação aos grupos DM1 e saudáveis; e redução do coeficiente de valsalva no grupo LGC em comparação aos saudáveis. Não se observou diferença da razão FB/FA entre os grupos (tabela 13).

Tabela 13 – Parâmetros de avaliação do sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático cardiovascular em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, diabetes mellitus tipo 1 e saudáveis, Fortaleza – CE (n=50).

Variáveis	LGC (n=10)	DM1 (n=20)	Saudáveis (n=20)	p1	p2	p3
Coefficiente de valsava	1,54 (1,15; 2,34)	1,70 (1,24; 2,52)	1,74 (1,50; 2,42)	0,166	0,039	0,297
Componente de frequência baixa (Hz)	329 (139; 2525)	972 (181; 3109)	1916 (343; 5580)	0,033	0,001	0,017
Amplitude total do espectro (Hz)	1582 (501; 9691)	4482 (755; 12854)	7125 (1853; 24788)	0,019	0,000	0,013
Razão FB/FA	1,21 (0,12; 3,70)	0,67 (0,19; 1,99)	0,58 (0,26; 1,70)	0,235	0,454	0,892

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; DM1: diabetes mellitus tipo 1; FB/FA: componente frequência baixa/frequência alta. Teste: Mann-Whitney; p1: comparação entre grupos LGC e DM1; p2: comparação entre grupos LGC e saudáveis; p3: comparação entre DM1 e saudáveis Significância estatística $p < 0,05$.

5.4 Avaliação dos sintomas de disautonomia nos grupos LGC, DM1 e saudáveis

Com relação à avaliação dos sintomas de disfunção autonômica, observou-se que os pacientes com LGC apresentaram maior frequência de sintomas de hipotensão postural (30%) em relação ao grupo saudável (nenhum caso). Não se observou diferença em relação aos demais sintomas (tabela 14).

Tabela 14 – Sintomas de disautonomia nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, diabetes mellitus tipo 1 e grupo saudável, Fortaleza – CE (n=50).

Variáveis	LGC (n=10)	DM1 (n=20)	Saudáveis (n=20)	p1	p2	p3
Trato genitourinário (polaciúria, urgência miccional, retenção ou incontinência urinária, disfunção sexual)	40 (4)	20 (4)	10 (2)	0,384	0,141	0,661
Trato gastrointestinal baixo (constipação, diarreia ou incontinência fecal)	0	20 (4)	5 (1)	0,272	1,000	0,342
Trato gastrointestinal alto (náuseas, vômitos, plenitude pós-prandial)	0	0	25 (5)	0,140	-	0,047
Sudorese gustatória	20 (2)	20 (4)	0	1,000	0,103	0,106
Hipotensão postural (tontura, desmaio ao se levantar)	30 (3)	20 (4)	0	0,657	0,030	0,106
Total	60 (6)	40 (8)	15 (3)	0,442	0,030	0,155

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; DM1: diabetes mellitus tipo 1. Teste: exato de Fischer; p1: comparação entre grupos LGC e DM1; p2: comparação entre grupos LGC e saudáveis; p3: comparação entre DM1 e saudáveis. Significância estatística $p < 0,05$.

5.5 Avaliação dos parâmetros para avaliação da função autonômica cardiovascular em pacientes com DM lipoatrófico

Foi realizada comparação dos parâmetros clínicos e metabólicos e dos testes autonômicos cardiovasculares entre o subgrupo de pacientes lipodistróficos com diagnóstico de DM (n=7) e um subgrupo de pacientes com DM1 (n=14) após novo pareamento para idade, sexo, controle glicêmico e duração do diabetes. Observaram-se maiores valores de FC e PAS e menores valores do coeficiente respiratório, dos componentes de FMB e FB e da amplitude total do espectro entre os pacientes com DM lipoatrófico em comparação aos pacientes com DM1 (tabela 15).

Tabela 15 – Avaliação dos parâmetros clínicos e metabólicos e dos testes autonômicos cardiovasculares nos pacientes lipodistróficos com DM e no grupo DM1, Fortaleza – CE (n=21).

Variáveis	DM lipotrófico (n=7)	DM1 (n=14)	p
Sexo feminino, % (n)	57,1 (4)	50 (7)	1,000
Idade (anos)	14 (10; 30)	14 (11; 32)	0,706
Duração do DM (anos)	8 (1; 14)	5 (2; 12)	0,260
Hemoglobina glicada (%)	7,7 (6,2; 12,1)	7,8 (5,5; 11,8)	0,940
pIMC (%) crianças e adolescentes	58 (41; 86) n=5	72 (8; 93) n=10	0,854
IMC (Kg/m ²) adultos	22,3 (22,0; 22,7) n=2	22,8 (21,2; 23,7) n=4	0,643
FC basal (bpm)	86 (81; 109)	79 (59; 99)	0,004
PA sistólica (mmHg)	130 (110; 175)	104 (96; 126)	0,002
PA diastólica (mmHg)	80 (50; 109)	70 (50; 86)	0,117
NAC, % (n)	57,1 (4)	42,8 (6)	0,659
NAC clínica % (n)	42,9 (3)	7,1 (1)	0,088
Coefficiente 30/15	1,19 (0,98; 1,59)	1,33 (1,04; 1,58)	0,135
Coefficiente de valsalva	1,45 (1,25; 2,34)	1,64 (1,24; 2,06)	0,737
Coefficiente E/I	1,33 (1,09; 1,46)	1,52 (1,14; 2,01)	0,001
Frequência muito baixa (Hz)	372 (88; 1437)	1033 (392; 5857)	0,009
Frequência baixa (Hz)	271 (139; 756)	972 (181; 3109)	0,015
Frequência alta (Hz)	603 (55; 1840)	1193 (182; 8374)	0,073
Total do espectro (Hz)	1111 (501; 3374)	3763 (755; 12854)	0,025
Razão FB/FA	1,18 (0,12; 2,50)	0,67 (0,30; 1,89)	0,455
SDNN	61 (22; 169)	57 (25; 124)	0,794
RMSSD	81 (16; 237)	49 (17; 170)	0,390

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda – DM: diabetes *mellitus*; IMC: índice de massa corpórea; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; NAC: neuropatia autonômica cardiovascular; Coeficiente 30/15: coeficiente ortostático; Coeficiente E/I: coeficiente respiratório; FB/FA: componente frequência baixa/frequência alta; SDNN: desvio-padrão da média do intervalo RR; RMSSD: raiz quadrada da média do intervalo RR. Testes: exato de Fisher para variáveis categóricas e Mann-Whitney para as variáveis contínuas. Significância estatística $p < 0,05$.

5.6 Estudo das dimensões do ventrículo esquerdo e das suas relações com os parâmetros clínicos e metabólicos e com a função autonômica cardiovascular nos grupos LGC e saudáveis

Ao exame ecocardiográfico, quatro (40%) indivíduos com LGC apresentaram HVE, sendo um caso de HVE concêntrica moderada e os demais de HVE concêntrica leve. Todos apresentaram FE normal. Disfunção diastólica foi observada em uma paciente (caso 9).

A tabela 16 mostra a prevalência de HVE e os valores das medidas das dimensões do ventrículo esquerdo e do IMVE nos grupos LGC e saudável.

Tabela 16 – Prevalência de hipertrofia ventricular esquerda e determinação das dimensões do ventrículo esquerdo em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita e grupo saudável, Fortaleza – CE (n=30).

Variáveis	LGC (n=10)	Saudáveis (n=20)	p
Hipertrofia ventricular esquerda (%)	40 (4)	0	0,008
Índice de massa de VE crianças e adolescentes (g/m^{2,7})	41,4 (29,2; 89,0) n=8	28,5 (17,1; 37,2) n=16	0,001
Índice de massa de VE adultos (g/m²)	121,9 (89,0; 154,6) n=2	50,4 (41,0; 58,5) n=4	0,064
Índice de massa de VE total (g/m^{2,7} ou g/m²)	54,5 (29,2; 154,6)	29,6 (17,1; 58,5)	0,002
Diâmetro diastólico final do VE (mm)	4 (34; 52)	43 (33; 52)	0,791
Diâmetro sistólico final do VE (mm)	26 (20; 35)	26 (19; 36)	0,507
Espessura diastólica do septo interventricular (mm)	8 (7; 12)	6 (3; 9)	0,000
Espessura diastólica da parede posterior do VE (mm)	10 (6; 13)	6 (4; 9)	0,000
Espessura relativa da parede posterior do VE (mm)	0,47 (0,27; 0,67)	0,28 (0,20; 0,47)	0,001
Fração de ejeção (%)	70 (59; 76)	72 (58; 82)	0,279

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; VE: ventrículo esquerdo. Testes: exato de Fisher para variáveis categóricas e Mann-Whitney para as variáveis contínuas. Significância estatística $p < 0,05$.

A tabela 17 mostra a avaliação da função autonômica cardiovascular nos pacientes com LGC divididos de acordo com a presença de HVE. Os pacientes com HVE apresentaram menores valores do componente de FA da análise espectral da VFC (controle parassimpático).

Tabela 17 – Avaliação da função autonômica cardiovascular nos pacientes com LGC subdivididos em grupos com e sem hipertrofia ventricular esquerda, Fortaleza – CE (n=10).

Variáveis	HVE (n=4)	HVE ausente (n=6)	P
Idade (anos)	14 (7; 25)	10 (7; 30)	0,665
Sexo feminino (%)	75 (3)	50 (3)	0,571
IMC (kg/m ²)	21,7 (18,7; 22,9)	17,9 (16,2; 22,0)	0,086
PA sistólica (mmHg)	129 (110; 175)	118 (90; 145)	0,394
PA diastólica (mmHg)	84 (50; 109)	76 (65; 90)	0,392
FC basal (bpm)	83 (72; 96)	95 (76; 109)	0,136
Hemoglobina glicada (%)	7,8 (6,0; 12,1)	6,7 (4,4; 9,6)	0,286
Mutação em AGPAT2	25 (1)	16,7 (1)	1,000
Mutação em BSCL2	75 (3)	33,3 (2)	0,524
Coefficiente 30/15	1,04 (0,98; 1,59)	1,20 (1,13; 1,57)	0,199
Coefficiente de valsalva	1,33 (1,15; 1,82)	1,64 (1,29; 2,34)	0,201
Coefficiente E/I	1,17 (1,09; 1,46)	1,35 (1,27; 1,57)	0,135
Frequência muito baixa (Hz)	350 (299; 694)	652 (88; 4250)	0,670
Frequência baixa (Hz)	316 (139; 756)	482 (158; 4294)	0,670
Frequência alta (Hz)	235 (55; 603)	905 (147; 1840)	0,033
Total do espectro (Hz)	898 (501; 2054)	2389 (621; 9691)	0,136
Razão FB/FA	1,45 (1,18; 1,69)	0,42 (0,12; 3,7)	0,285
SDNN	65 (22; 169)	64 (22; 78)	0,748
RMSSD	78 (12; 237)	55 (16; 98)	0,522

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda – HVE: hipertrofia ventricular esquerda; IMC: índice de massa corpórea; PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca; Coeficiente 30/15: coeficiente ortostático; Coeficiente E/I: coeficiente respiratório; FB/FA: componente frequência baixa/frequência alta; SDNN: desvio-padrão da média do intervalo RR; RMSSD: raiz quadrada da média do intervalo RR. Testes: exato de Fisher para variáveis categóricas e Mann-Whitney para as variáveis contínuas. Significância estatística $p < 0,05$.

5.7 Estudo do intervalo QTc nos grupos LGC, DM1 e saudáveis

Os pacientes com LGC apresentaram maior duração do intervalo QTc [0,43s (0,41;0,49)] em comparação aos pacientes com DM1 [0,41s (0,38-0,46); $p=0,042$] e aos indivíduos do grupo saudável [0,41s (0,38-0,44); $p=0,007$]. Cinco pacientes (50%) apresentaram prolongamento do intervalo QTc no grupo LGC vs 25% (5) no grupo DM1 ($p=0,231$) vs 5% (1) no grupo saudável ($p=0,009$). O intervalo QTc não se correlacionou com os parâmetros de avaliação da VFC ($p>0,05$).

5.8 Avaliação da espessura média intimal carotídea nos grupos LGC e saudáveis

O estudo ultrassonográfico com *doppler* das artérias carótidas mostrou que os pacientes com LGC apresentam maior cEMI que os indivíduos do grupo saudáveis, conforme demonstrado na tabela 18. Não se evidenciaram placas ou obstruções carotídeas em nenhum participante dessa casuística.

Tabela 18 – Medidas da espessura média intimal carotídea em pacientes com lipoidstrosfia generalizada congênita e grupo saudável, Fortaleza – CE (n=30).

Variáveis	LGC (n=10)	Saudáveis (n=20)	p
cEMI média (mm)	0,59 (0,48; 0,85)	0,52 (0,33; 0,66)	0,001
cEMI direita (mm)	0,60 (0,50; 0,85)	0,50 (0,33; 0,60)	0,007
cEMI esquerda (mm)	0,61 (0,48; 0,65)	0,51 (0,40; 0,66)	0,010

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; cEMI: espessura média intimal carotídea. Teste: Mann-Whitney. Significância estatística $p < 0,05$.

5.9 Análises de correlação

5.9.1 Correlações entre os testes autonômicos cardiovasculares e os parâmetros metabólicos nos pacientes com LGC e saudáveis

Os testes autonômicos apresentaram associação com diversos parâmetros metabólicos (tabela 19). Observou-se correlação positiva entre a leptina e o coeficiente ortostático ($r = 0,396$; $p = 0,036$), mesmo após ajuste para resistência à insulina e triglicerídeos (tabela 19).

Tabela 19 – Correlações entre os testes autonômicos cardiovasculares e os parâmetros metabólicos nos pacientes com LGC e saudáveis, Fortaleza – CE (n=30).

	n=30	Coef. 30/15	Coef. valsalva	Coef. E/I	FMB	FB	FA	Total espectro
Idade	r	0,155	-0,245	-0,190	-0,029	-0,128	-0,275	-0,181
	p	0,412	0,191	0,313	0,876	0,499	0,142	0,337
IMC	r	0,034	-0,182	-0,447	-0,201	-0,315	-0,436	-0,405
	p	0,860	0,335	0,013	0,287	0,090	0,016	0,026
Glicemia jejum	r	-0,204	-0,184	-0,253	-0,488	-0,313	-0,259	-0,311
	p	0,280	0,330	0,178	0,006	0,093	0,167	0,095
A1c	r	-0,400	-0,190	-0,310	-0,460	-0,525	-0,326	-0,434
	p	0,029	0,315	0,096	0,010	0,003	0,079	0,017
Insulina basal	r	-0,432	-0,358	-0,610	-0,501	-0,590	-0,645	-0,583
	p	0,017	0,052	0,000	0,005	0,001	0,000	0,001
HOMA-IR	r	-0,439	-0,362	-0,591	-0,543	-0,561	-0,598	-0,555
	p	0,015	0,049	0,001	0,002	0,001	0,000	0,001
Leptina	r	0,537	0,312	0,291	0,338	0,339	0,379	0,364
	p	0,002	0,094	0,119	0,067	0,067	0,039	0,048
RAC	r	-0,514	-0,200	-0,356	-0,627	-0,374	-0,276	-0,477
	p	0,004	0,289	0,053	0,000	0,042	0,140	0,008
Colesterol total	r	-0,259	-0,021	-0,262	-0,103	-0,193	-0,145	-0,156
	p	0,167	0,913	0,161	0,589	0,306	0,444	0,411
HDL-c	r	0,366	0,248	0,301	0,313	0,198	0,199	0,221
	p	0,046	0,186	0,106	0,092	0,294	0,292	0,240
LDL-c	r	-0,259	0,058	-0,214	-0,027	-0,079	-0,123	-0,077
	p	0,184	0,769	0,275	0,892	0,688	0,532	0,698
Triglicerídeos	r	-0,632	-0,261	-0,674	-0,470	-0,548	-0,420	-0,539
	p	0,000	0,163	0,000	0,009	0,002	0,021	0,002

Fonte: Elaborada pela autora.

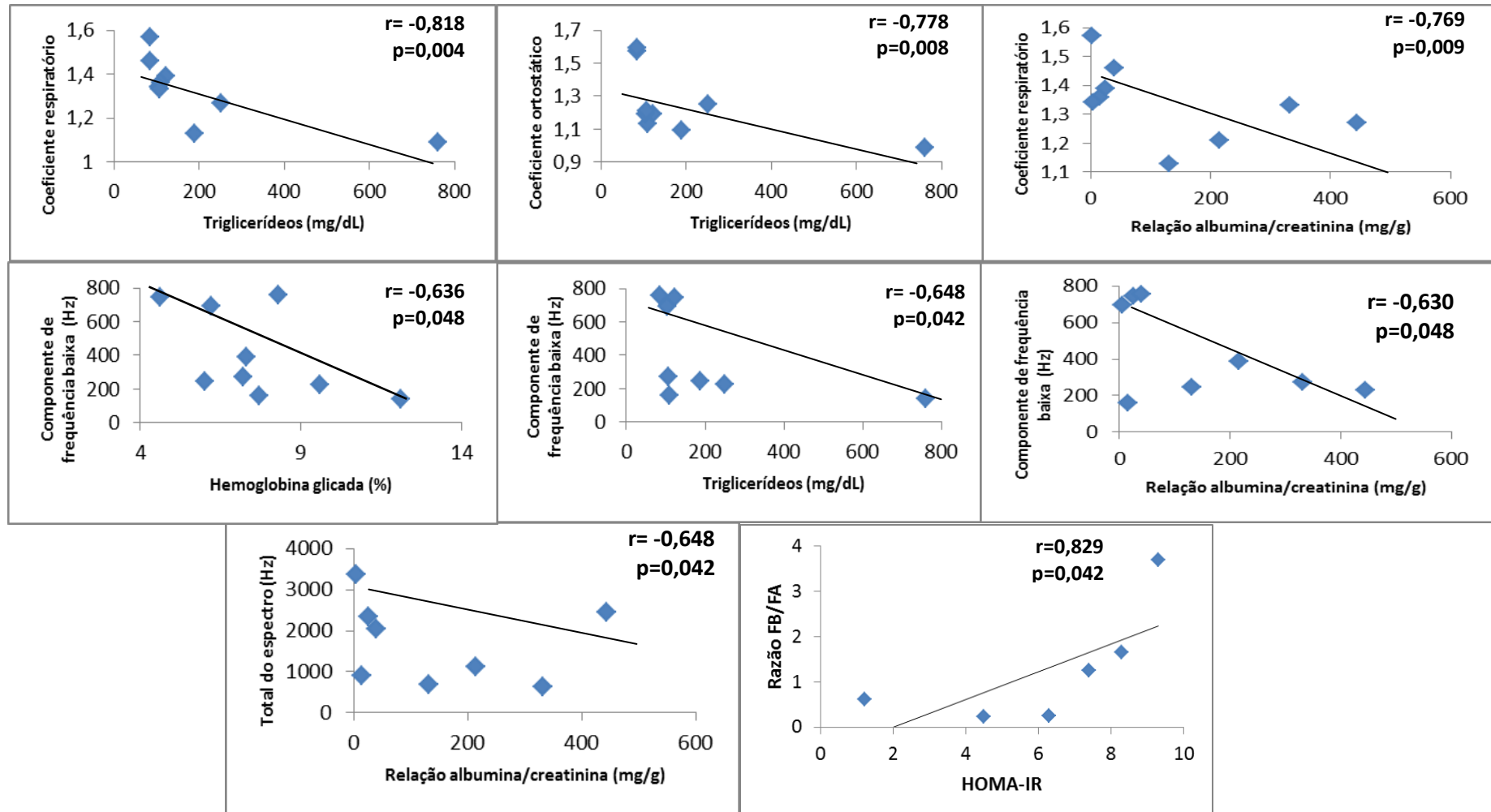
Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; IMC: índice de massa corpórea; A1c: hemoglobina glicada; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; RAC: relação albumina creatinina urina isolada; 30/15: coeficiente ortostático; E/I: coeficiente respiratório; FMB: frequência muito baixa; FB: frequência baixa; FA: frequência alta. Teste: correlação de postos de Spearman. Significância $p < 0,05$.

5.9.2 Correlações entre os testes autonômicos cardiovasculares e os parâmetros metabólicos nos pacientes com LGC

No grupo LGC, observou-se correlação entre os testes autonômicos e diversos parâmetros metabólicos (figura 6). O coeficiente ortostático apresentou correlação inversa com triglicerídeos ($r = -0,778$; $p = 0,008$); o coeficiente respiratório apresentou correlação inversa com RAC ($r = -0,769$; $p = 0,009$) e triglicerídeos ($r = -0,818$, $p = 0,004$). O componente

de FB correlacionou-se inversamente com HbA1c ($r = -0,636$; $p = 0,048$), RAC ($r = -0,630$; $p = 0,048$) e triglicerídeos ($r = -0,648$; $p = 0,042$); a amplitude total do espectro correlacionou-se inversamente com RAC ($r = -0,648$; $p = 0,042$); a razão FB/FA mostrou correlação positiva com HOMA-IR ($r = 0,673$; $p = 0,033$) Os domínios de tempo SDNN e RMSSD não apresentaram correlação com os parâmetros metabólicos. Neste grupo, não se observou associação dos testes autonômicos cardiovasculares com idade, IMC e leptina ($p > 0,05$).

Figura 6 – Correlações entre os testes autonômicos cardiovasculares e os parâmetros metabólicos e a relação albumina/creatinina nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, Fortaleza-CE (n=10).



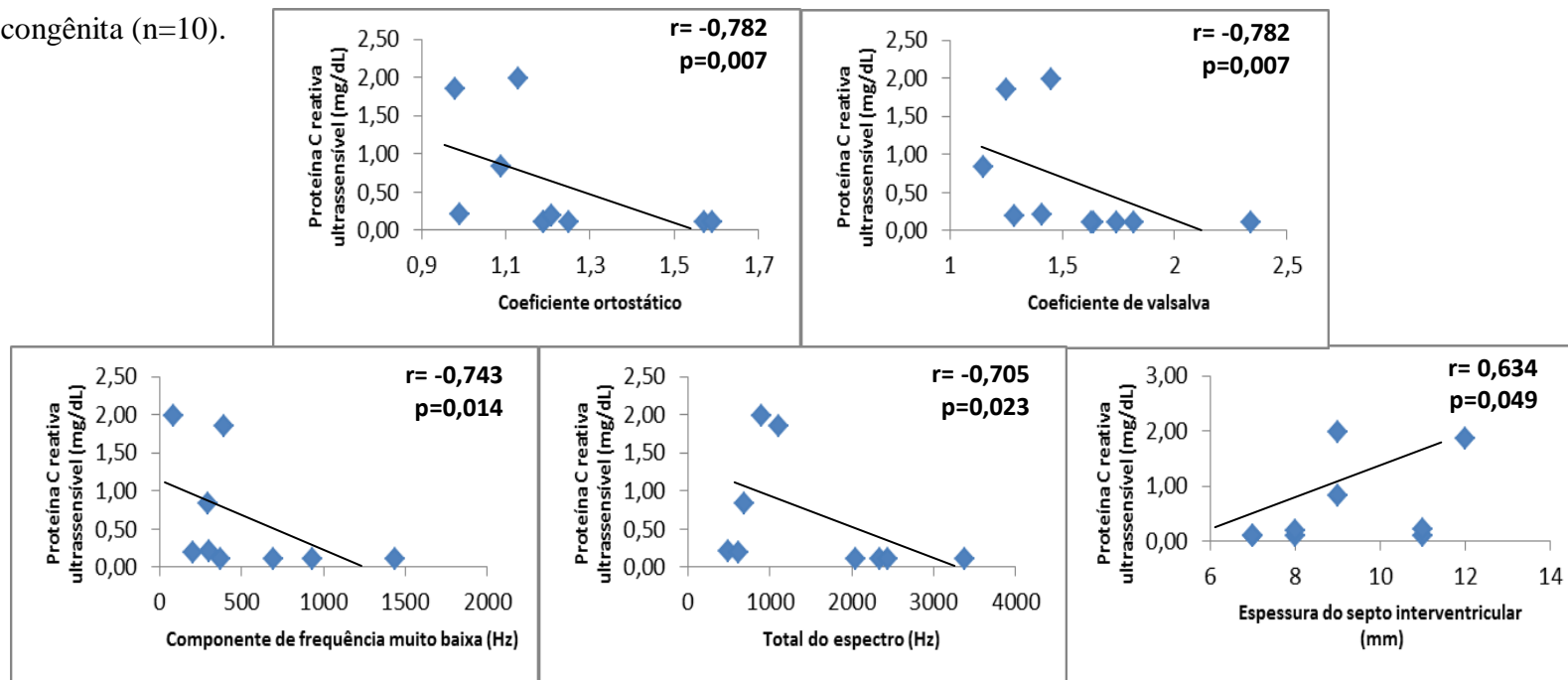
Elaborada pela autora

Legenda: LGC: lipodistrofia generalizada congênita; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; FB/FA: componente frequência baixa/frequência alta.

5.9.3 Correlações entre os testes autonômicos e parâmetros cardiovasculares e a proteína C reativa nos pacientes com LGC

Observou-se correlação inversa entre PCRus e coeficiente ortostático ($r = -0,782$; $p = 0,007$), coeficiente de valsalva ($r = -0,782$; $p = 0,007$), componente de FMB ($r = -0,743$; $p = 0,014$) e amplitude total do espectro ($r = -0,705$; $p = 0,023$) e correlação positiva entre os níveis de PCRus e a espessura do septo interventricular ($r = 0,634$; $p = 0,049$) (figura 7). Não se observou associação entre PCRus, idade, IMC e demais parâmetros ($p > 0,05$).

Figura 6 – Correlações entre os parâmetros autonômicos e cardiovasculares e a proteína C reativa nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita ($n = 10$).



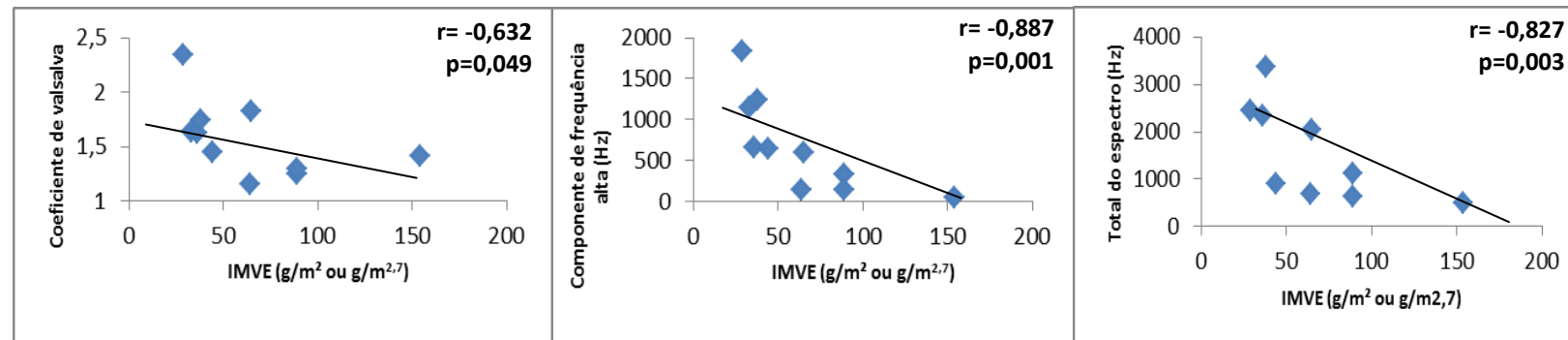
Fonte: Elaborada pela autora.

5.9.4 Correlações entre os parâmetros cardiovasculares e os testes autonômicos e variáveis clinicometabólicas nos pacientes com LGC

5.9.4.1 Índice de massa de ventrículo esquerdo

Observou-se correlação inversa entre IMVE e coeficiente de valsalva ($r = -0,632$; $p = 0,049$), componente de FA ($r = -0,887$; $p = 0,001$) e amplitude total do espectro da VFC ($r = -0,827$; $p = 0,003$) (figura 8). O IMVE correlacionou-se positivamente com a idade ($r = 0,679$; $p = 0,031$) e o IMC ($r = 0,722$; $p = 0,018$).

Figura 8 – Correlações entre o índice de massa de ventrículo esquerdo e os testes autonômicos e variáveis clinicometabólicas nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita ($n = 10$).



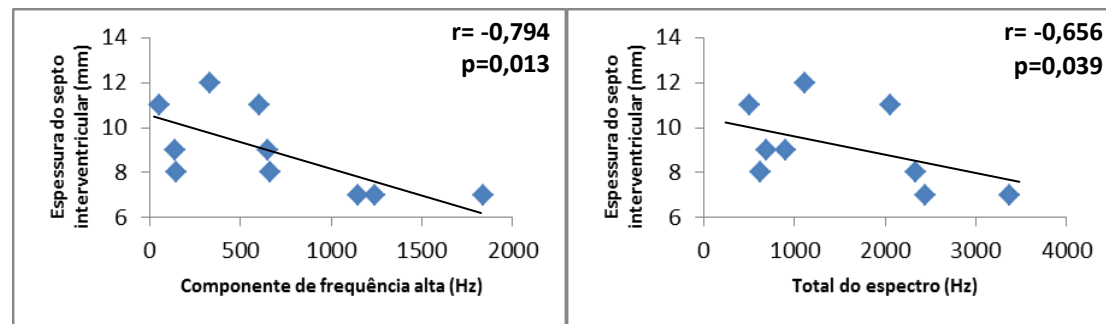
Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: IMVE: índice de massa de ventrículo esquerdo.

5.9.4.2 Espessura do septo interventricular

Observou-se correlação inversa entre a espessura do septo interventricular e o componente de FA ($r = -0,794$; $p = 0,013$) e a amplitude total do espectro da VFC ($r = -0,656$; $p = 0,039$) (figura 9). A espessura do septo não se correlacionou com idade e IMC ($p > 0,05$).

Figura 9 – Correlações entre a espessura do septo interventricular e os testes autonômicos e variáveis clinicometabólicas nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita ($n = 10$).

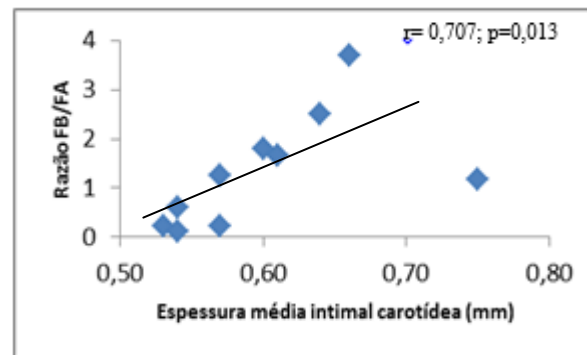


Fonte: Elaborada pela autora.

5.9.4.3 Espessura da camada média intimal carotídea

Observou-se correlação positiva entre a espessura da camada média intimal carotídea e a razão FB/FA ($r= 0,707$; $p=0,022$) (figura 10). Não se observou correlação da cEMI com outros parâmetros metabólicos ou cardiovasculares ($p>0,05$).

Figura 10 - Correlações entre a espessura da camada média intimal carotídea e os testes autonômicos e variáveis clinicometabólicas nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita ($n=10$).



Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: HOMA-IR: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; FB/FA: componente frequência baixa/frequência alta.

As variáveis que mostraram associação significativa após reamostragem *Bootstrap* se encontram na tabela 20.

Tabela 20 – Determinação do intervalo de confiança por reamostragem Bootstrap para as correlações entre os testes autonômicos cardiovasculares e os parâmetros metabólicos e cardiovasculares nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, Fortaleza – CE (n=10).

Testes autonômicos cardiovasculares	Parâmetros metabólicos e cardiovasculares	Coefficiente de correlação de Spearman (IC95%)
Coefficiente respiratório	Triglicerídeos	-0,818 (-1,000; -0,036)
	RAC	-0,769 (-0,945; -0,301)
Coefficiente ortostático	PCRus	-0,782 (-0,954; -0,144)
Componente de frequência alta	Septo interventricular	-0,794 (-0,942; -0,371)
	IMVE	-0,887 (-1,000; -0,553)
Componente de frequência baixa	Triglicerídeos	-0,648 (-0,950; -0,198)
Componente de frequência muito baixa	PCRus	-0,743 (-0,942; -0,207)
Razão FB/FA	HOMA-IR	0,673 (0,231; 0,884)
Amplitude total do espectro	PCRus	-0,705 (-0,814; -0,228)
	IMVE	-0,827 (-1,000; -0,012)

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: HOMA-IR: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; PCRus: proteína C reativa ultrasensível; RAC: relação albumina-creatinina; IMVE: índice de massa de ventrículo esquerdo; FB/FA: componente frequência baixa/frequência alta; IC: intervalo de confiança. Testes: correlação de Spearman (reamostragem Bootstrap).

6 DISCUSSÃO

Até este momento, este é o primeiro estudo que avaliou a prevalência de NAC em pacientes com LGC utilizando um método padrão-ouro e um protocolo padronizado, sendo observadas alterações nos testes de avaliação da função autonômica cardiovascular em metade dos indivíduos com essa rara enfermidade, confirmando a precocidade e gravidade das complicações microvasculares nesse grupo.

Os testes reflexos cardiovasculares utilizados nesse estudo apresentam alta sensibilidade e especificidade (80 a 90%) para o diagnóstico de NAC, além de boa reprodutibilidade (EWING, 1992; VINIK et al., 2003). Os dados disponíveis na literatura mostram coeficiente de variação menor que 10% para o teste da respiração profunda e teste ortostático e entre 10 e 15% para o teste de valsalva (SMITH, 1982); e embora não existam evidências de superioridade de um teste em relação aos demais (VINIK; ZIEGLER, 2007), o teste de valsalva é mais sensível na detecção das fases mais precoces da NAC, pois avalia o sistema simpático e parassimpático (SPALLONE et al., 2011b).

Além dos testes reflexos, foi realizado o estudo dos domínios de frequência (análise espectral) e de tempo (análise estatística) da VFC através de *softwares* especializados, que apresentam elevada sensibilidade (99%) e especificidade (100%) e independem da cooperação do paciente (ROLIM et al., 2008); observando-se que os componentes de FMB, FB e FA se encontraram marcadamente reduzidos entre os pacientes com LGC, reafirmando o comprometimento da modulação autonômica cardiovascular nesse grupo.

Apenas um estudo avaliou a função autonômica cardiovascular em pacientes com LGC previamente, sem utilizar, no entanto, método padrão-ouro para o diagnóstico de NAC. Faria et al. (2009), no Rio Grande do Norte (Brasil), avaliaram 18 pacientes com LGC (idade: $21,3 \pm 8,3$ anos) por análise dos domínios de tempo da VFC através do registro eletrocardiográfico de 24 horas. Esses autores encontraram menores valores dos domínios de tempo SDNN e RMSSD nos pacientes com LGC vs grupo controle saudável pareado para sexo e idade, porém, não encontraram associação desses parâmetros com a massa de VE e com as anormalidades metabólicas características da LGC.

Classicamente, os principais fatores de risco para NAC em pacientes com DM1 são o descontrole glicêmico e a duração da doença; ao passo que no DM2, múltiplos fatores, incluindo a obesidade, dislipidemia e hiperglicemia, podem estar associados (SPALLONE et al., 2011a). Essas observações fazem da LGC um interessante modelo biológico para o estudo dos mecanismos potencialmente associados ao desenvolvimento da NAC, pois, embora rara,

essa doença tem sido considerada um modelo metabólico humano de ectopia de gordura, condição também encontrada na obesidade, uma condição de elevada prevalência e com evidentes repercussões metabólicas, dentre as mais importantes a resistência à insulina.

Além de se associarem aos níveis de hemoglobina glicada, os testes autonômicos cardiovasculares apresentaram associação com os valores de HOMA-IR. Nos últimos anos, a resistência à insulina tem sido implicada na fisiopatogênese da neuropatia diabética e diversos autores têm demonstrado a presença de NAC em pacientes com pré-diabetes e síndrome metabólica, independentemente da presença de hiperglicemia (PANZER et al., 2002; SINGH et al., 2000; VINIK; MASER; ZIEGLER, 2011). Em um estudo em que se avaliou mais de 1200 pacientes com síndrome metabólica foi observada elevada taxa de prevalência de NAC naqueles com uma ou duas alterações relacionadas à síndrome (CHANG et al., 2010). No *Finnish Diabetes Prevention Study*, os parâmetros diagnósticos de NAC foram associados com maiores níveis de triglicerídeos e maior circunferência abdominal (LAITINEN et al., 2011). A insulina *per si* pode aumentar os níveis de catecolaminas plasmáticas e reduzir o controle parassimpático da FC, podendo estar envolvida no desenvolvimento de NAC (VAN DE BORNE et al., 1999).

Não obstante, o papel da hipersinsulinemia nesse cenário vem sendo debatido há vários anos e alguns autores têm questionado, inclusive, se a disfunção autonômica cardiovascular, com comprometimento do sistema parassimpático e ativação do SNA simpático, não precederia a resistência à insulina (LINDMARK et al., 2003; SIMA, 2000). Sabe-se que nos indivíduos sem lipodistrofia, o comprometimento da função autonômica cardiovascular também pode contribuir para a patogênese da resistência à insulina. A ativação simpática inibe a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. A vasoconstrição mediada por via simpática pode diminuir a captação muscular de glicose por redução do fluxo sanguíneo e a ativação simpática aumenta a lipólise do tecido adiposo com aumento da liberação de ácidos graxos livres circulantes, contribuindo para o aumento da resistência à insulina e hiperinsulinemia, que por sua vez, está associada a aumento da atividade simpática, propiciando assim, a instalação de um ciclo vicioso (CHANG et al., 2010). Os resultados deste estudo, contudo, favorecem a resistência à insulina precedendo e associando-se à lesão dos nervos envolvidos na modulação autonômica, tendo em vista que a anormalidade metabólica de base característica da LGC é a grave resistência à insulina presente desde as mais tenras idades.

Nesse estudo, os valores de triglicerídeos se associaram aos parâmetros de avaliação da VFC. Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado uma forte associação

entre dislipidemia, especialmente hipertrigliceridemia, e neuropatia em pacientes com DM1 e DM2 (VINCENT et al., 2011). Sabe-se que os AGLs causam lipotoxicidade mediada por disfunção lisossomal em cultura de neurônios e células de Schwann (MCCALL et al., 2010). Estudos em animais têm demonstrado que uma dieta rica em gordura leva a acúmulo de sorbitol, oxidação lipídica e ativação de lipoxigenases em nervos periféricos, independentemente do desenvolvimento de hiperglicemia (OBROSOVA et al., 2007). Estudos experimentais com cultura de células sugerem que a inflamação subclínica e o estresse oxidativo e nitrosativo podem promover ativação da apoptose neuronal via disfunção mitocondrial e estresse de retículo endoplasmático (ROCKENFELLER et al., 2010). Além disso, o aumento de AGLs circulantes promove efeitos sistêmicos, como aumento de citocinas inflamatórias, que podem levar a neuroinflamação e em última instância ao desenvolvimento de neuropatia (MCCALL et al., 2010). Assim, o déficit de armazenamento de gordura no tecido adiposo subcutâneo observado na LGC e o consequente aumento de AGLs circulantes podem contribuir para a instalação de um ambiente favorável ao desenvolvimento de dano neuronal nesses doentes.

Especula-se uma ação independente da leptina sobre a modulação autonômica cardiovascular. Sabe-se, por exemplo, que na obesidade a hiperleptinemia está associada à ativação do SNA simpático, como mecanismo compensatório contra o ganho de peso (VINIK et al., 2011). Outros autores têm mostrado maiores valores de leptina em pacientes obesos com comprometimento da modulação autonômica cardiovascular avaliada através dos testes de VFC (JUNG et al., 2012). Uma recente revisão sistemática mostrou que níveis elevados de leptina estavam associados à neuropatia diabética, incluindo neuropatia autonômica, independentemente do IMC e duração do diabetes (RODRIGUEZ et al., 2016).

As consequências diretas da grave hipoleptinemia sobre o SNA são desconhecidas. *A priori*, a redução dos níveis de leptina causaria inibição do SNA simpático. Ao se considerar a soma do possível efeito inibidor da hipoleptinemia sobre o sistema simpático com o acometimento nervoso simpático que ocorre pela própria progressão da neuropatia, pode-se especular que esses pacientes apresentam um cenário ainda mais propício para o surgimento de formas mais graves de NAC. A leptina estimula a neurogênese, o crescimento axonal, a sinaptogênese e as células dentríticas, tanto na vida pré- e pós-natal. Suas ações neuroprotetoras incluem a inibição da apoptose e melhora da sobrevivência celular através da regulação de enzimas apoptóticas (inibição da expressão de Bcl-xL, caspases e ligantes TRAIL e ativação da síntese de fatores neurotróficos), proteção contra a citotoxicidade glutamatergica, proteção contra o estresse oxidativo via expressão de fatores

anti-oxidantes e estabilização da membrana mitocondrial, além da estimulação de células progenitoras (PAZ-FILHO, 2016).

Estudos em pacientes com deficiência congênita de leptina (DCL) mostraram que a reposição de leptina recombinante humana altera a função e a plasticidade neuronal, com ativação de áreas regulatórias cerebrais específicas responsáveis pelo controle da ingestão alimentar (MATOCHIK et al., 2005). Além disso, a reposição de leptina nesses indivíduos aumentou a concentração de massa cinzenta cerebral de áreas não relacionadas ao controle da fome e saciedade, como o hipocampo, uma região cerebral relacionada à memória e cognição (LONDON et al., 2011). Ressalta-se, no entanto, que tais ações da leptina foram observadas apenas no SNC; porém, talvez se possa especular que também ocorram no sistema autonômico e que a grave deficiência de leptina observada nos pacientes com LGC pode contribuir, juntamente com os demais fatores, para a instalação das formas avançadas de NAC. Neste estudo, embora se tenha observado correlação positiva entre a leptina e os testes autonômicos nos grupos LGC e saudáveis após ajuste para resistência à insulina e triglicerídeos, não se observou essa associação ao se estudar apenas os pacientes com LGC. O pequeno tamanho da amostra e os níveis extremamente baixos de leptina nos pacientes com LGC podem ter limitado as análises e estudos adicionais se fazem necessários.

Observou-se correlação entre os valores de RAC e os testes autonômicos cardiovasculares. Diversos estudos clínicos e epidemiológicos tem demonstrado que a NAC está associada com maior risco de nefropatia diabética (MAGUIRE et al., 2007; MOLGAARD et al., 1992; SPALLONE et al., 1994). Sabe-se que o sistema nervoso simpático é mais importante para a função renal que o sistema parassimpático, pois os glomérulos e túbulos renais são principalmente inervados por nervos simpáticos (BARAJAS, 1978). O aumento do tônus simpático observado nas fases iniciais da NAC pode afetar a homeostase renal, por alterar a resistência vascular renal, o fluxo sanguíneo a filtração e excreção de sódio, acelerando a progressão para disfunção renal (BERTOG; SOBOTKA; SIEVERT, 2012; VALENSI et al., 2003). Além disso, a NAC promove perda do descenso noturno da pressão arterial (PA), fator associado à microalbuminúria e doença renal crônica (MORAN et al., 2004). Esses achados podem justificar a elevada prevalência de nefropatia entre os pacientes com LGC.

Nesse estudo, demonstrou-se correlação entre os valores de PCRus e diversos parâmetros autonômicos cardiovasculares. Outros autores também têm relatado associação entre marcadores de avaliação da VFC e inflamação crônica subclínica (ARONSON; MITTLEMAN; BURGER, 2001; JENSEN-URSTAD et al., 1998; SAJADIEH et al., 2004;

GONZÁLEZ-CLEMENTE et al., 2007). Essa associação pode ser explicada de várias maneiras. Sabe-se que a medula óssea e o sistema linforreticular são inervados e estão sob influência dos nervos autonômicos (MAESTRONI; CONTI, 1994; MAESTRONI et al., 1998) e que a simpatectomia reduz a reação inflamatória (KASAHARA; TANAKA; HAMASHIMA, 1977). Assim, um desequilíbrio no sistema nervoso autonômico, com predomínio do sistema simpático poderia, teoricamente, propiciar a instalação de um estado inflamatório crônico subclínico. Por outro lado, a inflamação também pode influenciar o balanço autonômico. Marcadores inflamatórios, como a interleucina-6, têm sido encontrados no SNC e pode influenciar o equilíbrio autonômico ao atuar sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (JÜTTLER; TARABIN; SCHWANINGER, 2002). O desenho transversal desse estudo não permite determinar, contudo, qual a direção dessas associações. Além disso, a utilização de outros marcadores inflamatórios, além da PCRus, poderia contribuir para um melhor entendimento dessas relações.

Os pacientes com LGC apresentaram uma elevada prevalência de HVE concêntrica (40%) em comparação ao grupo saudável, que não apresentou nenhum caso. A HVE foi diagnosticada em indivíduos jovens, com idade variando de 7 a 25 anos (mediana de 14 anos). A maioria apresentava mutação no gene *BSCL2*, DM, resistência à insulina, PA elevada, hipertrigliceridemia grave e preenchia critérios para NAC clínica.

Os pacientes com HVE apresentaram menores valores do componente de FA da análise espectral da VFC e, além disso, foi demonstrada associação do IMVE e da espessura do septo IV com o componente de FA, refletindo possivelmente o comprometimento da modulação autonômica parassimpática. Sabe-se que o componente vagal do barorreflexo é o principal mecanismo de regulação da frequência cardíaca, do volume sistólico e da pressão sanguínea. A redução do componente parassimpático é associada com aumento da pressão arterial sistólica, estresse de parede de VE com subsequente hipertrofia de VE, aumento do risco de insuficiência cardíaca e doença cardiovascular (LA ROVERE et al., 1998; LA ROVERE et al., 2009; ORMEZZANO et al., 2008; ROSENGARD-BARLUND et al., 2011).

O aumento da atividade simpática sobre o miocárdio está associado a aumento do estresse oxidativo mitocondrial, apoptose e injúria tissular. Sabe-se que a disfunção autonômica promove troca da utilização do substrato energético de glicose para AGLs, contribuindo para o surgimento de desacoplamento mitocondrial, anormalidades funcionais e estruturais ventriculares e cardiomiopatia (POP-BUSUI, 2012). Este pode ser um dos mecanismos fisiopatológicos que expliquem a maior prevalência de HVE neste grupo,

corroborando o papel da NAC no desenvolvimento das alterações cardiovasculares desses pacientes.

A resistência à insulina também pode justificar a maior prevalência de HVE nesses pacientes. Estudos com ressonância magnética mostraram que a resistência à insulina está consistentemente associada de forma independente com a massa de VE e HVE (VELAGALETI et al., 2010). Sabe-se que a resistência à insulina promove *down-regulation* da expressão de GLUT-4 em diversas células, incluindo os cardiomiócitos. Isto resulta em redução da utilização da glicose como substrato energético para o músculo cardíaco, por diminuição da taxa de glicólise e de oxidação da glicose, com consequente aumento da utilização de AGLs como fonte energética no miocárdio (YILMAZ et al., 2015).

Destaca-se ainda que a hiperlipidemia, especialmente a hipertrigliceridemia, também aumenta a oxidação AGLs pelos cardiomiócitos. Esse processo requer altos níveis de oxigênio quando comparada à oxidação da glicose, causando uma isquemia relativa sobre o miocárdio. Frente à isquemia, a glicólise aeróbica é substituída por glicólise anaeróbica que resulta em acúmulo de lactato e metabólitos ácidos. Os metabólitos tóxicos resultantes da oxidação dos ácidos graxos prejudicam a homeostasia do cálcio e a contração miocárdica, condição conhecida como lipotoxicidade (YILMAZ et al., 2015).

O aumento da captação de AGLs promove acúmulo lipídico nos cardiomiócitos. Rijzewijk et al. (2008) demonstraram que o conteúdo miocárdico de triglicerídeos avaliado por ressonância magnética por espectroscopia encontra-se aumentado em pacientes com DM2 e está associado à disfunção diastólica de VE, independente de idade, IMC e gordura visceral (RIJZEWIJK et al., 2008). Nelson et al. (2013) avaliaram através de ressonância magnética cardíaca, 6 pacientes com lipodistrofia generalizada (5 congênitas e 1 adquirida), demonstrando elevado conteúdo de triglicerídeos nos cardiomiócitos dos pacientes lipodistróficos em relação a um grupo controle pareado para idade, sexo e IMC. Além disso, esses autores demonstraram de forma inédita preservação da gordura pericárdica, representando um local de depósito preservado de adipócitos em pacientes com lipodistrofia generalizada. Esse fato é de extrema importância, pois, além de proporcionar uma potencial explicação para a HVE e a cardiomegalia na LGC, esses resultados podem também fornecer uma outra visão para o desenvolvimento da cardiomiopatia relacionada com obesidade (NELSON et al., 2013).

Outra possível explicação para a HVE observada no contexto da LGC seria a ação direta da hiperinsulinemia *per se* sobre os cardiomiócitos. Sabe-se que a insulina pode se ligar aos receptores de IGF-1, encontrados em abundância no miocárdio, que são responsáveis por

mediar o crescimento e diferenciação celular (GEFFNER et al., 1986). Contudo, o efeito a longo prazo da grave hiperinsulinemia sobre a função cardíaca ainda é pouco conhecido. Na realidade, em outras formas crônicas graves de resistência à insulina, como nos quadros de mutação do receptor de insulina, HVE ou outras manifestações de cardiomiopatia não são encontradas com frequência, suscitando questionamentos sobre o impacto direto da hiperinsulinemia na gênese da cardiomiopatia associada à LGC (LUPSA et al., 2010).

A maioria dos indivíduos com HVE apresentou diagnóstico de HAS e acredita-se que o aumento da PA está associado, juntamente com os demais fatores, incluindo a NAC, para o desenvolvimento da HVE nesses pacientes. Sabe-se inclusive que, a própria desregulação da atividade simpático-vagal pode contribuir para a elevação da PA nesses pacientes. Ressalta-se, no entanto, que no grupo LGC não houve correlação entre os níveis pressóricos e os valores de IMVE, septo IV e parede posterior de VE, não sendo observada colinearidade entre PA, testes autonômicos e parâmetros cardiovasculares nas análises univariadas.

Outro achado relevante foi a maior FC basal observada entre os pacientes com LGC, refletindo, possivelmente, predomínio da atividade autonômica simpática devido ao comprometimento da modulação parassimpática. Muitos estudos tem mostrado que o aumento da FC está associado de forma independente a maior mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Em pacientes com HVE, a taquicardia de repouso contribui para aumento do risco de eventos ateroscleróticos coronarianos (HEIDLAND; STRAUER, 2001; MORCET et al., 1999; PALATINI, 1999).

Neste estudo observou-se elevada frequência de aumento do intervalo QT entre os pacientes com LGC (50%) em relação ao grupo DM1 e grupo saudável. Sabe-se que o prolongamento do intervalo QT é um preditor independente de mortalidade por todas as causas e de mortalidade cardiovascular (SPALLONE et al., 2011b). Em uma metanálise de 17 estudos com mais de 4500 pacientes, o prolongamento do intervalo QTc (> 441 ms) apresentou elevada especificidade (86%), porém baixa sensibilidade (28%) para o diagnóstico de NAC (WHITSEL; BOYKO; SISCOVICK, 2000).

A patogênese do prolongamento do intervalo QT é multifatorial e inclui o desequilíbrio da inervação simpática cardíaca, alterações miocárdicas metabólicas e eletrolíticas intrínsecas, HVE, DAC e fatores genéticos. Prolongamento reversível do intervalo QT pode ser induzido por hiperinsulinemia em indivíduos saudáveis, e por hiperglicemia e hipoglicemia aguda em indivíduos saudáveis e diabéticos (VEGLIO; CHINAGLIA; CAVALLO-PERIN, 2004) e tem sido associado à ocorrência da síndrome da

morte no leito, descrita em pacientes com DM1 que apresentam distúrbios do ritmo cardíaco durante episódios de hipoglicemia noturna (DESOUZA; BOLLI; FONSECA, 2010).

O aumento da cEMI se correlaciona com fatores de risco cardiovascular e gravidade da aterosclerose coronária (O'LEARY et al., 1999) e essa medida tem sido utilizada como parâmetro de avaliação de risco em diversas populações, incluindo crianças com DM, hipercolesterolemia familiar e hipertensão (GIANNINI et al., 2008). Diversos estudos tem demonstrado associação entre comprometimento da VFC e progressão da aterosclerose carotídea em indivíduos com diabetes (GOTTSATER et al., 2005; GOTTSATER et al., 2006; CARDOSO et al., 2014). Nesse estudo, observou-se aumento da cEMI nos pacientes com LGC em relação ao grupo saudável, além de associação entre cEMI e disfunção autonômica (balanço simpático-vagal). Ressalta-se que, até o momento, não há estudos que avaliaram a cEMI em pacientes com LGC.

Ao se avaliar os sintomas de NAD, observou-se que os pacientes com NAC apresentaram maior frequência de sintomas de disautonomia. Contudo, encontrou-se diferença significativa apenas para a presença de sintomas de hipotensão postural. Sabe-se que as manifestações clínicas da NAC são inespecíficas, pouco relacionadas a anormalidades nos testes autonômicos e aparecem apenas em estágios tardios da doença, não apresentando sensibilidade e especificidade adequadas para o diagnóstico de NAC (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, 1988). Destaca-se que a hipotensão postural está relacionada à maior gravidade da neuropatia e que está associada a maior mortalidade cardiovascular; e que, devido ao seu elevado valor prognóstico, deve ser rotineiramente avaliada em pacientes diabéticos mesmo que não apresentem sintomas (SPALLONE et al., 2011b).

Com relação aos subtipos de LGC, o tamanho da amostra impediu comparações entre os pacientes com LGC tipo 1 e tipo 2. A maioria apresentou LGC tipo 2, caracterizada pela presença de mutações nulas (com perda de função da proteína) no gene *BSCL2*. Classicamente, esses pacientes apresentam maior gravidade das complicações metabólicas. Esse achado pode ser justificado pelo maior comprometimento da função de armazenamento da gotícula lipídica nos adipócitos dos pacientes com acometimento da proteína seipina, responsável pela fusão das gotículas no interior do adipócito, além de ter papel na diferenciação do mesmo (PATNI; GARG, 2015). Ressalta-se que uma série de doenças neurodegenerativas associadas à presença de mutações *missense* no gene *BSCL2* (associadas a ganho de função da proteína) tem sido descritas e denominadas genericamente de seipinopatias (CARTWRIGHT; GOODMAN, 2012; ITO; SUZUKI, 2007). Além disso,

raramente alguns pacientes com LGC tipo 2 podem apresentar manifestações neurológicas, como contraturas espásticas, doença de neurônio motor superior e uma síndrome neurodegenerativa de início precoce e fatal (PATNI; GARG, 2015). No nosso estudo, contudo, nenhum paciente com LGC tipo 2 apresentou tais alterações neurológicas e nenhuma das mutações em *BSCL2* encontradas nesta casuística foram previamente observadas nos pacientes com LGC tipo 2 com essas manifestações. Ressalta-se ainda que nenhum paciente apresentava manifestações clínicas da LGC tipo 4, que sabidamente pode cursar com arritmias cardíacas graves e prolongamento do intervalo QT (PATNI; GARG, 2015).

O tamanho da amostra foi a principal limitação do estudo, pois restringiu as análises estatísticas. No entanto, a raridade da LGC (cerca de 1:10.000.000 no mundo e 1:200.000 no Brasil – dados não publicados) justifica o pequeno número de pacientes avaliados. Na realidade, o estudo dessas associações nesses pacientes teve principalmente o objetivo de levantar hipóteses sobre os possíveis mecanismos associados à modulação autonômica cardiovascular em indivíduos com uma condição metabólica que tem sido considerada um modelo de hipoleptinemia, ectopia de gordura e resistência à insulina; além de permitir um melhor entendimento do perfil de complicações às quais esses indivíduos, acometidos desde a infância por alterações metabólicas graves, possam estar expostos. A extrapolação desses resultados para as condições metabólicas relacionadas, como a obesidade e o DM2, só poderá ocorrer após validação em amostras maiores. Esse estudo não pode estabelecer relações de causalidade. Outra limitação dessa pesquisa foi a falta do estudo molecular de todos os pacientes.

7 CONCLUSÕES

- a) Demonstrou-se uma elevada prevalência de NAC em pacientes jovens com LGC, mesmo em comparação a um grupo de diabéticos tipo 1 (pareados para idade, sexo, controle metabólico e duração da doença) avaliados através de método padrão-ouro (avaliação da VFC pelos testes reflexos autonômicos cardiovasculares), sugerindo que as anormalidades metabólicas presentes na LGC, incluindo a resistência à insulina, hipertrigliceridemia e hipoleptinemia, podem estar envolvidas no desenvolvimento de NAC precoce nesses indivíduos.
- b) Nos pacientes com LGC, os testes autonômicos cardiovasculares se correlacionaram com diversos parâmetros metabólicos (hemoglobina glicada, HOMA-IR e triglicérides), além de estarem associados aos níveis de PCRus e RAC nos pacientes com LGC.
- c) Os pacientes com LGC apresentaram elevada prevalência de anormalidades cardiovasculares, incluindo HVE, prolongamento do intervalo QT e aumento da espessura média intimal carotídea.
- d) A associação entre aumento da massa de ventrículo esquerdo (avaliados através da medida do IMVE e da espessura do septo interventricular) e os parâmetros de avaliação da modulação autonômica cardíaca permite especular que a NAC pode estar envolvida na fisiopatogênese da HVE nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, A. K.; BARNES, R. I.; GARG, A. Genetic basis of congenital generalized lipodystrophy. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 28, n. 2, p. 336-339, Feb. 2004.
- AGARWAL, A. K.; GARG, A. Enzymatic activity of the human 1-acylglycerol-3-phosphate-O-acyltransferase isoform 11: upregulated in breast and cervical cancers. **J. Lipid. Res.**, v. 51, n. 8, p. 2143-2152, Aug. 2010.
- AGARWAL, A. K.; GARG, A. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. **Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.**, v. 7, p. 175-199. 2006.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **A ANVISA na redução à exposição involuntária à fumaça do tabaco.** [Brasília], 2009. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Derivados+do+Tabaco/Assuntos+de+Interesse/Publicacoes>>. Acesso em: 15 mar. 2016.
- AHIMA, R. S. et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. **Nature**, v. 382, n. 6588, p. 250-252, July. 1996.
- AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY (AAN). Assessment: clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v.46, n. 3, p. 873-880, Mar. 1996.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 37, p. S81-90, Jan. 2014. Supplement 1.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA); AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY(AAN). Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. **Diabetes Care**, v. 11, n. 7, p. 592-597, July-Aug. 1988.
- ARAÚJO-VILAR, D. et al. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. **Endocrine**, v. 49, n. 1, p. 139-147, May. 2015.
- ARONSON, D.; MITTLEMAN, M. A.; BURGER, A. J. Interleukin-6 levels are inversely correlated with heart rate variability in patients with decompensated heart failure. **J. Cardiovasc. Electrophysiol.**, v. 12, n. 3, p. 294-300, Mar. 2001.
- AXELROD, S. et al. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. **Nephron.**, v. 45, n. 3, p. 202-206. 1987.
- BARAJAS, L. Innervation of the renal cortex. **Fed. Proc.**, v. 37, n. 5, p. 1192-1201, Apr. 1978.
- BELTRAND, J. et al. Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipoatrophy. **Pediatrics**, v. 120, n. 2, p. e291-296, Aug. 2007.
- BERARDINELLI, W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 14, n. 2, p. 193-204, Feb. 1954.

- BERG, J. P. Leptin is a potent anti-diabetic in mice with lipodystrophy and insulin resistance. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 142, n. 2, p. 114-116, Feb. 2000.
- BERNARDI, L. et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. **Diabetes Metab. Res. Rev.**, v. 27, n. 7, p. 654-664, Oct. 2011.
- BERTOGLIO, S. C.; SOBOTKA, P. A.; SIEVERT, H. Renal denervation for hypertension. **JACC Cardiovasc. Interv.**, v. 5, n. 3, p. 249-258, Mar. 2012.
- BHAYANA, S. et al. Cardiomyopathy in congenital complete lipodystrophy. **Clin. Genet.**, v. 61, n. 4, p. 283-287, Apr. 2002.
- BOULTON, A. J. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 956-962, Apr. 2005.
- BOULTON, A. J.; GRIES, F. A.; JERVELL, J. A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. **Diabet. Med.**, v. 15, n. 6, p. 508-514, June. 1998.
- BOYSEN, A. et al. Autonomic function testing in children and adolescents with diabetes mellitus. **Pediatr. Diabetes**, v. 8, n. 5, p. 261-264, Oct. 2007.
- BRAY, G. A.; YORK, D. A. Clinical review 90: leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, n. 9, p. 2771-2776, Sept. 1997.
- CARDOSO, C.R.L. et al. Relationships between reduced heart rate variability and pre-clinical cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 106, n. 1, p. 110-117, Oct. 2014.
- CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 50, n. 2, p. 304-312, abr. 2006.
- CARTWRIGHT, B. R.; GOODMAN, J. M. Seipin: from human disease to molecular mechanism. **J Lipid Res**, v. 53, n. 6, p. 1042-55, Jun 2012.
- CASTRO, S. H.; FARIA-NETO, H. C. C.; GOMES, M. B. Intervalo QT corrigido e fatores de risco tradicionais para doença aterosclerótica em pacientes com diabetes tipo 1. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 7, p. 1153-1159, out. 2007.
- CHAN, J. L. et al. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. **Endocr. Pract.**, v. 17, n. 6, p. 922-932, Nov.-Dec. 2011.
- CHANDALIA, M. et al. Postmortem findings in congenital generalized lipodystrophy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 80, n. 10, p. 3077-3081, Oct. 1995.
- CHANG, C. J. et al. Altered cardiac autonomic function may precede insulin resistance in metabolic syndrome. **Am. J. Med.**, v. 123, n. 5, p. 432-438, May. 2010.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206-1252, 2003.

DAS EVCIMEN, N.; KING, G. L. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. **Pharmacol. Res.**, v. 55, n. 6, p. 498-510, June. 2007.

DECOURT, L. Considerações sobre o intervalo QT: limites superiores da normalidade. **J. Bras. Med.**, v. 10, p. 21. 1966.

DE ONIS, M. World Health Organization reference curves. In M.L. Frelut (Ed.), **The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity**. 2015. Retrieved from ebook.ecog-obesity.eu.

DESOUZA, C. V.; BOLLI, G. B.; FONSECA, V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events. **Diabetes Care**, v. 33, n. 6, p. 1389-1394, June. 2010.

DEVEREUX, R. B. et al. Relations of left ventricular mass to demographic and hemodynamic variables in American Indians: the Strong Heart Study. **Circulation**, v. 96, n. 5, p. 1416-1423, Sept. 1997.

DIMITROPOULOS, G.; TAHRANI, A. A.; STEVENS, M. J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. **World J. Diabetes**, v. 5, n. 1, p. 17-39, Feb. 2014.

DINH, W. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography. **Diabet. Med.**, v.28, n. 3, p. 311-318, Mar. 2011.

DOBSON, A. J. et al. How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline? **J. Clin. Epidemiol.**, v. 44, n. 11, p. 1247-1253. 1991.

DUNNIGAN, M. G. et al. Familial lipotrophic diabetes with dominant transmission. A new syndrome. **Q. J. Med.**, v. 43, n. 169, p. 33-48, Jan. 1974.

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. 524-526, Sept. 2014.

EBIHARA, K. et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 92, n. 2, p. 532-541, Feb. 2007.

ERIKSSON, M. et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. **Nature**, v. 423, n. 6937, p. 293-298, May. 2003.

EWING, D. J. et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. **Diabetes Care**, v. 8, n. 5, p. 491-498, Sept-Oct. 1985.

EWING, D. J. Analysis of heart rate variability and other non-invasive tests with special reference to diabetes mellitus. In: BANNISTER, R.; MATHIAS, C. J. (Ed.). **Autonomic failure**. 3. ed. New York: Oxford, 1992: 312-333.

EWING, D. J.; CAMPBELL, I. W.; CLARKE, B. F. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. **Ann. Intern. Med.**, v. 92, n. 2, p. 308-311, Feb. 1980. Part 2.

FANG, Z. Y.; PRINS, J. B.; MARWICK, T. H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. **Endocr. Rev.**, v. 25, n. 4, p. 543-567, Aug. 2004.

FARIA, C. A. et al. Autonomic modulation in patients with congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome). **Europace.**, v. 11, n. 6, p. 763-769, June. 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, Feb. 2008.

FIGUEIREDO FILHO, P. P. et al. Lipodistrofia generalizada congênita. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 80, n. 4, p. 333-336, July-Aug. 2004.

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. **Clin. Chem.**, v. 18, n. 6, p. 499-502, June. 1972.

GARG, A. Acquired and inherited lipodystrophies. **N. Engl. J. Med.**, v. 350, n. 12, p. 1220-1234, Mar. 2004.

GARG, A. Adipose tissue dysfunction in obesity and lipodystrophy. **Clin. Cornerstone**, v. 8, p. S7-S13, 2006. Supplement 4.

GARG, A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 96, n. 11, p. 3313-3325, Nov. 2011.

GARG, A. et al. Atypical progeroid syndrome due to heterozygous missense LMNA mutations. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 94, n. 12, p. 4971-4983, Dec. 2009.

GARG, A. Lipodystrophies. **Am. J. Med.**, v. 108, n. 2, p. 143-152, Feb. 2000.

GARG, A.; AGARWAL, A. K. Caveolin-1: a new locus for human lipodystrophy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 93, n. 4, p. 1183-1185, Apr, 2008.

GARG, A.; CHANDALIA, M.; VUITCH, F. Severe islet amyloidosis in congenital generalized lipodystrophy. **Diabetes Care**, v. 19, n. 1, p. 28-31, Jan. 1996.

GARG, A.; MISRA, A. Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. **Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.**, v. 33, n. 2, p. 305-331, June. 2004.

GEFFNER, M. E. et al. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. **Fertil Steril**, v. 45, n. 3, p. 327-333, Mar. 1986.

GIANNINI, C. et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. **Atherosclerosis**, v. 197, n. 1, p. 448-456, Mar. 2008.

GOMES, K. B. et al. Mutations in the seipin and AGPAT2 genes clustering in consanguineous families with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy from two separate geographical regions of Brazil. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 1, p. 357-361, Jan. 2004.

GOMES, M. B. et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: a nationwide multicenter study in Brazil. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 97, n. 1, p. 63-70, July. 2012.

GONZÁLEZ-CLEMENTE, J.M. et al. Lower heart rate variability is associated with higher plasma concentrations of IL-6 in type 1 diabetes. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 157, n. 1, p. 31-38, July. 2007.

GOODPASTER, B. H.; KELLEY, D. E. Role of muscle in triglyceride metabolism. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 9, n. 3, p. 231-236, June. 1998.

GOTTSATER, A. et al. Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. **Clin. Auton. Res.**, v. 16, n. 3, p. 228-234, Jun. 2006.

GOTTSATER, A. et al. Changing associations between progressive cardiovascular autonomic neuropathy and carotid atherosclerosis with increasing duration of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Complications**, v. 19, n. 4, p. 212-217, Jul. 2005.

HARATI, Y. Diabetic neuropathies: unanswered questions. **Neurol. Clin.**, v. 25, n. 1, p. 303-317, Feb. 2007.

HEIDLAND, U. E.; STRAUER, B. E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. **Circulation**, v. 104, n. 13, p. 1477-1482, Sept. 2001.

ITO, D.; SUZUKI, N. [Seipin/BSCL2-related motor neuron disease: Seipinopathy is a novel conformational disease associated with endoplasmic reticulum stress]. **Rinsho Shinkeigaku**, v. 47, n. 6, p. 329-35, Jun 2007.

JENSEN-URSTAD, M. et al. Heart rate variability is related to leukocyte count in men and to blood lipoproteins in women in a healthy population of 35-year-old subjects. **J. Int. Med.**, v. 241, n. 1, p. 33-40, Jan. 1998.

JUNG, C. H. et al. Association of serum adipocytokine levels with cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. **Cardiovasc. Diabetol.**, v. 11, p. 24, Mar. 2012.

JÜTTLER, E.; TARABIN, V.; SCHWANINGER, M. Interleukin-6: a possible neuromodulator induced by neuronal activity. **Neuroscientist**, v. 8, n. 3, p. 268-275, June. 2002.

- KARAMITSOS, T. D. et al. Impact of autonomic neuropathy on left ventricular function in normotensive type 1 diabetic patients: a tissue Doppler echocardiographic study. **Diabetes Care**, v. 31, n. 2, p. 325-357, Feb. 2008.
- KASAHARA, K.; TANAKA, S.; HAMASHIMA, Y. Suppressed immune response to T-cell dependent antigen in chemically sympathectomized mice. **Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.**, v. 18, n. 3, p. 533-542, Nov. 1977.
- KASZNICKI, J. et al. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy. **Mol. Biol. Rep.**, v. 39, n. 9, p. 8669-8678, Sept. 2012.
- KIM, C. A. et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 93, n. 4, p. 1129-1134, Apr. 2008.
- KNEBEL, B. et al. A mutation in the c-fos gene associated with congenital generalized lipodystrophy. **Orphanet J. Rare Dis.**, v. 8, p. 119, Aug. 2013.
- KONUS, O. L. et al. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v. 171, n. 6, p. 1693-1698, Dec. 1998.
- LAMBERS HEERSPINK, H. J. et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. **J Am Soc Nephrol**, v. 21, n. 8, p. 1355-60, Aug 2010.
- LA ROVERE, M. T. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. **Lancet.**, v. 351, n. 9101, p. 478-484, Feb. 1998.
- LA ROVERE, M. T. et al. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 53, n. 2, p. 193-199, Jan. 2009.
- LAITINEN, T. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction is associated with central obesity in persons with impaired glucose tolerance. **Diabet. Med.**, v. 28, n. 6, p. 699-704, June. 2011.
- LANG, R. M. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 28, n. 1, p. 1-39.e14, Jan. 2015.
- LANG, R. M. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 18, n. 12, p. 1440-1463, Dec. 2005.
- LEVEY, A. S. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Ann. Intern. Med.**, v. 139, n. 2, p. 137-147, July. 2003.

LINDMARK, S. et al. Does the autonomic nervous system play a role in the development of insulin resistance? A study on heart rate variability in first-degree relatives of Type 2 diabetes patients and control subjects. **Diabet. Med.**, v. 20, n. 5, p. 399-405, May. 2003.

LONDON, E.D. et al. Short-term plasticity of gray matter associated with leptin deficiency and replacement. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 96, n. 8, p. E1212-E1220, Aug. 2011.

LOW, P. A. et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. **Diabetes Care**, v. 27, n. 12, p. 2942-2947, Dec. 2004.

LUPSA, B. C. et al. Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy: a clinical assessment. **Medicine (Baltimore)**, v. 89, n. 4, p. 245-250, July. 2010.

MAESTRONI, G. J. et al. Neural and endogenous catecholamines in the bone marrow. Circadian association of norepinephrine with hematopoiesis? **Exp. Hematol.**, v. 26, n. 12, p. 1172-1177, Nov. 1998.

MAESTRONI, G.J.; CONTI, A. Noradrenergic modulation of lymphohematopoiesis. **Int. J. Immunopharmacol.**, v. 16, n. 2, p. 117-122, Feb. 1994.

MAGRÉ, J. et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. **Nat. Genet.**, v. 28, n. 4, p. 365-370, Aug. 2001.

MAGUIRE, A. M. et al. Autonomic nerve testing predicts the development of complications: a 12-year follow-up study. **Diabetes Care**, v. 30, n. 1, p. 77-82, Jan. 2007.

MASER, R. E. et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 26, n. 6, p. 1895-1901, June. 2003.

MATOCHIK, J.A. et al. Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 90, n. 5, p. 2851-2854, May. 2005.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-419, July. 1985.

MAYNE, N. The short-term prognosis in diabetic neuropathy. **Diabetes**, v. 17, n. 5, p. 270-273, May. 1968.

MCCALL, K. D. et al. Phenylmethimazole blocks palmitate-mediated induction of inflammatory cytokine pathways in 3T3L1 adipocytes and RAW 264.7 macrophages. **J Endocrinol**, v. 207, n. 3, p. 343-53, Dec 2010.

MELMED, S. et al. **Williams textbook of endocrinology**. 10. ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2011.

METRELEPTIN (Myalept): a leptin analog for generalized lipodystrophy. **Med. Lett. Drugs Ther.**, v. 57, n. 1460, p. 13-14, Jan. 2015.

MONTENEGRO, A.P.D.R. **Relação genótipo-fenótipo, crescimento somático e desenvolvimento puberal de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita.** 2015. 149 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015.

MORAN, A. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with microalbuminuria in older patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, n. 4, p. 972-977, Apr. 2004.

MORCET, J. F. et al. Associations between heart rate and other risk factors in a large French population. **J. Hypertens.**, v. 17, n. 12, p. 1671-1676, Dec. 1999. Part 1.

MOREIRA, R. O. et al. Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 49, n. 6, p. 944-950, dez. 2005.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM ADULT TREATMENT PANEL III (NCEP-ATP III). The Third Report of The Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v. 285, p. 2486-2497, 2001.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. 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, Aug. 2004. Supplement 4th report.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION, P. In: (Ed.). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda (MD): **National Heart, Lung, and Blood Institute** (US), 2004.

NAVARRO, X.; KENNEDY, W. R.; SUTHERLAND, D. E. Autonomic neuropathy and survival in diabetes mellitus: effects of pancreas transplantation. **Diabetologia**, v. 34, p. S108-S112, Aug. 1991. Supplement 1.

NELSON, M. D. et al. Cardiac steatosis and left ventricular hypertrophy in patients with generalized lipodystrophy as determined by magnetic resonance spectroscopy and imaging. **Am. J. Cardiol.**, v. 112, n. 7, p. 1019-1024, Oct. 2013.

NOLIS, T. Exploring the pathophysiology behind the more common genetic and acquired lipodystrophies. **J. Hum. Genet.**, v. 59, n. 1, p. 16-23, Jan. 2014.

OBROSOVA, I. G. et al. High-fat diet induced neuropathy of pre-diabetes and obesity: effects of "healthy" diet and aldose reductase inhibition. **Diabetes**, v. 56, n. 10, p. 2598-608, Oct 2007.

O'LEARY, D. H. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, n. 1, p. 14-22, Jan.1999.

ORMEZZANO, O. et al. Evaluation of the prognostic value of BARoreflex sensitivity in hypertensive patients: the EVABAR study. **J. Hypertens.**, v. 26, n. 7, p. 1373-1378, July. 2008.

PALATINI, P. Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality: the effect of antihypertensive drugs. **Drugs**, v. 57, n. 5, p. 713-724, May. 1999.

PANZER, C. et al. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. **Diabetes**, v. 51, n. 3, p. 803-807, Mar. 2002.

PARDINI, V. C. et al. Leptin levels, beta-cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipotrophic diabetes. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 83, n. 2, p. 503-508, Feb. 1998.

PATNI, N.; GARG, A. Congenital generalized lipodystrophies-new insights into metabolic dysfunction. **Nat. Rev. Endocrinol.**, v. 11, n. 9, p. 522-534, Sept. 2015.

PAYNE, V. A. et al. The human lipodystrophy gene BSCL2/seipin may be essential for normal adipocyte differentiation. **Diabetes**, v. 57, n. 8, p. 2055-2060, Aug. 2008.

PAZ-FILHO, G. J. The effects of leptin replacement on neural plasticity. **Neural. Plast.**, v. 2016, Article ID 8528934, p. 1-8. 2016.

PELOSINI, C. et al. Identification of a novel mutation in the polymerase delta 1 (POLD1) gene in a lipodystrophic patient affected by mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features (MDPL) syndrome. **Metabolism.**, v. 63, n. 11, p. 1385-1389, Nov. 2014.

PHILLIPS, D. I. et al. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in nondiabetic subjects. **Metabolism.**, v. 45, n. 8, p. 947-950, Aug. 1996.

POP-BUSUI, R. et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 61, n. 4, p. 447-54, Jan. 2013.

POP-BUSUI, R. et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. **Diabetes Care**, v. 33, n. 7, p. 1578-1584, July. 2010.

POP-BUSUI, R. et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 44, n. 12, p. 2368-2374, Dec. 2004.

POP-BUSUI, R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. **Diabetes Care**, v. 33, n. 2, p. 434-441, Feb. 2010.

POP-BUSUI, R. et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). **Circulation**, v. 119, n. 22, p. 2886-2893, June. 2009.

POP-BUSUI, R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. **J. Cardiovasc. Transl. Res.**, v. 5, n. 4, p. 463-478, Aug. 2012.

RABE, K. et al. Adipokines and Insulin Resistance. **Mol. Med.**, v. 14, n. 11-12, p. 741-751, Nov-Dec. 2008.

RAUTENSTRAUCH, T.; SNIGULA, F.; WIEDEMANN, H. R. [Neonatal progeroid syndrome (Wiedemann-Rautenstrauch). A follow-up study]. **Klin. Padiatr.**, v. 206, n. 6, p. 440-443, Nov.-Dec. 1994.

REGO, A. G. D. et al. Alterações cardiovasculares e metabólicas da lipodistrofia generalizada congênita (Síndrome de Seip-Berardinelli. **Rev. SOCERJ.**, v. 20, n. 2, p. 163-168, mar.-abr. 2007.

REGO, A. G. D. et al. Anormalidades cardiovasculares e metabólicas em pacientes com a síndrome de Berardinelli-Seip. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 94, n. 1, p. 109-118, jan. 2010.

RIJZEWIJK, L. J. et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 52, n. 22, p. 1793-1799, Nov. 2008.

ROCKENFELLER, P. et al. Fatty acids trigger mitochondrion-dependent necrosis. **Cell Cycle**, v. 9, n. 14, p. 2836-42, Jul 15 2010.

RODRÍGUEZ, A. J. et al. Association between circulating adipocytokine concentrations and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of controlled cross-sectional studies. **J. Diabetes Complications**, v. 30, n. 2, p. 257-267, Mar. 2016.

RODRIGUEZ, C. J. et al. Left ventricular mass and ventricular remodeling among Hispanic subgroups compared with non-Hispanic blacks and whites: MESA (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis). **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 55, n. 3, p. 234-242, Jan. 2010.

ROLIM, L. C. et al. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética: fatores de risco, impacto clínico e diagnóstico precoce. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 90, n. 4, p. e24-e32, abr. 2008.

ROLIM, L. C.; SOUZA J. S.; DIB S. A. Tests for Early Diagnosis of Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Critical Analysis and Relevance. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 4, p. 173. Nov. 2013.

ROSENGARD-BARLUND, M. et al. Baroreflex sensitivity and its response to deep breathing predict increase in blood pressure in type 1 diabetes in a 5-year follow-up. **Diabetes Care**, v. 34, n. 11, p. 2424-2430, Nov. 2011.

ROSSETTI, L. et al. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. **J. Biol. Chem.**, v. 272, n. 44, p. 27758-27763, Oct. 1997.

- SACRE, J. W. et al. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. **JACC Cardiovasc. Imaging.**, v. 3, n. 12, p. 1207-1215, Dec. 2010.
- SAJADIEH, A. et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. **Eur. Heart J.**, v. 25, p. 363-370, Mar. 2004.
- SANDRE-GIOVANNOLI, A. et al. Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. **Science**, v. 300, n. 5628, p. 2055, June. 2003.
- SCHNELL, O. et al. [Insulin therapy improves cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients]. **Herz.**, v. 29, n. 5, p. 519-523, Aug. 2004.
- SCHWARTZ, G. J.; WORK, D. F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 4, n. 11, p. 1832-1843, Nov. 2009.
- SEIP, M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome? **Acta Paediatr.**, v. 48, p. 555-574, Nov. 1959.
- SHIMOMURA, I. et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. **Nature**, v. 401, n. 6748, p. 73-76, Sept. 1999.
- SIMA, A. A. Does insulin play a role in cardiovascular autonomic regulation? **Diabetes Care**, v. 23, n. 6, p. 724-725, June. 2000.
- SIMONE, G. et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 20, n. 5, p. 1251-1260, Nov. 1992.
- SINGH, J. P. et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). **Am. J. Cardiol.**, v. 86, n. 3, p. 309-312, Aug. 2000.
- SMITH, S. A. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. **Br. Med. J. (Clin Res Ed)**, v. 285, n. 6355, p. 1599-1601, Dec. 1982.
- SMULDERS, Y. M. et al. Cardiovascular autonomic function is associated with (micro)albuminuria in elderly Caucasian subjects with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: the Hoorn Study. **Diabetes Care**, v. 23, n. 9, p. 1369-1374, Sept. 2000.
- SOEDAMAH-MUTHU, S. S. et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). **Diabetes Care**, v. 31, n. 7, p. 1360-1366, July. 2008.
- SPALLONE, V. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. **Diabetes Metab. Res. Rev.**, v. 27, n. 7, p. 639-653, Oct. 2011a.

SPALLONE, V. et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, v. 21, n. 1, p. 69-78, Jan. 2011b.

SPALLONE, V. et al. Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. **Diabetes Care**, v. 17, n. 6, p. 578-584, June. 1994.

STORZ, P. et al. Cross-talk mechanisms in the development of insulin resistance of skeletal muscle cells palmitate rather than tumour necrosis factor inhibits insulin-dependent protein kinase B (PKB)/Akt stimulation and glucose uptake. **Eur. J. Biochem.**, v. 266, n. 1, p. 17-25, Nov. 1999.

SZYMANSKI, K. M. et al. The lipodystrophy protein seipin is found at endoplasmic reticulum lipid droplet junctions and is important for droplet morphology. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 104, n. 52, p. 20890-20895, Dec. 2007.

TAKEUCHI, K.; REUE, K. Biochemistry, physiology, and genetics of GPAT, AGPAT, and lipin enzymes in triglyceride synthesis. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 296, n. 6, p. E1195-1209, June. 2009.

TANNER, J. M. **Growth at adolescence**: with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. 2. ed. Oxford: Blackwell, 1962.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-1065, Mar. 1996.

TASKIRAN, M. et al. Left ventricular dysfunction in normotensive Type 1 diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. **Diabet. Med.**, v. 21, n. 6, p. 524-530, June. 2004.

TEARE, D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br. Heart J.*, v. 20, n. 1, p. 1-8, Jan. 1958.

TESFAYE, S. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. **Diabetes Care**, v. 33, n. 10, p. 2285-2293, Oct. 2010.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. **N Engl J Med**, v. 329, n. 14, p. 977-986, Sep. 1993.

TOTH, C. et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGEs) and experimental diabetic neuropathy. **Diabetes**, v. 57, n. 4, p. 1002-1017, Apr. 2008.

TROTTA, D. et al. Diabetic neuropathy in children and adolescents. **Pediatric Diabetes**, v. 5, p. 44-57, Jan. 2004.

- TUTTLE, K. et al. Diabetic Kidney Disease: A report from an ADA Consensus Conference. **Diabetes Care**, v. 37, p. 2864-2883, 2014.
- UNGER, J.; COLE, B. E. Recognition and management of diabetic neuropathy. **Prim. Care**, v. 34, n. 4, p. 887-913, Dec. 2007.
- VALENSI, P. et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study. **Metabolism**, v. 52, n. 7, p. 815-820, July. 2003.
- VAN DE BORNE, P. et al. Hyperinsulinemia produces cardiac vagal withdrawal and nonuniform sympathetic activation in normal subjects. **Am. J. Physiol.**, v. 276, n. 1, p. R178-183, Jan. 1999. Part 2.
- VAN MALDERGEM, L. et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **J. Med. Genet.**, v. 39, n. 10, p. 722-733, Oct. 2002.
- VEGLIO, M.; CHINAGLIA, A.; CAVALLO-PERIN, P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 27, n. 2, p. 175-181, Feb. 2004.
- VELAGALETI, R. S. et al. Relations of insulin resistance and glycemic abnormalities to cardiovascular magnetic resonance measures of cardiac structure and function: the Framingham Heart Study. **Circ. Cardiovasc. Imaging**, v. 3, n. 3, p. 257-263, May, 2010.
- VERMA, A. et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. **JACC Cardiovasc. Imaging**, v. 1, n. 5, p. 582-591, Sept. 2008.
- VIEGAS, R. F. et al. Cardiac involvement in total generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome). **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 75, n. 3, p. 243-248, Sept. 2000.
- VINCENT, A. M. et al. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. **Nat Rev Neurol**, v. 7, n. 10, p. 573-83, Oct 2011.
- VINIK, A. I. et al. Diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, v. 26, n. 5, p. 1553-1579, May. 2003.
- VINIK, A. I.; MASER, R. E.; ZIEGLER, D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? **Diabet. Med.**, v. 28, n. 6, p. 643-651, June. 2011.
- VINIK, A. I.; ZIEGLER, D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, v. 115, n. 3, p. 387-397, Jan. 2007.
- WAJCHENBERG, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocr. Rev.**, v. 21, n. 6, p. 697-738, Dec. 2000.
- WARD, J. D. et al. Improvement in nerve conduction following treatment in newly diagnosed diabetics. **Lancet**, v. 1, n. 7696, p. 428-430, Feb. 1971.

WHITSEL, E. A.; BOYKO, E. J.; SISCOVICK, D. S. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 23, n. 2, p. 241-247, Feb. 2000.

WIEDEMANN, H. R. Newly recognized congenital progeroid disorder. **Am. J. Med. Genet.**, v. 42, n. 6, p. 857, Apr. 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Status Report on Alcohol 2004**.

Geneva, 2004. Disponível em:

<http://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol/en/>. Acesso em: 15 mar. 2016.

YAGIHASHI, S.; MIZUKAMI, H.; SUGIMOTO, K. Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? **J. Diabetes Investig.**, v. 2, n. 1, p. 18-32, Jan. 2011.

YILMAZ, S. et al. Diabetic Cardiomyopathy: summary of 41 years. **Korean Circ. J.**, v. 45, n. 4, p. 266-272, July. 2015.

YOUNG, L. W. et al. New syndrome manifested by mandibular hypoplasia, acroosteolysis, stiff joints and cutaneous atrophy (mandibuloacral dysplasia) in two unrelated boys. **Birth Defects Orig. Artic. Ser.**, v. 7, n. 7, p. 291-297, June. 1971.

YOUNG, M. J. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. **Diabetologia**, v. 36, n. 2, p. 150-154, Feb. 1993.

YUN, J. S. et al. The association between abnormal heart rate variability and new onset of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: a ten-year follow-up study. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 108, n. 1, p. 31-37, Apr. 2015.

ZADEH, E. S. et al. The liver diseases of lipodystrophy: the long-term effect of leptin treatment. **J. Hepatol.**, v. 59, n. 1, p. 131-137, July. 2013.

ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425-432, Dec. 1994.

ZIEGLER, D. et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. **Diabetes Care**, v. 31, n. 3, p. 556-561, Mar. 2008.

ZIEGLER, D. et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The DiaCAN Multicenter Study Group. **Diabete. Metab.**, v. 19, n. 1, p. 143-151. 1993. Part 2.

ZIEGLER, D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. **Diabetes Reviews**, v. 7, n. 4, p. 342-357. 1999.

APÊNDICE A

**QUESTIONÁRIO:
PROTOCOLO LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA**

Dados pessoais	
Número do questionário:	NQUEST
)Classificação: 0- saudável 1- caso (LGC) 2- DM1	CLASS
)Nome do paciente:	NOME
)Sexo: 0- Masculino 1- Feminino	SEXO
)Número do prontuário:	NPRONT
)Nome da mãe:	MAE
)Data de nascimento: __/__/____	DN
)Idade (anos) à época do exame de NAC/DE	ID
)Data da entrevista: __/__/____	DEN
)Endereço:	END
9)Telefones:	TEL
10) E-mail:	EMAIL
11)Cidade que mora:	CID
12)UF:	UF
13)Renda familiar mensal em salários mínimos: 1- até 1 2 – entre 1 e 3 3 – entre 4 e 6 4 – entre 7 a 10 5 – entre 11 a 15 6 – mais que 15 7- bolsa família 8 – ajuda de amigos/familiares 9 – não sabe informar	RMS
13.1)Quantas pessoas vivem com a renda:	PVR
13.2)Quantas pessoas trabalham:	PTRAB
14)Estado civil: 0 - Solteiro (a) 1 - Casado (a) 2- Divorciado (a) 3 - Viúvos (a) 4 - União estável	ECI
15)Situação empregatícia: 0 - Desempregado 1 - Empregado 2 - Autônomo 3.- Aposentado(a) 99 – NA	SEM
16)Profissão:	PRO

17)Escolaridade: 1 – analfabeto 2 – 1 a 5 anos [EF-1] 3 – 6 a 9 anos [EF-2] 4 – 10 a 12 anos [EM] 5 – 13 ou mais [ES]	ESC
18) Cor: 1 – parda 2 – negra 3 – branca	COR
19) Procendência: 0 – Fortaleza 1 – Interior	PROC
19.1) Cidade em que nasceu:	CNASC
20) Classificação da lipodistrofia: 0 – sem lipodistrofia 1 – LGC 2 – LGA	CLASSLIP
20.1) Idade do diagnóstico de LGC (em meses):	IDLIP
21) História familiar de LGC: 0 – não 1 – sim	HFLIP
21.1) Parente acometido por lipodistrofia:	PLIP
22.2) História de consaguinidade: 0 – não 1 – sim	CONS
22.3) Grau de consaguinidade:	GCONS
23) Data da primeira consulta no serviço:	DPC
Hábitos	
24)Etilismo: 0 - Não 1- Sim 99 – NA	ETI
24.1)Quantidade (ml):	QUANTETI
24.2)Frequência (x/semanas): 1 2 3 4 5 6 7	FREQETI
24.3)Tempo de etilismo (ano de inicio):	TEMPETI
24.4)Tipo: 0 – Cerveja 1- Uísque 2 – Vodca 3 – Vinho 4- Cachaça 5 – Espumante 6 – Outras:	TIPOETI
25)Tabagismo: 0 – não fuma 1- fuma 2 – nunca fumou 99 - NA	TAB
25.1)Quantidade (ml):	QUANTAB
25.2)Frequência (x/semanas): 1 2 3 4 5 6 7	FREQTAB
25.3)Tempo de tabagismo (ano de inicio):	TEMPTAB
25.4)Tipo: 0 – Cigarro 1- Cachimbo 2 – Charuto 3 – Cigarro caseiro	TIPOTAB
26)Exercícios: 0 – Não faz 1 – Caminhada 2 – Musculação 3 – Natação 4 – Hidroginástica 5 – Bicicleta 6 – Corrida 7 – Futebol 8 – Artes marciais 9 – Ginástica, dança 10 – Combinado:	EXE
26.1)Frequência dos exercicios(x/semana): 1 2 3 4 5 6 7	EXEFREQ
26.2)Minutos por dia:	

1 – < 30min 2 – 31 a 60min 3 – 61 a 90 min 4 – 91 a 120min 5 – > 120min	MIN
26.3) Classificação IPAQ: 1 – Muito ativo 2 – ativo 3 – irregularmente ativo 4 – sedentário	IPAQ
Antecedentes	
27) Diagnóstico de DM: 0 – não 1 – sim	DM
27.1) Duração do diagnóstico de DM (em anos):	DURDM
27.2) Idade de diagnóstico de DM (em anos):	IDDM
28) Diagnóstico de Hipertrigliceridemia: 0 – não 1 – sim	HIPERTG
28.1) Duração do diagnóstico de HiperTG (em anos):	DURHTG
28.2) Idade de diagnóstico de HiperTG (em anos):	IDHTG
29) Diagnóstico de HDL-c baixo: 0 – não 1 – sim	HDL
29.1) Duração do diagnóstico de HDL-c baixo (em anos):	DURHDL
29.2) Idade de diagnóstico de HDL-c baixo (em anos):	IDHDL
30) Diagnóstico de Hipercolesterolemia: 0 – não 1 – sim	HIPERCOL
30.1) Duração do diagnóstico de Hipercolesterolemia (em anos):	DURHCOL
30.2) Idade de diagnóstico de Hipercolesterolemia (em anos):	IDHCOL
31) Diagnóstico de HAS: 0 – não 1 – sim	HAS
31.1) Duração do diagnóstico de HAS (em anos):	DURHAS
31.2) Idade de diagnóstico de HAS (em anos):	IDHAS
32) Complicações microvasculares do DM: 0 – não 1 – sim	COMPDM
32.1) Neuropatia periférica: 0 – não 1 – sim	NEUROP
32.2) Nefropatia: 0 – não 1 – sim	NEFROP
32.3) Retinopatia diabética: 0 – não 1 – sim	RETINOP
33) Hipoglicemias (glicemia < 60 mg/dL no último mês): 0 – não 1 – sim	HIPOG
34) Internamentos (no último ano?): 0 – não 1 – sim	INTERN
Fármacos	
35) Antidiabético oral: 0 – não 1 – sim	ADO
35.1) Metformina: 0 – não 1 – sim	MTF
35.2) Pioglitazona: 0 – não 1 – sim	PIOG
35.3) Acarbose: 0 – não 1 – sim	ACAR
35.4) Inibidor de DPP-4: 0 – não 1 – sim	IDPP4

35.5) Outros antidiabéticos: 0 – não 1 – sim (especificar)	OUTADO
36) Insulina: 0 – não 1 – sim	INS
36.1) NPH: 0 – não 1 – sim	NPH
36.2) Regular: 0 – não 1 – sim	REG
36.3) Análogo de ação lenta: 0 – não 1 – sim	AAL
36.4) Análogo de ação rápida: 0 – não 1 – sim	AAR
36.5) Dose total de insulina (em mg/kg):	DOSEINS
37) Fibrato: 0 – não 1 – sim (especificar):	FIB
38) Estatina: 0 – não 1 – sim (especificar):	ESTAT
39) Inibidor da ECA: 0 – não 1 – sim (especificar):	IECA
40) Bloqueador do receptor de angiotensina: 0 – não 1 – sim (especificar):	BRA
41) Betabloqueador: 0 – não 1 – sim (especificar):	BBLOQ
42) Diuréticos: 0 – não 1 – sim (especificar):	DIUR
43) Aspirina: 0 – não 1 – sim	AAS
44) Outros fármacos: 0 – não 1 – sim (especificar):	OUTFAR
Exame físico: realizado à época da avaliação para NAC e DE (2013 a 2014)	
45) Peso (Kg):	PESO
46) Altura (cm):	ALT
46.1) Percentil Altura:	PALT
47) IMC (kg/m ²):	IMC
47.1) Percentil IMC:	PIMC
48) Pressão arterial sistólica (mmHg):	PAS
48.1) Percentil PAS:	PPAS
49) Pressão arterial diastólica (mmHg):	PAD
49.1) Percentil PAD:	PPAD
49.2) PA acima p95:	PAALT
50) Circunferência abdominal (cm):	CA
50.1) Percentil CA:	PCA
51) Hipertrofia muscular: 0 – não 1 – sim	HIPMUSC
52) Acantose nigricans: 0 – não 1 – sim	ACANT
53) Fácies acromegálica: 0 – não 1 – sim	FACROM
54) Flebomegalia: 0 – não 1 – sim	FLEBOM

55) Perda de gordura mecânica em palmas e plantas: 0 – não 1 – sim	PGORDM
56) Estadiamento puberal:	ESTPUB
57) Bioimpedância (%):	BIOIMP
58) Índice tornozelo braquial:	ITB
Exames laboratoriais: realizados à época da avaliação para NAC e DE (2013 a 2014)	
59) Hematócrito:	HT
59.1) Hemoglobina:	HB
60) Leucócitos:	LEUC
61) Plaquetas:	PLQ
62) Glicemia de jejum:	GLIJJ
63) Hemoglobina glicada:	A1C
64) Insulina basal:	INS
65) HOMA-IR:	HOMA
66) TSH:	TSH
67) Ferritina:	FER
68) Leptina:	LEP
69) 25OHD:	VITD
70) Relação albumina creatinina urina recente:	RAC
70.1) Microalbuminúria: 0 – não (RAC < 30) 1 – sim (RAC > 30)	MICROALB
71) Proteína C reativa ultrasensível:	PCR
71.1) Risco cardiovascular: 0 – baixo risco (PCR < 0,1) 1- risco intermediário (PCR entre 0,1 e 0,3) 2 – alto risco (PCR > 0,3)	RCV
72) Colesterol total:	CT
73) HDL-c:	HDL
74) LDL-c:	LDL
75) Triglicerídeos:	TG
76) Creatinina:	CR
77) Uréia:	UR
78) TGO (AST):	TGO
79) TGP (ALT):	TGP
80) gGT:	GGT
81) Maior valor de insulina basal:	INSMAX

81.1) Glicemia à época da maior insulina basal:	GLIIMAX
81.2) Idade da maior insulinemia basal (anos):	IDINSMAX
US abdominal	
82) US abdominal (data):	DATAUSABD
82.1) Hepatomegalia: 0 – não 1 – sim	HEPATOM
82.2) Esplenomegalia: 0 – não 1 – sim	ESPLENOM
82.3) Nefromegalia: 0 – não 1 – sim	NEFROM
82.3.1) Volume rim D:	VOLRD
82.3.2) Volume rim E:	VOLRE
Ecocardiograma e Doppler de carótidas	
83) Ecocardiograma (data):	DATAECO
83.1) Massa de VE:	MVE
83.2) Índice de massa de VE (g/m^2 ou $\text{g}/\text{m}^{2,7}$):	IMVE
83.3) Fração de ejeção (%):	FE
83.4) Hipertrofia de VE: 0 – não 1 – sim	HVE
84) Doppler de carótidas (data):	DATADC
84.1) Espessura média intimal carótida D:	EMID
84.2) Espessura média intimal carótida E:	EMIE
84.3) Espessura média intimal carotídea (média):	EMIC
Dilatação mediada pelo fluxo (DMF) e Tonometria arterial periférica (PAT)	
85) DMF alterada (< 10%): 0 – não 1 – sim	DMFALT
85.1) Diâmetro basal da artéria braquial (D1 mm):	D1
85.2) Diâmetro pós-oclusão da artéria braquial (D2 mm):	D2
85.3) Percentual de DMF:	%DMF
86) PAT alterada: 0 – não 1 – sim	PATALT
86.1) BPA	BPA
86.2) AI	AI
86.3) ai@7s	Ai
86.4) PAT-Aix	PATAIx
86.5) RHI	RHI
86.6) PAT Ratio	PATRATIO
86.7) LnRHI	LNRHI

Avaliação para Neuropatia Autonômica Cardiovascular (NAC)	
87) Sintomas de disautonomia: 0 – não 1 – sim	SINT
87.1) Disautonomia TGU: 0 – não 1 – sim	DTGU
87.1.1) Polaciúria: 0 – não 1 – sim	POLAC
87.1.2) ITU (mais de 2 episódios no último ano): 0 – não 1 – sim	ITU
87.1.3) Retenção urinária: 0 – não 1 – sim	RETUR
87.1.4) Urgência miccional ou incontinência urinária: 0 – não 1 – sim	URGMIC
87.1.5) Disfunção sexual: 0 – não 1 – sim	DSEX
87.2) Disautonomia TGI: 0 – não 1 – sim	DTGI
87.2.1) Diarréia (principalmente à noite do tipo explosiva): 0 – não 1 – sim	DIAR
87.2.2) Constipação (mais de 3 dias sem evacuar): 0 – não 1 – sim	CONST
87.2.3) Incontinência fecal: 0 – não 1 – sim	INCFEC
87.2.4) Náuseas após alimentação: 0 – não 1 – sim	NAUS
87.2.5) Empachamento pós-prandial: 0 – não 1 – sim	EMPPP
87.3) Sudorese gustatória: 0 – não 1 – sim	SUDGUS
87.4) Tonturas ou desmaio ao se levantar (hipotensão postural): 0 – não 1 – sim	HPOST
88) Diagnóstico de NAC: 0 – normal 1 – incipiente 2 – clínica	DIAGNAC
88.1) Presença de NAC: 0 – não 1 – sim	NAC
88.2) NAC clínica: 0 – não 1 – sim	NACINST
88.3) NAC diagnosticada por HRV (LF e/ou HF alterados): 0 – não 1 – sim	NACHRV
88.4) NAC diagnosticada por TRCs (2 ou mais testes alterados): 0 – não 1 – sim	NAVTRC
88.5) Número de testes alterados:	NUMTESTNAC
89) Frequência cardíaca basal (bpm):	FCB
89.1 FC basal > 100 bpm: 0 – não 1 – sim	FCB100
90) Frequência respiratória (irpm):	FR
90) Teste de hipotensão ortostática (queda PA > 20 mmHg): 0 – não 1 – sim	THO
90.1) Valor da queda da PA no teste de hipotensão ortostática (mmHg):	QUEDPA
90.2) Queda da PA > 10 mmHg: 0 – não 1 – sim	QUEDPA10
91) Teste ortostático (coeficiente 30:15) alterado: 0 – não 1 – sim	COEF3015

91.1) Valor do coeficiente 30:15:	VCOEF3015
92) Teste de valsalva alterado: 0 – não 1 – sim	VAL
92.1) Valor do coeficiente de valsalva	VVAL
93) Teste respiratório (coeficiente E:I) alterado: 0 – não 1 – sim	COEFEI
93.1) Valor do coeficiente E:I	VCOEFEI
94) Componente muito baixa frequência (VLF):	VLF
94.1) VLF alterada: 0 – não 1 – sim	VLFALT
95) Componente baixa frequência (LF):	LF
95.1) LF alterada: 0 – não 1 – sim	LFALT
96) Componente alta frequência (HF):	HF
96.1) HF alterada: 0 – não 1 – sim	HFALT
97) Razão LF/HF:	LF/HF
98) Total do espectro:	TESP
99) MeanRR:	MEANRR
100) SDNN:	SDNN
101) RMSSD:	RMSSD
102) Intervalo QTc:	QTC
102.1) QTc alterado:	QTCALT
Diagnóstico molecular	
103) Mutação no gene: 0 – não realizado 1 – AGPAT2 2 – BSCL2	MUT

APÊNDICE B

OLIGONUCLEOTÍDEOS UTILIZADOS PARA A AMPLIFICAÇÃO DOS ÉXONS E REGIÕES INTRÔNICAS MARGINAIS DOS GENES *AGPAT2* E *BSCL2*

Sequências dos oligonucleotídeos utilizados na amplificação do gene *AGPAT2* com suas respectivas temperaturas de anelamento, tamanho do produto e fonte

EXON	Oligonucleotídeo	Seqüência	Temp. anelamento	Produto	Fonte
1	AGPAT2-1F AGPAT2-1R	5'-cgcaataaggggctgag-3' 5'-ggaccccctctgtgc-3'	56°C	430 pb	Agarwal
2	AGPAT2-2F AGPAT2-2R	5'-gggactctgtccgcttca-3' 5'-cagccctgtgtcctcgtc-3'	59°C	398 pb	Agarwal
3	AGPAT2-3F AGPAT2-3R	5'-ggtgctcagcagctgtcttc-3' 5'-tttctgcaaaaaccaagtcac-3'	58°C	338 pb	Agarwal
4	AGPAT2-4F AGPAT2-4R	5'-aaaacaagacccccacatcat-3' 5'-gaggagtccttgtgtgtcaag-3'	58°C	406 pb	Agarwal
5	AGPAT2-5F AGPAT2-5R	5'-cctcagctgtgcgttcc-3' 5'-gagtactcattcgccacat-3'	58°C	240 pb	Primer3
6	AGPAT2-6F AGPAT2-6R	5'-ctagggagtcagggaaga-3' 5'-agtgacagaaggggttctc-3'	56°C	472 pb	Agarwal

Sequências dos oligonucleotídeos utilizados na amplificação do gene *BSCL2* com suas respectivas temperaturas de anelamento, tamanho do produto, todos desenhados pelos pesquisadores

EXON	Oligonucleotídeo	Seqüência	Temp. anelamento	Produto
1	1F 1R	5'-cctcccacggctacaaaag-3' 5'-gagtttctctctccgctc-3'	-	294 pb
2	2F 2R	5'-tctcgttctctcaaagccagt-3' 5'-tgaggggattgaactgaatga-3'	58°	488 pb
3	3F 3R	5'-gcctagggggcaaaagaa-3' 5'-ccttctcttaggcctttctca-3'	60°	243 pb
4	4F 4R	5'-aggctaccaagaggggtt-3' 5'-ctcccaaactgctgggatta-3'	63°	378 pb
5 e 6	5,6F 5,6R	5'-ctactcaggggtggtgagg-3' 5'-aacccattacctctgcttg-3'	58°	594 pb
7 e 8	7,8F 7,8R	5'-cagagccagctgaacaaa-3' 5'-cggtgatacctaagcctca-3'	58°	566 pb
9 e 10	9,10F 9,10R	5'-accgactgagacaaggggtca-3' 5'- ATCTTCCCAGGAGCCTGAAC- 3'	58°	475 pb
11	11F 11R	5'- TAGAGCCTGAGGCCAGTGAT- 3' 5'-cctctaattggcggaaagtga-3'	58°	438 pb

APÊNDICE C

TESTE DE AVALIAÇÃO DA NEUROPATIA AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR: PASSO A PASSO

Verificar se as orientações necessárias para a realização do teste foram cumpridas. (*Check list*)

Explicar ao paciente as etapas do teste para pesquisa de NAC.

Retirar relógio, anéis, brincos e desligar celulares.

Manter o paciente em decúbito dorsal com cabeceira elevada a 45°.

Repouso mínimo de 10 minutos antes da realização do teste.

Colocar os eletrodos no paciente (escolher local com menor quantidade de pêlos para minimizar interferência na leitura do eletrocardiograma (ECG):

Eletrodo vermelho no 2º espaço intercostal direito

Eletrodo preto em região abdominal direita

Eletrodo amarelo no 2º espaço intercostal esquerdo

Eletrodo verde em região abdominal esquerda

Poderá ser utilizada micropore / esparadrapo para fixar os eletrodos e minimizar interferências.

Iniciar o teste de avaliação da NAC. / Tutorial do teste de avaliação da NAC:

Abrir o programa Poly-Spectrum.


Clicar em novo paciente: preencher os dados com nome do paciente, sexo, data de nascimento e diagnóstico resumido. Clicar em ok.

Inserir dados de altura e peso e escolher o modelo do teste: Protocolo 7 testes (nome dado aos testes de reflexo cardiovascular escolhido na reunião em São Paulo). Clicar em ok.

Na tela do programa estarão discriminados no canto à esquerda os testes de reflexos cardiovasculares (árvore de inspeção) que serão realizados. Os testes em andamento estarão em negrito.

Para iniciar o registro do ECG em repouso, clicar no ícone  monitorizar.

Avaliar se o ritmo cardíaco é regular e se há a presença de extrassístoles. A presença de arritmia ou extrassístoles em frequência superior a 6 extrassístoles/minuto contra indicam a realização do teste devido à impossibilidade de interpretação do teste.

Para iniciar a gravação do ECG de repouso (durante 5 minutos), clicar no botão  gravar. Apenas após iniciar a gravação, será registrado o ECG de repouso que determinará os resultados da análise espectral. O indicador no canto à direita da tela mostra o tempo de realização do exame, abaixo a FC instantânea.

O paciente deverá manter a frequência respiratória entre 12 – 18 irpm para minimizar a variabilidade dos testes de análise espectral.

Ao término de 5 minutos, o registro do ECG passa automaticamente para o próximo teste que será análise da variação do intervalo RR em resposta à respiração profunda. Neste teste, o paciente respira profundamente durante 5 segundos e expira ao longo de outros 5 segundos. Explique ao paciente como realizar a manobra:

Solicite ao paciente para soltar todo o ar (expirar sem inspiração anterior) e clique no botão ● gravar. Quando o cronômetro marcar 2 segundos, peça ao paciente para inspirar profundamente (o máximo que puder durante 5 segundos) e quando o cronômetro marcar 7 segundos oriente o paciente a liberar todo o ar (expirar profundamente) até o 12º segundo.

A intenção de iniciar o teste no 2º segundo é conseguir registrar o início da inspiração. Cada teste tem duração de 12 segundos (2 segundos iniciais: expiração; 5 segundos: inspiração profunda e 5 segundos finais: expiração profunda). Estimule o paciente a realizar o teste com a melhor *performance* possível durante todo o tempo.

Durante a inspiração ocorre uma taquicardia, ou seja, redução do intervalo RR e durante a expiração uma bradicardia, ou seja, aumento do intervalo RR. O índice respiratório (razão E/I) é determinado pela razão entre o RR máximo e o RR mínimo durante um 1 ciclo respiratório.

Repouso de 1 minuto.

Segundo teste de respiração profunda.

Repouso de 1 minuto.

Terceiro teste de respiração profunda.

Repouso de 1 minuto

O teste seguinte é o teste de Valsava (a passagem ao próximo teste é feita automaticamente).

Neste teste, o investigador irá segurar o manômetro em frente ao paciente e pedir que ele assope uma válvula, mantendo uma pressão de 40 mmHg durante 15 segundos. Para garantir que a pressão seja mantida em 40 mmHg durante 15 segundos, é importante que entre o bocal e o manômetro exista um escape. Ajuste este escape de ar antes do início da gravação do teste de forma que se garanta a pressão de 40 mmHg durante todos os 15 segundos.

Após a demonstração inicial da manobra de valsava, aguarde 1 minuto até a gravação dos testes. Este período de repouso é fundamental para minimizar interferências no próximo teste.

A gravação do teste de valsava só será iniciada quando o paciente atingir a pressão de 40 mmHg no manômetro. Após 15 segundos, solicita-se ao paciente para liberar a válvula e respirar normalmente e permanecer em silêncio até o término do teste que tem a duração total de 50 segundos.

Repouso de 1 minuto.

Segundo teste de Valsava.

Repouso de 2 a 3 minutos.

O próximo e último teste é o teste ortostático (a passagem ao próximo teste é feita automaticamente). Será necessário repouso com maior duração entre o Teste de valsalva e o teste ortostático, uma vez que o repouso tem influência sobre a PA e 25% da PA em posição ortostática é determinada pela PA em posição supina.

Quando clicar no botão gravar ● (após o repouso estipulado), o programa solicitará verificação da PA em posição supina (PA basal). Após o registro da PA, quando clicar no botão OK (tela de marcação da PA), será iniciada a gravação do teste ortostático e o paciente tem que ser orientado a se levantar rapidamente e se manter em ortostatismo, sem apoio, pelos próximos 3 minutos em silêncio.

A PA será verificada novamente após 1 e 3 minutos de ortostatismo. Devido ao fato do aparelho de pressão OMROM HEM 172 demorar cerca de 15 segundos para iniciar a verificação de PA, iremos solicitar a verificação da PA com 45 '' e 2'45'' após o início do ortostatismo.

Hipotensão ortostática será definida como queda de PA superior a 20 mmHg entre 1° e 3 ° minuto (a maior diferença).

Caso o paciente apresente níveis de PAS superiores a 160 mmHg, aguardar cerca de 1-2 minutos e verificar novamente a PA, uma vez que este nível pressórico pode induzir a resultados falso positivos de hipotensão ortostática e os resultados deverão ser avaliados com cautela.

Após 3 minutos, o teste está finalizado e os eletrodos poderão ser retirados do paciente.

APÊNDICE D

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informação ao participante da pesquisa:

TÍTULO DO PROJETO: ESTUDO DA RELAÇÃO GENÓTIPO E FENÓTIPO E DAS COMPLICAÇÕES METABÓLICAS E CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM LIPODISTROFIAS HERDADAS E ADQUIRIDAS

OBJETIVOS DO PROJETO:

O objetivo deste trabalho será realizar a avaliação clínico-laboratorial, cardiovascular e de neuropatia dos 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. Virgínia Oliveira Fernandes, 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 Cantídeo.

Para completar a avaliação clínica e do risco de possíveis complicações cardiovasculares (coração e vasos), serão realizadas consultas com médicos endocrinologistas e alguns exames adicionais:

- Exames laboratoriais a partir da coleta de sangue (15 mL) para avaliação das taxas de colesterol (gordura), glicose (açúcar), funcionamento dos rins, fígado, níveis de hormônios, entre outros exames importantes que podem estar alterados nessa doença.

- Raio X de ossos longos, ultrassom do abdome, pelve, tireóide e carótidas, ecocardiograma, densitometria óssea (estes exames não provocam dor ou desconforto).

- Avaliação da função endotelial (funcionamento dos vasos sanguíneos) através de dois exames:

- Ultrassonografia para avaliação de um dos vasos do braço, através de um exame indolor em que você permanecerá deitado em repouso. Será realizada uma compressão do braço com um aparelho de pressão para avaliar o diâmetro do vaso com o aparelho de ultrassom antes e depois da compressão.

▪ Avaliação dos pequenos vasos sanguíneos das pontas dos dedos através em um pequeno aparelho a ser colocado na ponta do dedo indicador. Esse aparelho não provoca dor.

• Avaliação para neuropatia cardiovascular (problema nos nervos que controlam a pressão e os batimentos cardíacos):

▪ Realização de testes para análise do sistema cardiovascular: o exame tem duração de cerca de 15 a 20 minutos e não provoca dor. É semelhante a um eletrocardiograma (ECG), com a diferença de que em um momento do exame será necessário que você faça alguns movimentos como respirar profundamente, assoprar contra uma válvula (como se fosse um balão) e se levantar.

O presente estudo também avaliará o diagnóstico genético dos diferentes tipos de lipodistrofia, através do exame dos genes envolvidos no surgimento da lipodistrofia. Esse exame servirá para um melhor entendimento da sua doença e para identificar o tipo de lipodistrofia de cada paciente.

Coleta de sangue para estudo genético: será coletada uma amostra do seu sangue (15 mililitros) para estudar o seu DNA. O DNA é o material genético encontrado em todas as células do seu organismo. Este exame ajudará ao médico do estudo a entender melhor a sua doença. A coleta será realizada através de punção com agulha para coleta de sangue e não causa problema sério para a maioria das pessoas. No entanto, ocasionalmente, a coleta de sangue pode causar desconforto mínimo no local da coleta ou hematomas (raramente).

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 o Sr (a) 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) “Virginia Oliveira Fernandes ”ou Dr (a) “ Ana Paula Dias Rangel Montenegro”, ou “Dr(a) Clarisse Melo Mourão Ponte” através dos telefones “ (85) 3366 8590” ou (85) 9994.1930 ou (85) 9995.8769 ou (85) 9944.7974.

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 no 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.

CONSENTIMENTO:

Confirmo que após receber todas as informações referente ao estudo, inclusive os riscos e benefícios, ler e entender o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tirar todas as minhas dúvidas, concordo em participar voluntariamente do estudo, assinarei o termo em duas vias e levarei uma delas para minha residência.

PACIENTE:

Nome completo
Assinatura
Data

RESPONSÁVEL LEGAL:

Nome completo
Assinatura
Data

PESQUISADOR RESPONSÁVEL ou PESSOA AUTORIZADA:

Nome completo
Assinatura
Data

APÊNDICE E

TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO 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:

TÍTULO DO PROJETO: ESTUDO DA RELAÇÃO GENÓTIPO E FENÓTIPO E DAS COMPLICAÇÕES METABÓLICAS E CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM LIPODISTROFIAS HERDADAS E ADQUIRIDAS

OBJETIVOS DO PROJETO:

O objetivo deste trabalho será realizar a avaliação clínico-laboratorial, cardiovascular e de neuropatia dos 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. Virgínia Oliveira Fernandes, 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 Cantídeo.

Para completar a avaliação clínica e do risco de possíveis complicações cardiovasculares (coração e vasos), serão realizadas consultas com médicos endocrinologistas e alguns exames adicionais:

- Exames laboratoriais a partir da coleta de sangue (15 mL) para avaliação das taxas de colesterol (gordura), glicose (açúcar), funcionamento dos rins, fígado, níveis de hormônios, entre outros exames importantes que podem estar alterados nessa doença.

- Raio X de ossos longos, ultrassom do abdome, pelve, tireóide e carótidas, ecocardiograma, densitometria óssea (estes exames não provocam dor ou desconforto).

- Avaliação da função endotelial (funcionamento dos vasos sanguíneos) através de dois exames:

- Ultrassonografia para avaliação de um dos vasos do braço, através de um exame indolor em que você permanecerá deitado em repouso. Será realizada uma compressão do braço com um aparelho de pressão para avaliar o diâmetro do vaso com o aparelho de ultrassom antes e depois da compressão.

- Avaliação dos pequenos vasos sanguíneos das pontas dos dedos através em um pequeno aparelho a ser colocado na ponta do dedo indicador. Esse aparelho não provoca dor.

- Avaliação para neuropatia cardiovascular (problema nos nervos que controlam a pressão e os batimentos cardíacos):

- Realização de testes para análise do sistema cardiovascular: o exame tem duração de cerca de 15 a 20 minutos e não provoca dor. É semelhante a um eletrocardiograma (ECG), com a diferença de que em um momento do exame será necessário que você faça alguns movimentos como respirar profundamente, assoprar contra uma válvula (como se fosse um balão) e se levantar.

O presente estudo também avaliará o diagnóstico genético dos diferentes tipos de lipodistrofia, através do exame dos genes envolvidos no surgimento da lipodistrofia. Esse exame servirá para um melhor entendimento da sua doença e para identificar o tipo de lipodistrofia de cada paciente.

Coleta de sangue para estudo genético: será coletada uma amostra do seu sangue (15 mililitros) para estudar o seu DNA. O DNA é o material genético encontrado em todas as células do seu organismo. Este exame ajudará ao médico do estudo a entender melhor a sua doença. A coleta será realizada através de punção com agulha para coleta de sangue e não causa problema sério para a maioria das pessoas. No entanto, ocasionalmente, a coleta de sangue pode causar desconforto mínimo no local da coleta ou hematomas (raramente).

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 o Sr (a) 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) “Virginia Oliveira Fernandes ”ou Dr (a) “ Ana Paula Dias Rangel Montenegro”, ou “Dr(a) Clarisse Melo Mourão Ponte” através dos telefones “ (85) 3366 8590” ou (85) 9994.1930 ou (85) 9995.8769 ou (85) 9944.7974.

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 no 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.

NOME DO ADOLESCENTE

ASSINATURA

DATA

NOME DO PESQUISADOR

ASSINATURA

DATA

APÊNDICE F

**RESULTADOS DOS TESTES MOLECULARES DOS PACIENTES COM
LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA**

Resumo dos resultados moleculares dos genes *AGPAT2* e *BSCL2* em pacientes com lipodistrofia congênita generalizada, Fortaleza – CE (n=7).

Caso Iniciais	Sexo Idade (anos)	Gene	Local	Mutação	ID
1 (RMTS)	Fem, 7	<i>BSCL2</i>	Éxon4	c.325dupA, p.Thr109Asnfs*5	rs786205071
2 (KEBS)	Fem, 7	<i>AGPAT2</i>	Éxon3	c.369_372deLGCTC, p.Leu124Serfs*26	Mutação nova
3 (JAGS)	Masc, 9	-	-	-	-
4 (ACBL)	Fem, 10	<i>BSCL2</i>	Éxon4	c.412C>T, p.Arg138*	rs137852970
5 (LCS)	Masc, 10	<i>BSCL2</i>	Éxon4	c.325dupA, p.Thr109Asnfs*5	rs786205071
6 (DRM)	Masc, 14	-	-	-	-
7 (PS)	Fem, 14	<i>BSCL2</i>	Éxon4	c.325dupA, p.Thr109Asnfs*5	rs786205071
8 (PCSFJ)	Masc, 14	<i>BSCL2</i>	Éxon4	c.301_302insAA, p.Met101Lysfs*11	rs786205069
9 (BMS)	Fem, 25	<i>AGPAT2</i>	Éxon3 Íntron4	c.369_372deLGCTC, p.Leu124Serfs*26 c.589-2A>G	Mutação nova rs116807569
10 (RMAS)	Fem, 30	-	-	-	-

APÊNDICE G

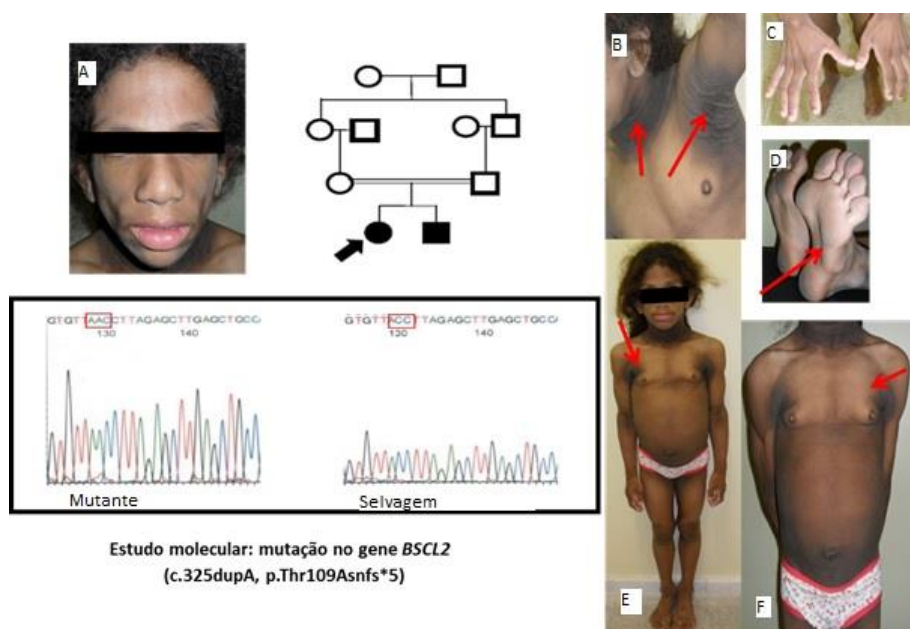
DESCRIÇÃO DOS CASOS DOS PACIENTES COM LGC

CASO 1

RMTS (DN: 16/07/2008), 7 anos, feminino, natural e procedente de Itarema/CE. Mutação em *BSCL2*.

História patológica pregressa	Percepção do fenótipo lipodistrófico aos 5 meses e diagnóstico de LGC aos 8 meses de vida. Diagnóstico de hipertrigliceridemia (TG: 442 mg/dl), HDL-colesterol baixo (HDL-c: 18mg/dL) aos 11 meses e hipercolesterolemia com 1 ano e 2 meses (CT: 185 mg/dL). Apresentou aumento da relação albumina/creatinina urinária em exame realizado aos 5 anos (RAC: 131,2 mg/g). Apresenta <i>acanthosis nigricans</i> , hiperinsulinemia (insulina basal: 102 mUI/mL) e resistência à insulina, em uso de metformina desde os 6 anos.
Exame físico	Fácies acromegálica, hipertrofia muscular, <i>acanthosis nigricans</i> (cervical, axilar e em regiões de dobras), flebomegalia, hérnia umbilical, fígado palpável e perda de gordura mecânica. Ausência de neuropatia periférica. PA: 124 x 84 mmHg (PA > p95), FC basal: 80 bpm. Est.puberal: M2P2.
Exames bioquímico-hormonais e de imagem	RAC: 131,2 mg/g; HOMA-IR: 8,3. US (2014): hepatomegalia homogênea e nefromegalia. ECO (2013): aumento do volume de átrio esquerdo e hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo de grau leve (IMVE: 64 g/m ^{2,7}). Espessura média intimal carotídea: 0,61 mm. QTc: 0,43s.
Sintomas de disautonomia	Tontura ao se levantar, polaciúria, sudorese gustativa, síncope, intolerância ao exercício.
Testes autonômicos alterados	Coeficiente respiratório, valsalva e ortostático.
Diagnóstico de NAC	NAC clínica

Figura 11 – Caso 1: RMTS, 7 anos, feminino.



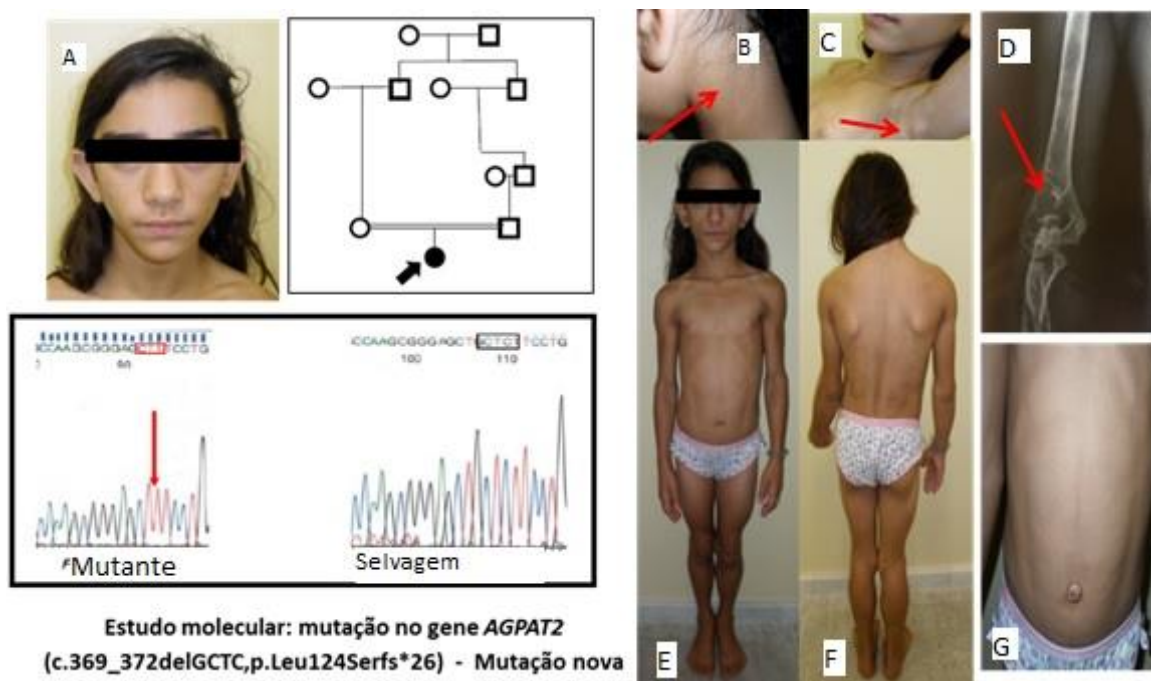
Fonte: Adaptado de Montenegro (2015).

A: fácies acromegalóide, lipoatrofia facial; B: *acanthosis nigricans* em regiões cervical e axilar; C e D: perda de gordura mecânica; E e F: hipertrofia muscular, *acanthosis nigricans* em região axilar, telarca.

CASO 2 **KEBS (DN: 01/02/2007), 7 anos, feminino, natural e procedente de Itaiçaba/CE. Mutação em AGPAT2.**

História patológica pregressa	Percepção do fenótipo de lipodistrofia e o diagnóstico ocorreram aos 5 meses. Diagnóstico de hipertrigliceridemia (TG: 519mg/dl) e de HDL-c baixo (HDL-c: 26mg/dL) com 1 ano de idade.
Exame físico	Fácies acromegálica, <i>acanthosis nigricans</i> (região de dobras, cervical e axilar), hipertrofia muscular, flebomegalia, hérnia umbilical, fígado palpável, preservação de gordura mecânica em região palmo-plantar. Ausência de neuropatia periférica. PA: 112 x 75 mmHg (normal), FC basal: 102 bpm. Estadiamento puberal: M2P2.
Exames bioquímico-hormonais e de imagem	HOMA-IR: 9,24. RAC: 3,1 mg/g. US (2014): hepatoesplenomegalia, nefromegalia. ECO (2014): normal (IMVE: 33 g/m ^{2.7}). Espessura média intimal carotídea: 0,66 mm. QTc: 0,45 s (prolongado).
Sintomas de disautonomia	Polaciúria e urgência urinária.
Testes autonômicos alterados	�
Diagnóstico de NAC	Ausente

Figura 12 – Caso 2: KEBS, 7 anos, feminino.



Fonte: Adaptado de Montenegro (2015).

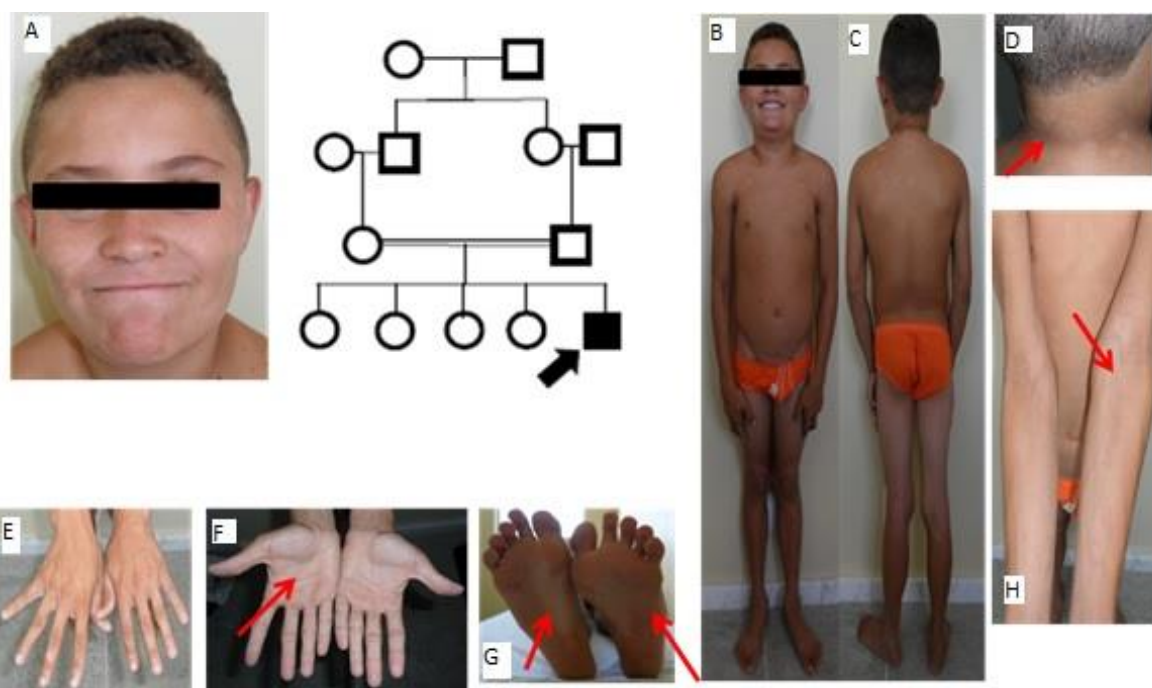
A: fácies acromegálica, lipodistrofia facial; B: flebomegalia; C: *acanthosis nigricans* em região axilar, D:  reas de radioluscência na cavidade medular óssea; E e F: hipertrofia muscular; G: hérnia umbilical, aumento do volume abdominal.

CASO 3

JAGS (DN:22/04/2005), 9 anos, masculino, natural e procedente de Icó/CE. Sem estudo genético.

História patológica progressa	Percepção do fenótipo de lipodistrofia pela família se deu aos 12 meses de vida e o diagnóstico de LGC foi aos 4 anos de idade. Diagnóstico de HDL-c baixo (HDL-c: 21,3mg/dL) aos 4 anos e de hipertrigliceridemia (TG: 200 mg/dl) aos 5 anos. Apresenta déficit cognitivo leve.
Exame físico	<i>Acanthosis nigricans</i> (cervical), flebomegalia, hérnia umbilical, fígado palpável e preservação de gordura mecânica. PA: 90 x 65 mmHg (normal), FC basal: 92 bpm. Ausência de neuropatia periférica. Estadiamento puberal: G1P1.
Exames bioquímico-hormonais e de imagem	RAC: 25,5 mg/g. HOMA-IR: 4,46. US abdominal (2014): hepatomegalia com esteatose grau leve. ECO (2014): normal. (IMVE: 36 g/m ^{2.7}). Espessura média intimal carotídea: 0,57 mm. QTc: 0,41s.
Sintomas de disautonomia	∅
Testes autonômicos alterados	∅
Diagnóstico de NAC	Ausente

Figura 13 – Caso 8: JAGS, 9 anos, masculino.



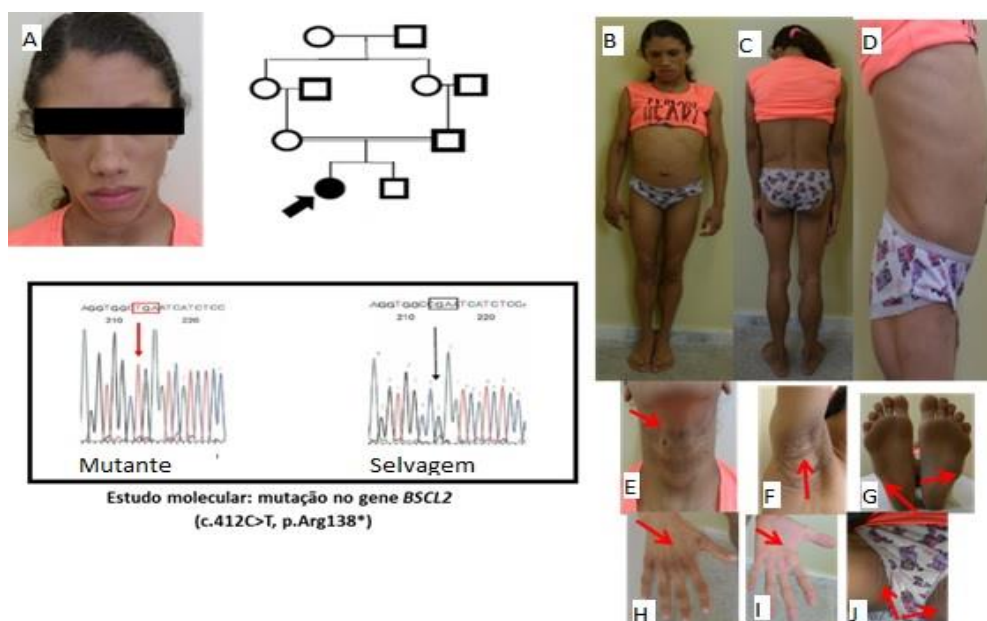
Fonte: Adaptado de Montenegro (2015).

A: fácies: discreta perda de gordura subcutânea ausência de aspecto acromegalóide; B e C: hipertrofia muscular; D: *acanthosis nigricans* em região cervical; E, F e G: perda de gordura mecânica; H: flebomegalia.

CASO 4 ACBL (DN: 26/05/2004), 10 anos, feminino, natural e procedente de Fortaleza/CE. Mutação em *BSCL2*.

História patológica pregressa	Apresenta fenótipo de lipodistrofia desde o nascimento, sendo diagnosticada com LGC aos 6 meses. Diagnóstico de hipertrigliceridemia (TG: 771mg/dl) e de HDL-c baixo (HDL-c: 29,1mg/dL) aos 6 meses e hipercolesterolemia com 1 ano (CT: 175 mg/dl). Apresenta elevação persistente de enzimas hepáticas desde 1 ano de vida, especialmente de ALT (3 a 5 vezes os valores normais). Diagnóstico de DM aos 8 anos, ocasião em que iniciou uso de metformina e pioglitazona.
Exame físico	Fácies acromegálica, hipertrofia muscular, <i>acanthosis nigricans</i> (regiões de dobras, cervical, axilar e inguinal), flebomegalia, hérnia umbilical, fígado palpável e perda de gordura mecânica. PA: 112 x 75 mmHg (normal), FC basal: 88 bpm. Estadiamento puberal: M2P2.
Exames bioquímico-hormonais e de imagem	RAC: 14,8 mg/g. HOMA-IR: 6,28. US abdominal (2014): esteatose hepática, hepatomegalia com ecotextura heterogênea. ECO (2014): normal. (IMVE: 44 g/m ^{2,7}). Espessura média intimal carotídea: 0,53 mm. QTc: 0,41s.
Sintomas de disautonomia	Ø
Testes autonômicos alterados	Coeficiente ortostático e de valsalva.
Diagnóstico de NAC	Clínica

Figura 14 – Caso 4: ACBL, 10 anos, feminino.



Fonte: Adaptado de Montenegro (2015).

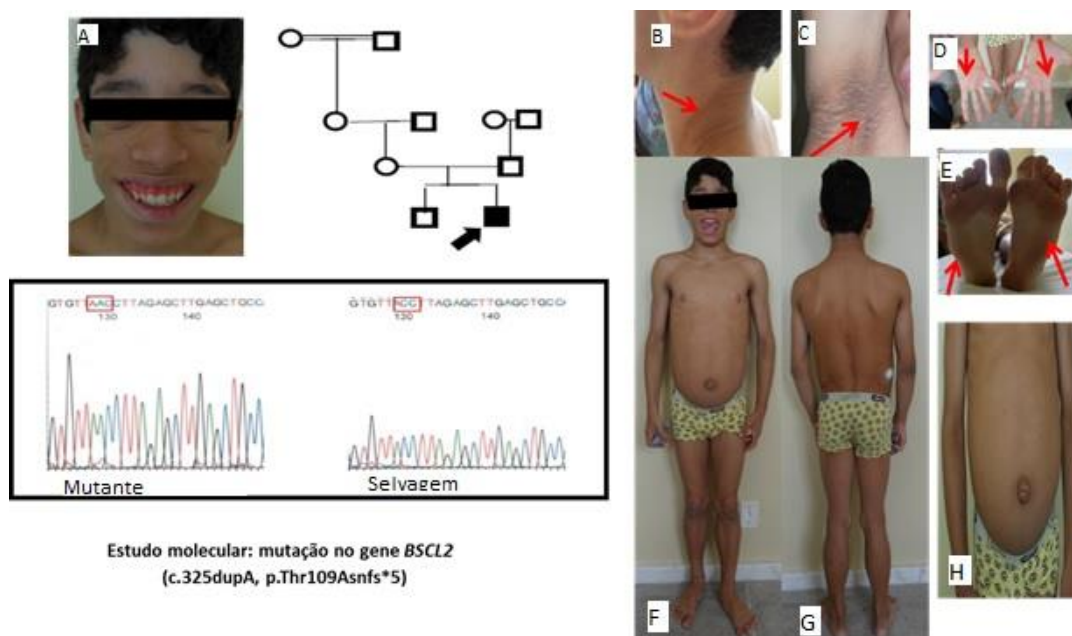
A: fácies acromegalóide, lipoatrofia facial; B e C: hipertrofia muscular; D: hérnia umbilical; E e F: *acanthosis nigricans* em regiões cervical e axilar; G, H e I: perda de gordura mecânica; J: *acanthosis nigricans* em região inguinal.

CASO 5

LCS (DN: 04/12/2004), 10 anos, masculino, natural e procedente de Fortaleza/CE. Mutação em *BSCL2*.

História patológica progressa	Apresenta fenótipo de lipodistrofia desde o nascimento, sendo diagnosticado com LGC aos 8 meses de idade. Diagnóstico de hipertrigliceridemia (TG: 471mg/dl) aos 8 meses e de HDL-c baixo (HDL-c: 23mg/dL) com um ano de vida. Teve diagnóstico de DM aos 4 anos e faz uso de metformina, pioglitazona e insulina, com difícil controle da glicemia. Desde os 8 anos apresenta elevação persistente de enzimas hepáticas, especialmente de ALT (2 a 4 vezes os valores normais). Apresenta déficit cognitivo leve.
Exame físico	Fácies acromegálica, <i>acanthosis nigricans</i> (região cervical, axilar e inguinal), hipertrofia muscular, flebomegalia, hérnia umbilical, fígado palpável e perda de gordura mecânica. PA: 118 x 70 mmHg (normal), FC basal: 109 bpm. Estadiamento puberal: G2P1.
Exames bioquímico-hormonais e de imagem	RAC: 440,8 mg/g. US (2014): fígado de dimensões aumentadas, com sinais de esteatose leve a moderada, leve esplenomegalia homogênea, nefromegalia bilateral. ECO (2014): normal. (IMVE: 29 g/m ^{2,7}). Espessura média intimal carotídea: 0,54 mm. QTc: 0,44 s (prolongado).
Sintomas de disautonomia	∅
Testes autonômicos alterados	∅
Diagnóstico de NAC	Ausente

Figura 15 – Caso 5: LCS, 10 anos, masculino.



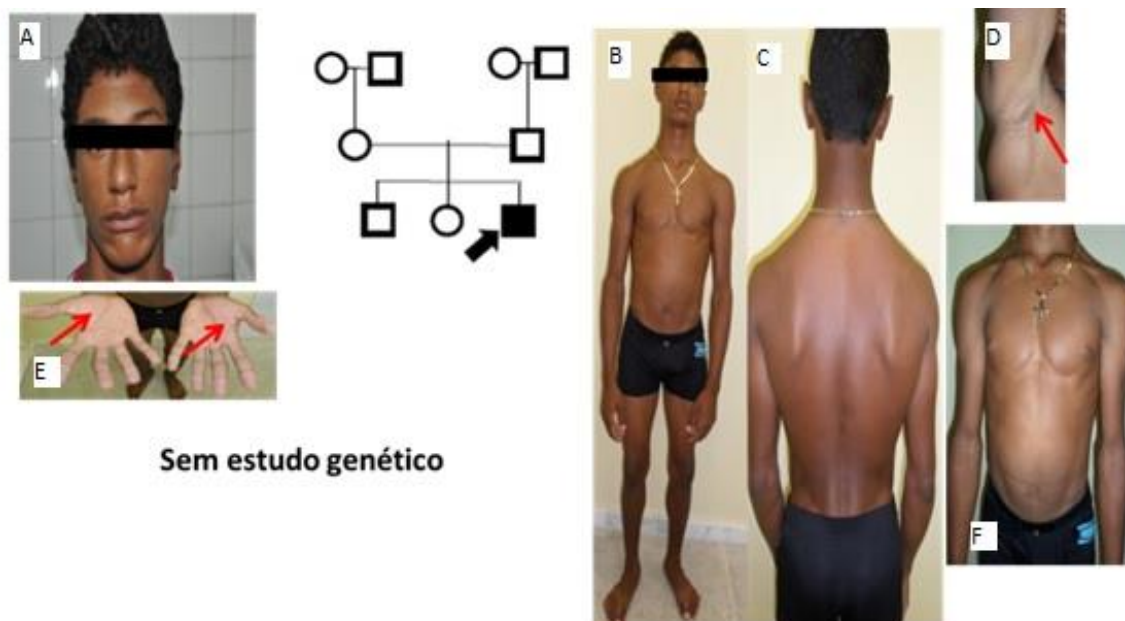
Fonte: Adaptado de Montenegro (2015).

A: fácies acromegalóide; B e C: *acanthosis nigricans* em região cervical e axilar; D e E: perda de gordura mecânica; F e G: hipertrofia muscular; H: aumento do volume abdominal e hérnia umbilical.

CASO 6 DRM (DN: 21/09/2000), 14 anos, masculino, natural e procedente de Caucaia/CE. Sem estudo genético.

História patológica pregressa	Diagnóstico de DM aos 2 meses de vida. Diagnóstico de hipertrigliceridemia (TG: 313mg/dl) e de HDL-c baixo (HDL-c: 20mg/dL) aos 9 meses e hipercolesterolemia com 1 ano e 8 meses (CT: 253 mg/dl). Fez uso de insulina até os 6 anos, quando foi suspenso devido a episódios de hipoglicemia. Desde então em uso de metformina.
Exame físico	Fácies acromegálica, <i>acanthosis nigricans</i> (região cervical), hipertrofia muscular, flebomegalia, hérnia umbilical, fígado palpável e perda de gordura mecânica. PA: 111 x 68 mmHg (normal), FC basal: 98 bpm. Ausência de neuropatia periférica. Estadiamento puberal: G4P4.
Exames bioquímico-hormonais e de imagem	RAC: 4,6 mg/g. HOMA-IR: 1,15. US abdominal (2014): hepatomegalia homogênea, nefromegalia. ECO (2014): normal. (IMVE: 38 g/m ^{2,7}). Espessura média intimal carotídea: 0,54 mm. QTc: 0,45 s (prolongado).
Sintomas de disautonomia	Ø
Testes autonômicos alterados	Ø
Diagnóstico de NAC	Ausente

Figura 16 – Caso 6: DRM, 14 anos, masculino.



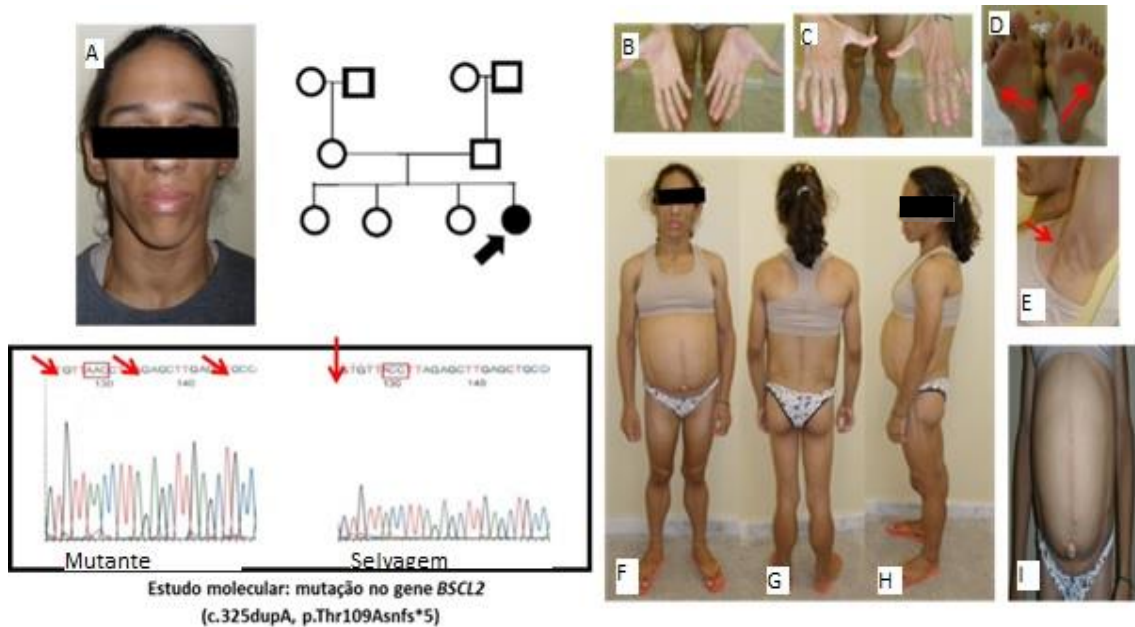
Fonte: Adaptado de Montenegro (2015).

A: fácies acromegálica; B e C: hipertrofia muscular; D: *acanthosis nigricans* em região axilar; E: perda de gordura mecânica; F: hipertrofia muscular.

CASO 7 PS (DN: 22/11/1999), 14 anos, feminino, natural e procedente de Ipueiras/CE. Mutação em *BSCL2*.

História patológica progressa	Apresenta fenótipo de lipodistrofia desde o nascimento, sendo diagnosticada com LGC com 1 m�s de vida. Níveis elevados de triglicerídeos (TG: 1914mg/dl) e HDL-colesterol baixo (HDL-c 25 mg/dL) diagnosticados desde o primeiro mês de vida. Diagnóstico de DM aos 6 anos. Faz uso de metformina, insulina e ciprofibrato, mas, a despeito do tratamento, apresenta difícil controle glicêmico e hipertrigliceridemia grave, tendo apresentado 3 episódios de pancreatite aguda. Apresenta aumento da RAC (215 mg/g) em exame realizado aos 14 anos. Apresenta diagnóstico de neuropatia periférica.
Exame físico	<i>Acanthosis nigricans</i> (região cervical, axilar e inguinal), hipertrofia muscular, flebomegalia, hérnia umbilical, fígado palpável e perda de gordura mecânica ao exame físico da região palmo-plantar. PA: 110 x 84 mmHg (PAD: percentil 95), FC: 86 bpm. Estadiamento puberal: M4P4.
Exames bioquímico-hormonais e de imagem	RAC: 215,0 mg/g. US abdominal (2014): hepatomegalia, esteatose hepática moderada, nefromegalia com altera�o de ecogenicidade parenquimatosa, discreta esplenomegalia homogênea. ECO (2014): hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo grau leve, aumento leve de �trio esquerdo. (IMVE: 89 g/m ^{2.7}). Espessura média intimal carotídea: 0,75 mm. QTc: 0,49 ms.
Sintomas de disautonomia	Tontura ao se levantar, ITU de repeti�o.
Testes autonômicos alterados	Coeficiente de valsalva, ortostático e respiratório e componente muito baixa frequência.
Diagnóstico de NAC	Clínica

Figura 17 – Caso 7: PS, 14 anos, feminino.



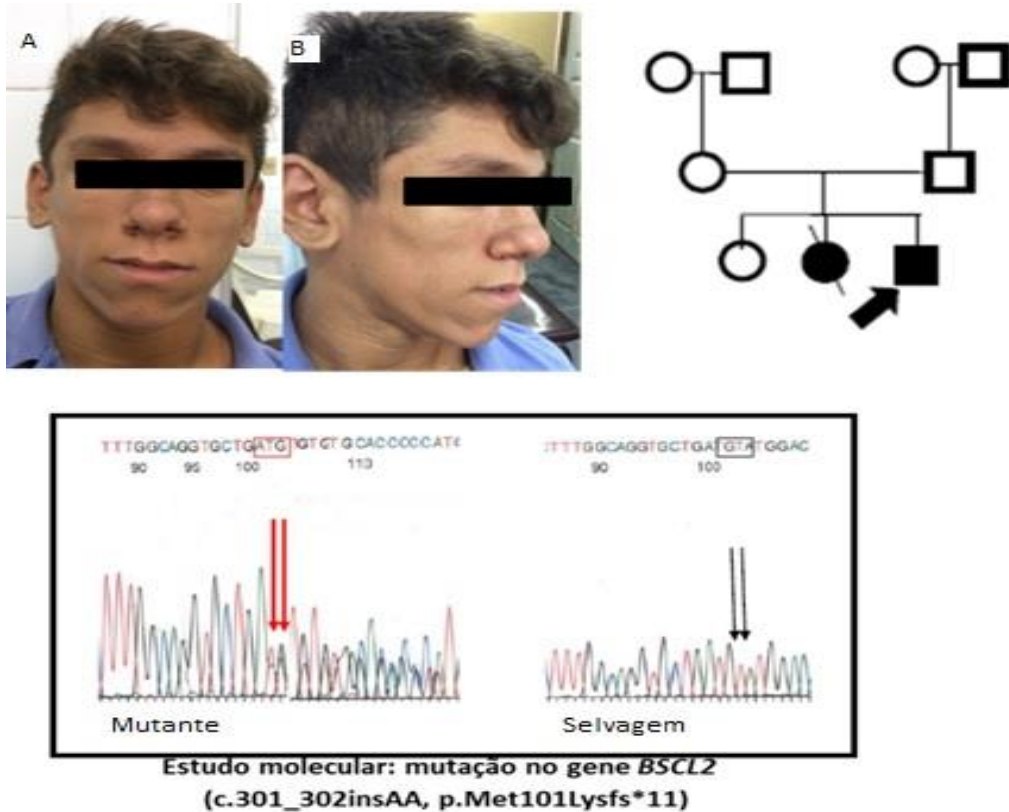
Fonte: Adaptado de Montenegro (2015).

A: f cias acromegálica, lipoatrofia facial; B, C e D: perda de gordura mecânica; E: *acanthosis nigricans* em região axilar; F, G e H: hipertrofia muscular; I: aumento do volume abdominal e hérnia umbilical.

CASO 8 **PCSFJ (DN: 08/09/1999), 14 anos, masculino, natural e procedente de Fortaleza/CE. Mutação em *BSCL2*.**

História patológica pregressa	A percepção do fenótipo de lipodistrofia pela família ocorreu aos 2 meses de vida e teve o diagnóstico de LGC com 1 ano e 9 meses. Diagnóstico de HDL-c baixo (HDL-c: 23mg/dL) aos 2 anos e hipertrigliceridemia (TG: 170 mg/dL) aos 4 anos e 6 meses. Foi diagnosticado com <i>diabetes mellitus</i> aos 14 anos de idade e faz uso de metformina desde então.
Exame físico	Fácies acromegálica, <i>acanthosis nigricans</i> (cervical e axilar), hipertrofia muscular, flebomegalia, hérnia umbilical, fígado palpável e perda de gordura mecânica ao exame físico da região palmo-plantar. PA: 135 x 70 mmHg (normal), FC basal: 72 bpm. Estadiamento puberal: G5P5.
Exames bioquímico-hormonais e de imagem	RAC: 89,5 mg/g. HOMA-IR: 7,41. US abdominal (2014): hepatomegalia com ecotextura heterogênea e sinais de esteatose moderada, esplenomegalia homogênea e volume renal aumentado bilateral. ECO (2014): hipertrofia concêntrica leve do VE. (IMVE: 65 g/m ^{2,7}). Espessura média intimal carotídea: 0,57 mm. QTc: 0,41 ms.
Sintomas de disautonomia	Ø
Testes autonômicos alterados	Ø
Diagnóstico de NAC	Ausente

Figura 18 – Caso 8: PCSFJ, 14 anos, masculino.



Fonte: Adaptado de Montenegro (2015).

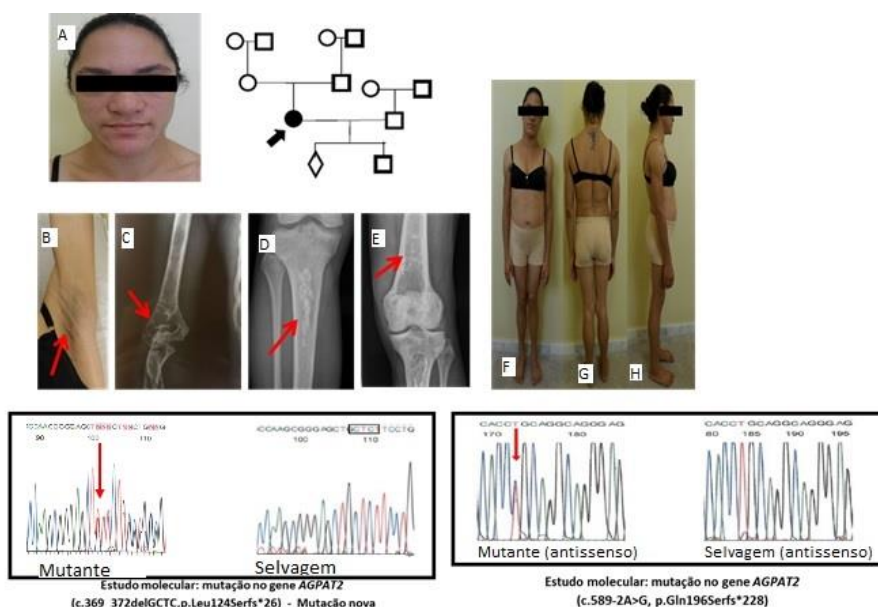
A: lipoatrofia facial; B: fácies acromegalóide.

CASO 9

BMS (DN: 30/07/1988), 25 anos, feminino, natural e procedente de Fortaleza/CE. Mutação em *AGPAT2*.

História patológica pregressa	Apresenta fenótipo lipodistrófico desde o nascimento, mas foi diagnosticada com LGC apenas aos 13 anos, ocasião em que teve diagnóstico de <i>diabetes mellitus</i> . Aos 18 anos teve diagnóstico de HAS e nefropatia diabética e aos 25 anos de neuropatia periférica e retinopatia diabética. Diagnóstico de DM aos 13 anos, HAS e neuropatia diabética aos 18 anos e neuropatia e retinopatia aos 25 anos. Faz uso de metformina, pioglitazona, insulina, enalapril, aspirina e ciprofibrato, apresentando difícil controle glicêmico e hipertrigliceridemia grave com 2 episódios prévios de pancreatite aguda.
Exame físico	Fácies acromegálica, <i>acanthosis nigricans</i> (região cervical, axilar e inguinal), hipertrofia muscular, flebomegalia, hérnia umbilical, fígado palpável e preservação de gordura com função mecânica. PA: 175 x 109 mmHg, FC basal: 96 bpm.
Exames bioquímico-hormonais e de imagem	RAC: 5335 mg/g.US (2014): hepatomegalia homogênea. ECO (2014): aumento moderado do átrio esquerdo e hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo. (IMVE: 154 g/m ²). Espessura média intimal carotídea: 0,64 mm. QTc: 0,46s (prolongado).
Sintomas de disautonomia	Tontura ao se levantar, polaciúria, urgência urinária, secura vaginal e sudorese gustativa.
Testes autonômicos alterados	Coefficiente de valsalva, ortostático e respiratório, teste da hipotensão ortostática, componente baixa frequência e de alta frequência.
Diagnóstico de NAC	Clínica

Figura 19 – Caso 9: BMS, 25 anos, feminino.



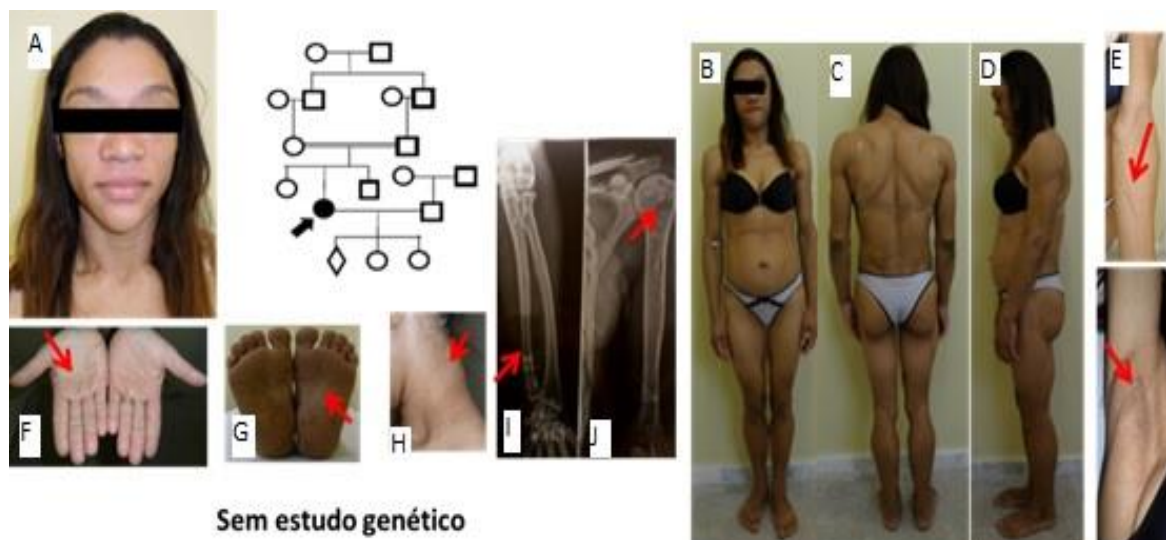
Fonte: Adaptado de Montenegro (2015).

A: fácies acromegalóide; B: *acanthosis nigricans* em região axilar; C: Área de alteração focal da densidade intramedular da região metadiafisária proximal da tíbia direita; E: Áreas de radiolucências e calcificações amorfas na cavidade medular da região metadiafisária distal do fêmur e metadiafisária proximal da tíbia; D e E: áreas de radioluminescência na cavidade medular óssea; F, G e H: hipertrofia muscular.

CASO 10 **RMAS (DN:14/12/1983), 30 anos, feminino, natural e procedente de Fortaleza/CE. Sem estudo genético.**

História patológica pregressa	Famíliares perceberam fenótipo lipodistrófico apenas aos 10 anos de vida e o diagnóstico de LGC ocorreu apenas aos 27 anos, a despeito de fazer acompanhamento em outro centro de saúde por <i>diabetes mellitus</i> desde os 16 anos de idade. Teve diagnóstico de HAS aos 30 anos. Diagnóstico de DM aos 16 anos e de HAS aos 30 anos. Faz uso de metformina e insulina.
Exame físico	Fácies acromegálica, hipertrofia muscular, <i>acanthosis nigricans</i> (cervical), flebomegalia, hérnia umbilical, fígado palpável e preservação de gordura mecânica ao exame físico da região palmo-plantar. PA: 145 x 90 mmHg, FC basal: 76 bpm.
Exames bioquímico-hormonais e de imagem	RAC: 331,9 mg/g. US abdominal: hepatomegalia e imagem cística no rim direito. ECO (2014): normal. (IMVE: 88 g/m ²). Espessura média intimal carotídea: 0,60 mm. QTc: 0,42 s.
Sintomas de disautonomia	Secura vaginal.
Testes autonômicos alterados	Coeficiente de valsalva e componente de muito baixa frequência.
Diagnóstico de NAC	Incipiente.

Figura 20 – Caso 10: RMAS, 31 anos, feminino.



Fonte: Adaptado de Montenegro (2015).

A: fácies acromegalóide; B, C e D: hipertrofia muscular; E: flebomegalia. F e G: perda de gordura mecânica; H: *acanthosis nigricans* em região cervical; I e J: áreas de radioluminescência na cavidade medular óssea.

APÊNDICE H

AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS, METABÓLICOS E CARDIOVASCULARES NOS PACIENTES COM LGC SUBDIVIDIDOS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE NAC CLÍNICA

Avaliação dos parâmetros clínico, metabólicos e cardiovasculares nos pacientes com LGC subdivididos de acordo com a presença de NAC clínica, Fortaleza – CE (n=10).

Variáveis	NAC clínica (n=4)	NAC clínica ausente (n=6)	p
Idade (anos)	12 (7; 27)	12 (7; 30)	0,914
Sexo feminino (%)	100 (4)	33,3 (2)	0,076
IMC (kg/m ²)	19,7 (16,9; 22,7)	19,0 (16,2; 22,9)	0,830
PA sistólica (mmHg)	119 (110; 175)	126 (90; 145)	1,000
PA diastólica (mmHg)	84 (70; 109)	76 (50; 90)	0,199
FC basal (bpm)	89 (86; 95)	85 (76; 109)	0,454
Hemoglobina glicada (%)	7,5 (6,0; 12,1)	6,7 (4,4; 9,6)	0,394
Glicemia de jejum (mg/dL)	196 (78; 308)	86 (70; 138)	0,201
Insulina basal (mUI/mL)	54,5 (44,3; 102,1)	25,9 (11,2; 88,0)	0,055
HOMA-IR	11,3 (6,3; 15,1)	5,6 (1,2; 9,3)	0,055
Colesterol total (mg/dL)	195 (120; 772)	136 (97; 240)	0,199
HDL-colesterol (mg/dL)	30 (22; 50)	31 (25; 41)	0,831
LDL-colesterol (mg/dL)	82 (74; 91)	81 (48; 156)	0,739
Triglicerídeos (mg/dL)	474 (110; 7123)	106 (85; 251)	0,055
Proteína C reativa (mg/dL)	1,34 (0,21; 1,99)	0,10 (0,10; 0,19)	0,006
Leptina (ng/mL)	1,15 (1,0; 1,4)	1,05 (0,8; 1,7)	0,912
RAC (mg/g)	173,1 (14,8; 5535,0)	32,5 (3,1; 444,8)	0,394
cEMI (mm)	0,62 (0,53; 0,75)	0,57 (0,54; 0,66)	0,391
QTc (ms)	0,45 (0,41; 0,49)	0,43 (0,41; 0,45)	0,386
IMVE (g/m ^{2,7} ou g/m ²)	76,5 (44; 154)	37 (29; 89)	0,109
HVE, % (n)	75 (3)	16,7 (1)	0,190
Hipertensão arterial, % (n)	25 (1)	16,7 (1)	1,000
Diabetes Mellitus, % (n)	75 (3)	66,7 (4)	1,000
Duração do DM (anos)	8 (2; 12)	9,5 (1; 14)	0,724
Nefropatia, % (n)	75 (3)	50 (3)	0,571
Neuropatia diabética sensitivo-motora, % (n)	50 (2)	0	0,133

Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda – NAC: neuropatia autonômica cardiovascular; IMC: índice de massa corpórea; PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; PCRus: proteína C reativa ultrasensível; RAC: relação albumina/creatinina; cEMI: espessura média intimal carotídea; QTc: intervalo QT corrigido; IMVE: índice de massa de VE; HVE: hipertrofia ventricular esquerda. Testes: exato de Fisher para variáveis categóricas e Mann-Whitney para as variáveis contínuas. Significância estatística $p < 0,05$.

ANEXO 1

ESCORE TOTAL DE SINTOMAS NEUROPÁTICOS
(TOTAL SYMPTOMS SCORE -TSS)

1.1 QUEIMAÇÃO: Escore _____

1.2 DOR: Escore _____

1.3 DORMÊNCIA: Escore _____

1.4 PARESTESIA: Escore _____

TABELA DE PONTUAÇÃO				
INTENSIDADE FREQÜÊNCIA	NENHUM (sem sintomas)	LEVE (sintomas não interferem ou limitam as atividades diárias, não demandando tratamento)	MODERADA (sintomas eventualmente interferem ou limitam atividades diárias, tais como sono, necessitando tratamento)	SEVERA (frequentemente os sintomas interferem com as atividades diárias, tornando o sono, atividades sociais ou profissionais inadequadas e exigindo tratamento)
NUNCA (sem sintomas)				
OCASIONALMENTE (sintomas ocorrem em até 1/3 do tempo ou ocorrem por alguns segundos ou em partes do dia ou da noite)				
FREQUENTEMENTE (sintomas ocorrem de 1/3 a 2/3 do tempo ou ocorrem por todo dia ou toda a noite)				
CONTINUAMENTE (sintomas ocorrem em mais de 2/3 do tempo ou ocorrem por alguns segundos ou em partes do dia ou da noite)				

ESCORE TOTAL: _____

ANEXO 2

ESCORE DE COMPROMETIMENTO NEUROPÁTICO

ESCORE DE COMPROMETIMENTO NEUROPÁTICO – ECN (Neuropathy Disability Score –NDS)			
Sensibilidade	Pontuação	DIREITO	ESQUERDO
VIBRATÓRIA	(0) Presente (1) Reduzido/Ausente		
TÉRMICA	(0) Presente (1) Reduzido/Ausente		
DOLOROSA	(0) Presente (1) Reduzido/Ausente		
REFLEXO AQUILEU	(0) Normal (1) Presente com Esforço (2) Ausente		
		Soma:	Soma:
		Escore total:	

- **Neuropatia Clínica:** TSS \geq 2 e NDS \geq 3 **OU** NDS \geq 6 sem sintomas (TSS $<$ 2)

ANEXO 3

VALORES DE REFERÊNCIA DOS TESTES AUTONÔMICOS
CARDIOVASCULARES

Valores de referência

LIMITE INFERIOR DA NORMALIDADE PARA OS 3 PARÂMETROS DE ANÁLISE ESPECTRAL

HOMENS				MULHERES			
IDADE	VLF	LF	HF	IDADE	VLF	LF	HF
15 - 19	260	362	236	15 - 19	404	369	250
20 - 24	260	315	185	20 - 24	404	369	250
25 - 29	236	288	167	25 - 29	266	225	125
30 - 34	236	288	167	30 - 34	266	225	125
35 - 39	255	260	167	35 - 39	178	121	103
40 - 44	255	260	167	40 - 44	178	121	103
45 - 49	172	156	64	45 - 49	178	79	49
50 - 54	172	156	64	50 - 54	178	66	45
55 - 59	142	81	55	55 - 59	126	61	45
60 - 64	142	68	55	60 - 64	126	61	45
> 65	142	63	55	> 65	126	61	45

LIMITES INFERIORES DA NORMALIDADE PARA OS 3 PARÂMETROS DOS TESTES REFLEXOS

	Idades		
	de	até	
Índice respiratório	7	20	1.23
	21	25	1.2
	26	30	1.18
	31	35	1.16
	36	40	1.14
	41	45	1.12
	46	50	1.11
	51	55	1.09
	56	60	1.08
	61	65	1.07
Índice 30:15	66	76	1.06
	77	100	1.05
	7	29	1.17
Índice Valsalva	30	49	1.09
	50	100	1.03
	7	40	1.5
	41	60	1.45
	61	100	1.35

LIMITE SUPERIOR DA NORMALIDADE PARA A HIPOTENSÃO SISTÓLICA

Queda de PA sistólica após 3 minutos para todas idades	20mmHg
--	--------

ANEXO 4**PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO**

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ESTUDO DA RELAÇÃO GENÓTIPO E FENÓTIPO E DAS COMPLICAÇÕES METABÓLICAS E CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM LIPODISTROFIAS HERDADAS E ADQUIRIDAS

Pesquisador: Virginia Oliveira Fernandes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51022215.5.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.360.021

Apresentação do Projeto:

Projeto de demanda espontânea. Tratar-se-á de um estudo transversal, no qual serão incluídos os pacientes com lipodistrofia herdada ou adquirida, acompanhados no ambulatório de endocrinologia pediátrica do HUWC-UFC. Será realizada avaliação clínica, antropométrica, exames laboratoriais e de imagem (raio X de ossos longos, US de abdome, pelve e tireóide, elastografia hepática, US doppler de carótidas, densitometria óssea e ecocardiograma transtorácico), análise molecular dos genes AGPAT2 e BSCL2, avaliação para nefropatia, retinopatia, neuropatia periférica e neuropatia autonômica cardiovascular e estudo da função endotelial.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto não apresenta óbice ético a sua execução.

Considerações Finais a critério do CEP:

A pesquisadora deverá apresentar a este CEP/HUWC, relatório após o término do estudo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não