



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

CHRISTIANE BEZERRA ROCHA LIBERATO

**ESTUDO ECOCADIOGRÁFICO DA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA DE
PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA ATRAVÉS
DA TÉCNICA DE *SPECKLE TRACKING* BIDIMENSIONAL**

FORTALEZA

2018

CHRISTIANE BEZERRA ROCHA LIBERATO

**ESTUDO ECOCADIOGRÁFICO DA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA DE
PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA ATRAVÉS
DA TÉCNICA DE *SPECKLE TRACKING* BIDIMENSIONAL**

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

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.

**FORTALEZA
2018**

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)

L666e Liberato, Christiane Bezerra Rocha.
Estudo ecocardiográfico da função ventricular esquerda de pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita através da técnica de speckle tracking / Christiane Bezerra Rocha Liberato. – 2018.
85 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2018.

Orientação: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior .

1. Lipodistrofia. 2. Função ventricular esquerda. 3. Ecocardiografia. I. Título.

CDD 610

CHRISTIANE BEZERRA ROCHA LIBERATO

ESTUDO ECOCADIOGRÁFICO DA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA DE
PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA ATRAVÉS DA
TÉCNICA DE *SPECKLE TRACKING*

Dissertação 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 Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências Médicas

Aprovada em ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

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

Dra. Ana Gardenia Liberato Ponte Farias
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Sandra Nívea dos Reis Saraiva Falcão
Universidade de Fortaleza

Aos pacientes que me auxiliaram nesta
conquista tão importante.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

A Deus, sempre, e por tudo da minha vida.

Ao meu esposo Augusto César, companheiro e amigo incondicional.

Ao meu amado filho Ivan Lucas, a razão da minha alegria.

Aos meus queridos pais Zaíra e José Cícero.

Vocês são meu alicerce, minha força, minha razão de seguir em frente.

Sempre compreendendo as muitas ausências, me apoiando e torcendo por mim.

Nunca me deixando desistir.

Sem vocês eu não estaria aqui hoje

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior, orientador desta tese e querido colega de turma. Obrigada pela orientação, incentivo e compreensão. Você é uma grande inspiração, exemplo de mestre, de profissional competente e ético.

À Prof^a. Natália Bitar, minha querida colega de pós-graduação, obrigada pelo carinho e por me ajudar nesta caminhada, mesmo estando grávida e durante todo primeiro ano de vida da pequena Beatriz. Este trabalho é seu também.

À Dra. Grayce Ellen, por sua paciência, por compartilhar seu conhecimento, por toda disponibilidade e por ampliar meu horizonte de conhecimentos.

À Prof^a. Dra. Clarisse Ponte, que me ajudou na seleção de todos os participantes do estudo e foi uma grande luz e inspiração na escrita da minha dissertação. A você meu agradecimento, carinho e minha admiração.

À Prof^a. Dra. Virgínia Fernandes, pela amizade, orientação, pela valiosa contribuição e orientação neste trabalho e participação em todo processo desse trabalho.

À Dr^a. Ana Gardenia, por todo carinho, pela paciência incondicional, pelo sorriso constante, pela disponibilidade e por sua valiosa contribuição neste trabalho. Não tenho palavras para descrever toda ajuda que me proporcionou nesta caminhada.

Ao Acadêmico Frederico Furtado, por sua disponibilidade singular, por sua paciência, ajuda inestimável e compromisso dedicados ao longo deste mestrado.

Às queridas Ivone Mary Fontenele Souza e Rita de Cássia Almeida Antunes, secretárias da Pós-Graduação em Ciências Médica, pelo exemplo de profissionalismo, disponibilidade em ajudar e constante apoio.

À querida chefe Geruza pelo incentivo, paciência, compreensão e pela amizade que me fortaleceram para concluir esta caminhada.

À querida colega de trabalho Dra. Danielle Leopoldino pelo incentivo e importante contribuição no início desta caminhada.

À Unidade de Cardiologia e Ecocardiografia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), em especial ao querido Alfredo por sempre ter auxiliado com tanta dedicação. À todos os colegas Ecocardiografistas que compreenderam e me ajudaram nas horas de ausência. Aos colegas Cláudio, Verônica e Regina que auxiliaram diariamente me proporcionando tranquilidade e muito carinho.

À Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), pelo apoio a pesquisa clínica e acadêmica, que tem feito o diferencial para o desenvolvimento da pesquisa

e dos pesquisadores em nossa instituição, pelo apoio e exemplo de organização e profissionalismo. Também aos estimados Antonio Brazil, Marcus Aurélio Costa, Samilla Ferreira e Tanila Aguiar minha gratidão por toda ajuda.

Às queridas Ivone Mary Fontenele Souza e Rita de Cássia Almeida Antunes, secretárias da Pós-Graduação em Ciências Médica, pelo exemplo de profissionalismo, disponibilidade em ajudar e constante apoio.

Ao HUWC e seu aos gestores pelo apoio às atividades de pesquisa desenvolvidas e pela busca incansável pelo melhor para a instituição.

A todos os voluntários deste estudo e seus familiares, pela confiança depositada e por se disponibilizarem a ajudar na busca de conhecimento científico para melhorias no tratamento de sua enfermidade. A vocês a minha gratidão.

RESUMO

Fundamento: A Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC) é uma doença autossômica recessiva caracterizada pela ausência do tecido adiposo corporal e armazenamento ectópico de lipídeos em diversos órgãos. Os indivíduos afetados desenvolvem grave resistência à insulina, dislipidemia, diabetes, e cursam com mortalidade cardiovascular precoce. Exames ecocardiográficos descritos previamente na LGC utilizaram apenas o ecocardiograma (ECO) convencional e o *speckle-tracking* bidimensional (ST2D), nova técnica ecocardiográfica, permite detectar alterações precoce da função miocárdica. **Objetivo:** O objetivo principal deste estudo foi avaliar a função sistólica ventricular esquerda através da técnica ecocardiográfica do ST2D, para a caracterização e quantificação da deformação miocárdica em uma casuística de pacientes com LGC. **Método:** Foi um estudo do tipo transversal incluindo 22 pacientes portadores de LGC e 22 indivíduos saudáveis, pareados por idade e sexo, realizado no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2016. Todos os participantes foram submetidos ao ECO convencional e ao ST2D. Essa técnica realizou a medida do *strain* longitudinal global (SGL), obtida pela avaliação da média do valor de deformação dos 18 segmentos do ventrículo esquerdo (VE) nas três incidências apicais padrão. Foi também realizado avaliação bioquímica dos pacientes com LGC. **Resultados:** A idade média de cada grupo foi de $14,6 \pm 10,7$ anos: 68,2% (n=15) tinham idade < 18 anos e 31,8% (n=7) ≥ 18 anos, sendo 59,0% (n=13) do sexo feminino. Todos os pacientes tinham hipoleptinemia, 95,4% (21) HDL-c baixo, 86,4% (19) hipertrigliceridemia, 72,7% (16) severa resistência à insulina, 68,2% (15) diabetes, 50% (11) esteatose hepática, 41% (9) hiperinsulinemia, 41% (9) hipercolesterolemia e 18,2% (4) hipertensão arterial sistêmica (HAS). Quando avaliados pelo ECO convencional, todos os indivíduos com LGC apresentaram fração de ejeção (FE) normal, 36,6% (8) disfunção diastólica, 31,8% (7) hipertrofia ventricular esquerda (HVE), 27,3% (6) aumento do índice de volume atrial esquerdo (IVAE), 18,2% (4) aumento do diâmetro sistólico do VE (DSVE) e 4,5% (1) do diâmetro diastólico do VE (DDVE). Comparando o grupo LGC e grupo controle, os pacientes com LGC tinham maior IVAE e índice de massa do VE (IMVE). A avaliação pelo ST2D mostrou resultados anormais do SGL em 68,2% (n=15) no grupo LGC ($p < 0,01$). O SGL foi normal em todos participantes do grupo controle. O grupo LGC também apresentou resultados anormais na avaliação do *strain* longitudinal de todos os segmentos do VE ($p < 0,01$), com exceção dos segmentos apicais. No grupo dos 22 pacientes com LGC observou-se correlação entre SGL e níveis séricos de insulina ($r=0,62$, $p=0,007$), HbA1c ($r=0,57$, $p=0,005$), glicemia ($r=0,5$, $p=0,018$) e HOMA-IR ($r=0,5$, $p=0,021$). Correlação inversa foi encontrada

entre níveis séricos de leptina e SGL ($r = -0,51$, $p = 0,005$). Evidenciou-se, ainda, correlação entre idade e SGL ($r = 0,45$, $p = 0,03$) no mesmo grupo. **Conclusão:** A técnica ecocardiográfica do *speckle-tracking* bidimensional revelou disfunção sistólica precoce do ventrículo esquerdo, apesar do estudo ecocardiográfico convencional apresentar função sistólica normal, em população jovem com LGC. A exposição precoce aos fatores de risco cardiovascular como glicemia, HbA1c e HOMA-IR elevados parecem estar relacionados ao dano miocárdico.

Palavras-chaves: Lipodistrofia. Função ventricular esquerda. Ecocardiografia.

ABSTRACT

Context: Congenital generalized lipodystrophy (CGL) is an autosomal recessive disorder characterized by the absence of functional adipocytes and lipid stored in other tissues, including muscle and liver. Affected individuals develop severe insulin resistance, dyslipidemia, hepatic steatosis and diabetes, and usually with early cardiovascular mortality. Echocardiographic (ECHO) findings previously described in CGL used only the conventional technique and two-dimensional speckle-tracking (ST2D), a new echocardiographic technique, allows the detection of early changes in myocardial function. **Objective:** Thus, this study aimed to use two-dimensional *speckle-tracking* echocardiography (2D-STE) for the characterization and measurement of myocardial deformation in a sample of CGL patients. **Design:** A cross-sectional study of 22 CGL patients and 22 healthy subjects, matched for sex and age, from 2013 to 2016. All participants undergone standard conventional ECHO and 2D-STE using Vivid 7 and Vivid 9 ultrasound system (GE Vingmed Ultrasound, Milwaukee, WI, USA). This technique includes global longitudinal *strain* (GLS) measure, obtained by evaluating the mean of the *strain* value of the 18 segments of the left ventricle (LV) in the three standard apical views. Biochemical evaluation was performed on the CGL group. **Results:** The mean age was 14.6 ± 10.7 years: 68.2% (15) participants < 18 years of age and 31.8% (7) participants ≥ 18 years of age. There were 59% (13) women. All CGL patients had hypoleptinemia, 95.4% (21) low HDL-c, 86.4% (19) hypertriglyceridemia, 72.7% (16) severe insulin resistance, 68.2% (15) diabetes, 50% (11) hepatic steatosis, 41% (9) hyperinsulinemia, 41% (9) hypercholesterolemia and 18.2% (4) high blood pressure. When evaluated by conventional ECHO, all CGL group presented normal ejection fraction (EF), 36.6% (8) diastolic dysfunction, 31.8% (7) left ventricular hypertrophy (LVH), 27.3% (6) left atrial volume index (LAVI) increase, 18.2% (4) left ventricular systolic diameter (LVSD) increase and 4.5% (1) left ventricular diastolic diameter (LVDD) increase. Comparing CGL and control groups, the CGL subjects had higher LAVI and LV mass index (LVMI). Evaluation by 2D-STE showed abnormal results of global longitudinal *strain* (GLS) in 68.2% (15) of CGL group ($p < 0.01$). The GLS was normal in all control group. CGL group also had abnormal results in the evaluation of GLS and in the all LV segments longitudinal *strain* ($p < 0.01$), except for the apical segments. In the group of 22 patients with CGL, was found correlation between GLS and insulin ($r = 0.62$, $p = 0.007$), HbA1c ($r = 0.57$, $p = 0.005$), blood glucose ($r = 0.5$, $p = 0.018$) and HOMA-IR ($r = 0.5$, $p = 0.021$). A significant inverse correlation was noted between GLS and leptin ($r = -0.51$, $p = 0.005$). There was also correlation between age and SGL ($r = 0.45$, $p = 0.03$) in the same group. **Conclusion:**

Two-dimensional *speckle-tracking* echocardiography revealed early left ventricular systolic dysfunction, even with a normal systolic function by conventional echocardiography in a young population with CGL. Early exposure to cardiovascular risk factors such as high blood glucose, HbA1c and HOMA-IR are related to myocardial damage.

Keywords: Lipodystrophy. Ventricular Function, Left. Echocardiography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Características fenotípicas dos dois primeiros casos descritos de paciente com lipodistrofia generalizada congênita	18
Figura 2.	Exemplo de paciente com Lipodistrofia Generalizada Congênita tipo I	20
Figura 3.	Exemplo de paciente com Lipodistrofia Generalizada Congênita tipo II	21
Figura 4.	Evolução dos métodos ecocardiográficos	31
Figura 5.	Teoria da banda helicoidal única de Torrent-Guasp	32
Figura 6.	Princípio da técnica de <i>Speckle-Tracking</i> Bidimensional	33
Figura 7.	Marcação das bordas internas do ventrículo esquerdo para delimitar a região de interesse do miocárdio, incidência apical de 3 câmaras.....	44
Figura 8.	Escala de gráficos e cores representando o <i>Strain</i> 2D dos 18 segmentos do VE nos cortes apicais.....	45
Figura 9.	Mapa polar ou bull's eye apresentando os valores do <i>strain</i> segmentar e <i>strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo.....	46
Figura 10.	Mapa polar ou bull's eye de 04 pacientes do estudo com Lipodistrofia Generalizada Cômgenita.....	47
Figura 11.	Gráfico dos valores do <i>strain</i> global longitudinal de 22 pacientes com lipodistrofia congênita generalizada e 22 indivíduos saudáveis categorizados por idade.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características clínicas dos subtipos de lipodistrofia generalizada congênita..	23
Tabela 2.	Critérios clínicos para diagnóstico da lipodistrofia generalizada congênita	24
Tabela 3.	Revisão da literatura das alterações cardíacas em 45 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita.....	29
Tabela 4.	Comparação dos dados do ecocardiograma convencional dos 22 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita e 22 indivíduos do grupo controle classificados pela faixa etária.....	49
Tabela 5.	Número e porcentagem dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita e <i>Strain</i> Global Longitudinal alterado, categorizados por idade.....	50
Tabela 6.	Características clínicas, metabólicas, tipo de mutação, fração de ejeção, outros parâmetros ecocardiográficos e <i>strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo dos 22 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita.....	51
Tabela 7.	<i>Strain</i> segmentar e global longitudinal dos 22 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita e dos 22 indivíduos do grupo controle.....	52
Tabela 8.	Correlação das variáveis metabólicas e <i>strain</i> global longitudinal dos 22 pacientes com lipodistrofia congênita generalizada.....	53
Tabela 9.	Correlação dos parâmetros do ecocardiograma convencional e <i>strain</i> global longitudinal dos 22 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AGLs	Ácidos Graxos Livres
AGPTs	Acilglicerol-3-fosfato aciltransferase
ASC	Área de superfície corpórea
Bbl	Betabloqueador
BRA	Bloqueador do Receptor de Angiotensina
CT	Colesterol Total
DDVE	Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
DM	Diabetes Mellitus
DSVE	Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo
DT	<i>Doppler</i> Tecidual
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
Est	Estatinas
FE	Fração de Ejeção
FDA	Food and Drugs Administration
GE	General Eletrics
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL-c	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Modelo de avaliação da homeostasia – Resistência à Insulina
HVE	Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo
IAo	Insuficiência Aórtica
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IGF-1	Fator de crescimento insulina-símile tipo 1
IM	Insuficiência Mitral
IMVE	Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo
IT	Insuficiência Tricúspide
IVAE	Índice de Volume do Átrio Esquerdo
LDL-c	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
LGC	Lipodistrofia Generalizada Congênita

LP-DASA	LabPasteur – Diagnósticos da América
Modo A	Modo de Amplitude
Modo M	Modo Unidimensional
MPKS-eNOS	Enzima responsável pela sensibilidade à insulina
MTF	Metformina
NHI	National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA
PW	<i>Doppler</i> pulsátil
QT	Intervalo QT
RCV	Risco Cardiovascular
ROI	Região de Interesse
RI	Resistência à insulina
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SBS	Síndrome de Berardinelli-Seip
SGL	<i>Strain</i> Global Longitudinal
SNC	Sistema Nervoso Central
ST2D	<i>Speckle-tracking</i> bidimensional
TG	Triglicerídeos
TZD	Tiazolidinedionas ou Glitazonas
UFC	Universidade Federal do Ceará
VDAE	Volume Diastólico do Átrio Esquerdo
VE	Ventrículo Esquerdo
4C	Incidência de 4 câmaras
3C	Incidência de 2 câmaras
2C	Incidência de 3 câmaras

LISTA DE SÍMBOLOS

- ♂ Sexo masculino
- ♀ Sexo feminino
- Ω3 Ômega 3
- ® Marca Registrada

Sumário

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 Lipodistrofia Generalizada Congênita	18
1.1.1 Aspectos históricos e epidemiológicos.....	18
1.1.2 Subtipos de lipodistrofia generalizada congênita.....	19
1.2 Manifestações clínicas da lipodistrofia generalizada congênita	23
1.3 Distúrbios metabólicos da lipodistrofia generalizada congênita	25
1.4 Alterações cardiovasculares na LGC	26
2. JUSTIFICATIVA	35
3. OBJETIVOS	36
3.1 Objetivo Geral	36
3.2 Objetivos Específicos	36
4. MÉTODOS	37
4.1 Tipo de estudo	37
4.2 Local do estudo	37
4.3 Aspectos éticos	37
4.4 Participantes da Pesquisa	37
4.4.1 Grupo LGC.....	37
4.4.2 Grupo controle saudável.....	37
4.5 Delineamento do estudo	38
4.6 Coleta de Dados	38
4.6.1 Avaliação clínica.....	38
4.6.1.1 <i>Ectoscopia</i>	39
4.6.1.2 <i>Cálculo da área de superfície corpórea (ASC)</i>	39
4.6.1.3 <i>Mensuração da pressão arterial</i>	39
4.6.2 Exames laboratoriais.....	39
4.6.3 Estudo molecular.....	41
4.6.4 Ultrassonografia abdominal.....	41
4.6.5 Ecocardiograma convencional.....	42
4.6.6 Estudo da Deformação Miocárdica pelo Speckle-tracking Bidimensional.....	43
4.7 Análise Estatística	47
5. RESULTADOS	48
5.1 Descrição da casuística	48

5.1.1 Grupo LGC.....	48
5.1.2 Grupo controle.....	48
5.2 Ecocardiograma Convencional	48
5.3 Ecocardiograma com <i>speckle tracking</i> bidimensional.....	49
6. DISCUSSÃO.....	54
7. CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS	60
APÊNDICE B	73
APÊNDICE C.....	76

1. INTRODUÇÃO

A Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC) é uma doença autossômica recessiva rara caracterizada pela ausência total ou quase total de tecido adiposo subcutâneo, observada desde o nascimento ou início da infância. A LGC cursa com deficiência de leptina, grave resistência à insulina (RI), diabetes mellitus (DM), dislipidemia, esteatose hepática, aterosclerose prematura, hipertensão arterial sistêmica (HAS), condições bem reconhecidas como importantes fatores de risco cardiovascular (RCV) aumentando a morbi-mortalidade cardíaca (GARG; MISRA, 2004).

As manifestações cardíacas descritas nesses pacientes incluem cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, HAS, infarto do miocárdio, arritmias e morte súbita (BROWN et al., 2016; RÊGO et al., 2010). Todas as alterações da morfologia e função cardíacas já descritas nessa população foram evidenciadas através da técnica convencional de avaliação ecocardiográfica. O ecocardiograma (ECO) convencional é o exame mais comum utilizado na prática clínica para avaliar a função miocárdica do ventrículo esquerdo (VE), no entanto tem sensibilidade relativamente baixa na detecção de anormalidades subclínicas da contração miocárdica (AMUNDSEN et al., 2006).

Uma nova ferramenta ecocardiográfica que possibilita essa detecção precoce, devido sua alta acurácia em avaliar a função ventricular, é a técnica de *speckle tracking* bidimensional (ST2D), que analisa o percentual de deformação das fibras miocárdicas ao longo do ciclo cardíaco (AMUNDSEN et al., 2006) e é mais sensível que o ECO convencional na avaliação da função do VE (LEITMAN et al., 2004; REISNER, 2004; SITIA; TOMASONI; TURIEL, 2010; SHAH; SOLOMON, 2012).

Como as complicações cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade na LGC (BROWN et al., 2016), e as publicações sobre a avaliação cardíaca nesta população, são escassas e, em sua maioria, tratam de relatos de casos (BHAYANA et al., 2002; FARIA et al., 2009; FRIGULS et al., 2009; KHALIFE; MOURTADA; KHALIL, 2008; RAJAB et al., 2010; RÊGO et al., 2010; SCATTEIA et al., 2016; VIEGAS et al., 2000), a identificação de alterações cardíacas subclínicas através do estudo da deformação miocárdica nessa população de alto risco, pode possibilitar a instituição de uma estratégia terapêutica adequada e precoce, melhorando, portanto, o prognóstico do paciente.

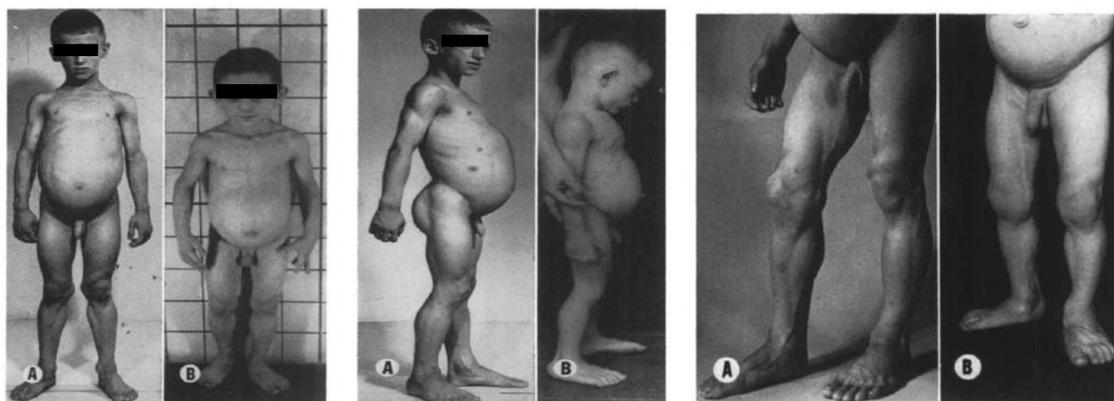
1.1 Lipodistrofia Generalizada Congênita

1.1.1 Aspectos históricos e epidemiológicos

A lipodistrofia generalizada congênita (LGC) ou Síndrome de Berardinelli-Seip (SBS) é uma condição rara, de herança autossômica recessiva, descrita primeiramente por Waldemar Berardinelli em 1954 em dois pacientes brasileiros. Posteriormente, em 1959, Seip descreveu três pacientes com as mesmas características clínicas, sendo dois deles irmãos. Assim, consagrou-se a denominação da Síndrome de Berardinelli-Seip (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 e 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 há predomínio 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).

1.1.2 Subtipos de lipodistrofia generalizada congênita

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

Até o momento, os genes implicados no surgimento dos quatro subtipos de LGC são:

- *AGPAT2*, localizado no cromossomo 9q34, que codifica a enzima 1-acilglicerol-3-fosfato aciltransferase 2 (AGPAT2) e está associado com LGC tipo 1;
- *BSCL2*, localizado no cromossomo 11q13, responsável pela codificação da proteína seipina, associado com LGC tipo 2;
- *CAVI* (*Caveolin1*), presente no cromossomo 7q31 e associado à LGC tipo 3 (KIM et al., 2008) e
- *PTRF* (*polymerase I and transcript release factor*), que fica no cromossomo 17q21 e associa-se à LGC tipo 4.

Os genes *AGPAT2* e *BSCL2* são responsáveis por 95% de todos os casos de LGC descritos até o momento (MAGRE et al., 2001). Além dos quatro genes anteriormente citados, há descrições de casos de indivíduos com características fenotípicas compatíveis com LGC que apresentam mutações nos genes *PPARG* e *FOS* (DYMENT et al., 2014; KNEBEL et al., 2013).

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 (TG) no interior do adipócito. A biossíntese de TG 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 TG e disfunção do adipócito devido à falta de fosfolípidos (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 periarticulares, 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 paciente com diagnóstico de LGC tipo 1.

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



Fonte: Adaptada de Montenegro (2015).

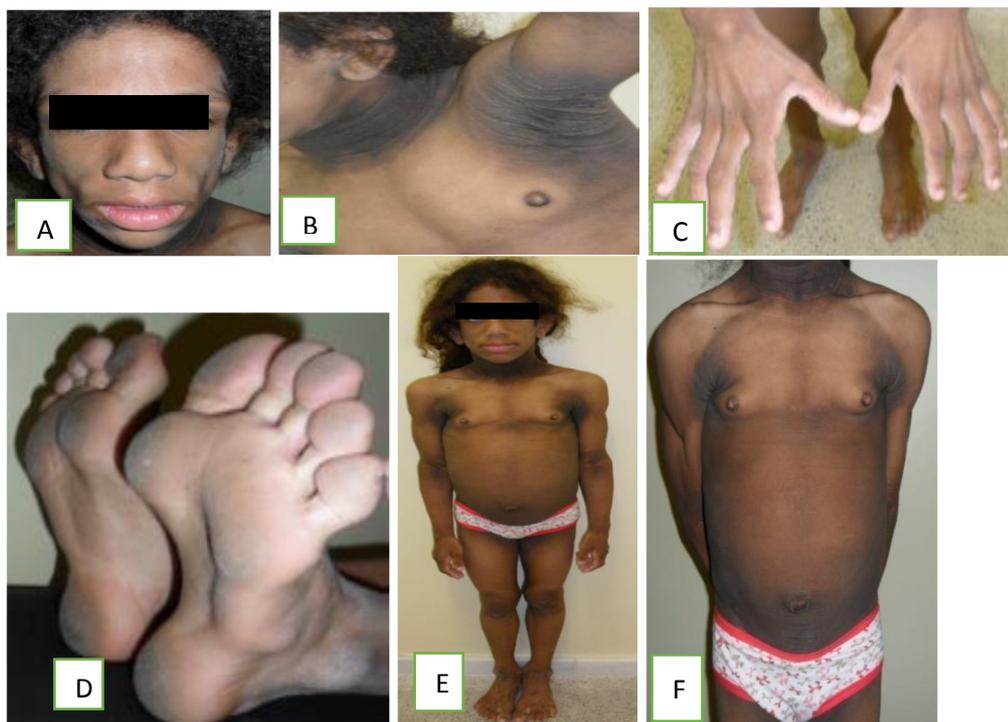
Notas: 25 anos, feminina, LGC tipo 1. A: Fácies acromegalóide; B: *Acanthosis nigricans* em região axilar; C, D e E: Hipertrofia muscular ; F e G: Preservação de gordura em palmas das mãos e plantas dos pés.

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 fosfolípídeos e TG e de modular a diferenciação adipocitária (FEI et al., 2008; SZYMANSKI et al., 2007).

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 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 e F: hipertrofia muscular, *acanthosis nigricans* em região axilar, telarca.

A LGC tipo 3 é causada por 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, mantêm 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 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, RI, DM desde os 13 anos, hipertrigliceridemia, baixa estatura, megaesôfago funcional e resistência à vitamina D (PATNI; GARG, 2015).

A LGC tipo 4 é causada por mutações no gene *PTRF*, localizado no cromossomo 17q21, 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). A tabela 1 mostra as características clínicas de cada tipo de LGC descritas por Patni e Garg (2015).

Tabela 1. Características clínicas dos subtipos de lipodistrofia generalizada congênita

Complicação	LGC tipo 1	LGC tipo 2	LGC tipo 3	LGC tipo 4
Tecido adiposo	Ausência de tecido adiposo metabolicamente ativo Preservação do tecido adiposo mecânico	Ausência do tecido adiposo metabolicamente ativo e do tecido adiposo mecânico	Ausência de tecido adiposo metabolicamente ativo Preservação do tecido adiposo mecânico e da medula óssea	Ausência de tecido adiposo metabolicamente ativo Preservação do tecido adiposo mecânico e da medula óssea
Complicações cardiovasculares	Sem relatos	Cardiomiopatia	Sem relatos	Cardiomiopatia, Arritmias ventriculares, QT longo, Morte súbita
Ossos, articulações e marcha	Lesões líticas focais em ossos longos após puberdade	Marcha espástica	Baixa estatura	Osteopenia, deformação metáfise distal, rigidez articular e instabilidade atlanto-axial
Complicações gastrointestinais	Sem relatos	Sem relatos	Megaesôfago funcional	Estenose pilórica congênita
Musculatura esquelética	Sem relatos	Sem relatos	Sem relatos	Miopatia congênita
Outras características	Características acromegalóide com aumento da mandíbula, mãos e pés	Teratozoospermia	Hipocalcemia secundária à resistência à vitamina D	Início tardia da lipodistrofia na infância

Fonte: Adaptada de PATNI; GARG, Nat. Rev. Endocrinol., v. 11, n. 9, p. 522-534, Sept. 2015.
LGC = Lipodistrofia Generalizada Congênita.

1.2 Manifestações clínicas da lipodistrofia generalizada congênita

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

Em comum, todas as formas de LGC apresentam redução ou ausência quase completa de tecido adiposo corporal e a maioria das manifestações clínicas dessa doença decorre das consequências metabólicas deletérias advindas da ausência desse tecido, reconhecido como um órgão dinâmico com capacidade de sintetizar e secretar diversos hormônios, citocinas, fatores de crescimento e outros peptídeos com ação endócrina e parácrina, que podem afetar profundamente a homeostase corporal (GARG, 2006).

As manifestações clínicas surgem precocemente, 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). Os critérios para o diagnóstico da LGC podem ser observados na tabela 2 (PATNI; GARG, 2015).

Tabela 2. Critérios para o diagnóstico da lipodistrofia generalizada congênita

Critérios diagnósticos para LGC:
Critérios essenciais:
1. Ausência total ou quase total do tecido adiposo subcutâneo (tronco, membros e face) e hipertrofia muscular das extremidades (pseudo-hipertrofia muscular), presentes ao nascimento ou logo após.
2. Padrões característicos de distribuição de gordura corporal no exame físico e RNM corporal consistente com os diferentes subtipos de LGC
Critérios confirmatórios:
1. Diagnóstico molecular baseado no estudo genético
Características clínicas LGC:
1. Hipertrofia muscular das extremidades
2. Veias subcutâneas superficiais proeminentes
3. Crescimento acelerado
4. Apetite voraz
5. Proeminência do umbigo ou hérnias umbilicais
6. Hepatomegalia e / ou esplenomegalia
7. <i>Acanthosis nigricans</i>
8. Hirsutismo leve e clitoromegalia em pacientes do sexo feminino
9. Períodos menstruais irregulares com ovários policísticos
10. Idade óssea avançada

Fonte: Adaptada de PATNI; GARG, Nat. Rev. Endocrinol., v. 11, n. 9, p. 522-534, Sept. 2015.
LGC = Lipodistrofia Generalizada Congênita. RNM = ressonância nuclear magnética.

As profundas anormalidades metabólicas que caracterizam a LGC decorrem do acúmulo de gordura ectópica em fígado, músculos e outros órgãos e podem resultar em comprometimento importante da função de múltiplos órgãos e sistemas. A menor capacidade oxidativa e de armazenamento de gordura nesses locais promove redução da utilização de glicose pela musculatura esquelética e maior produção hepática de glicose, elevando o fluxo de ácidos graxos livres (AGLs), contribuindo para a esteatose hepática, dislipidemia e RI, levando ao desenvolvimento de DM (GARG, 2006; GOODPASTER; KELLEY, 1998; PHILLIPS et al., 1996; WAJCHENBERG, 2000).

1.3 Distúrbios metabólicos da lipodistrofia generalizada congênita

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 pelos adipócitos, cujos níveis encontram-se substancialmente reduzidos nos indivíduos com LGC.

A leptina é um hormônio produzido exclusivamente pelos adipócitos, constituído por 167 peptídeos, descoberto por Zhang e colaboradores em 1994 (ZHANG et al., 1994). É uma adipocina responsável pela informação para o sistema nervoso central (SNC) da reserva energética existente e como consequência controla o metabolismo de todo o corpo. Essa informação induz uma resposta apropriada do SNC na ingesta alimentar e no gasto energético (ALLISON ; MYERS, 2014; 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 TG 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).

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 (MEDICAL LETTER, 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., 2015; BELTRAND et al., 2007; CHAN et al., 2011; EBIHARA et al., 2007; ZADEH et al., 2013).

Os pacientes com LGC apresentam importante resistência periférica e hepática à ação da insulina (GARG; MISRA, 2004; PARDINI et al., 1998). O acúmulo de TG que ocorre no fígado e na musculatura esquelética contribui para a instalação da RI (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).

A grave RI e as anormalidades metabólicas associadas podem aparecer desde o nascimento. A maioria dos pacientes desenvolvem hiperinsulinemia e 45% desenvolvem DM durante a puberdade, mas pode acometer faixas etárias mais precoces (VAN MALDERGEM et al., 2002).

A instalação do DM na lipodistrofia configura o diagnóstico de DM lipoatrófico ou DM tipo 3B ou secundário a defeitos genéticos na ação da insulina, sendo a RI 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. 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 o controle do DM é extremamente difícil, suas complicações (doenças cardiovasculares, nefropatia, neuropatia, retinopatia) ocorrem com mais frequência e com menor tempo de doença, sendo as principais causas de morbidade e mortalidade (GARG, ; CHANDALIA; VUITCH, 1996; ROSSETTI et al., 1997; GARG; MISRA, 2004; BROWN et al., 2016).

A hipertrigliceridemia está presente em 70% dos pacientes com LGC e aparece em sua maioria na infância tardia e adolescência. Hipertrigliceridemia severa está muitas vezes associada com xantomas eruptivos e pancreatite recorrente, particularmente em pacientes com DM não controlado (PATNI; GARG, 2015). Têm se levantado a hipótese de “cardiomiopatia lipotóxica” por excessivo acúmulo de TG nos miócitos (esteatose cardíaca), podendo ser uma das causas para justificar o acometimento cardíaco (BJORNSTAD; FOERSTER; IHLEN, 1996); NELSON et al., 2013). Os níveis de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) estão diminuídos, podendo ainda, haver elevação do colesterol total (CT) e do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) (RÊGO et al., 2010).

1.4 Alterações cardiovasculares na LGC

Diversas alterações cardíacas têm sido descritas em pacientes com LGC. A maioria das publicações são relatos de casos que reportaram as seguintes alterações cardiovasculares: hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), cardiomegalia, cardiomiopatia hipertrófica, disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE) e HAS (RÊGO et al., 2010). Os

mecanismos envolvidos no desenvolvimento das alterações cardíacas desses pacientes não estão plenamente elucidados.

Observa-se que as manifestações cardíacas são mais frequentes e surgem em idade mais precoce entre os pacientes com mutações no gene *BSCL2* (LGC 2) (AGARWAL; GARG, 2006; BHAYANA et al., 2002). Pacientes com mutações no gene *PTRF* (LGC 4) têm predisposição a várias arritmias cardíacas como taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, intervalo QT longo e morte súbita (RAJAB, 2010). LUPSA et al. (2010) relataram o caso de um paciente com mutação do *AGPAT2* que necessitou de transplante cardíaco devido à insuficiência cardíaca congestiva (ICC) grave.

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). 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 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).

Estudo de Rego et al. (2010) mostrou elevada prevalência de HVE ao ECO (54,5%) 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. Os padrões da função sistólica foi encontrado alterado em apenas um paciente e não foi detectado nenhuma anormalidade na função diastólica do VE pelo ECO convencional. A FE foi realizada pelo método de Simpson e a função diastólica pelos critérios utilizados na época (RAKOWSK,1996). Demonstrou 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.

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*. Apenas 17% dos pacientes com HVE tinham HAS, sugerindo que esta não deve ser o mecanismo mais importante da hipertrofia ventricular. Disfunção sistólica do VE, avaliada pelo ECO foi encontrada em 14% dos pacientes, sendo mais frequente disfunção de grau leve. Dilatação do VE com disfunção sistólica grave foi encontrada em apenas uma (01) paciente, com LGC tipo 1 e foi submetida à transplante cardíaco. Além disso, os indivíduos com LGC tipo 2 também apresentaram outras anormalidades ao eletrocardiograma (ECG), como alteração do intervalo QT, anormalidades inespecíficas em onda T e sobrecarga do VE (LUPSA et al., 2010).

Viegas et al. (2000) descreveram um caso de insuficiência cardíaca descompensada devido à severa hipertrofia do ventrículo esquerdo com disfunção diastólica importante e função sistólica do VE normal ao ECO.

Na literatura temos relato publicado de um caso de uma paciente do sexo feminino, 17 anos, portadora de LGC, que desenvolveu quadro de miocardiopatia dilatada com disfunção sistólica do VE, após infarto do miocárdio em região inferior e apical, com as artérias coronarianas normais ao cateterismo cardíaco (KHALIFE; MOURTADA; KHALIL, 2008).

Ressalta-se ainda que as graves alterações metabólicas observadas na LGC favorecem a instalação de aterosclerose prematura (SANON et al., 2016). No entanto, estudos que tenham avaliado marcadores precoces de doença aterosclerótica nesses pacientes são escassos. Chandalia et al. (1995) descreveram em achados de necrópsia de pacientes com LGC, placas de ateromas com 20% de estenose em artérias coronárias esquerda e direita. Estudos de autópsia também revelaram no exame histopatológico, leve espessamento de pequenas artérias coronárias intramurais com fibrose intimal, moderado aumento de depósito de colágeno subendocárdico, miócitos hipertrofiados e normalmente organizados, bem como diminuição da gordura perivascular e subepicárdica (BJORNSTAD; FOERSTER; IHLEN, 1996).

Estudo Rajab et al. (2010) demonstrou arritmias cardíacas e morte súbita em pacientes com LGC tipo 4. Foram estudados 11 pacientes, 6 deles tiveram morte súbita cardíaca em idade precoce, sendo 1 destes, paciente do sexo masculino de 14 anos, com síndrome do QT longo, e outro de 13 anos, sexo masculino, com extra-sístoles ventriculares, taquicardia supraventricular e ventricular que evoluiu para fibrilação ventricular refratária. Os outros 04 pacientes que tiveram morte súbita cardíaca precoce, por serem da zona rural de Oman, não foram avaliados adequadamente. Shastri et al. (2010) também relataram taquicardia ventricular polimórfica em pacientes com LGC tipo 4.

Lupsa et al. (2010) fizeram uma revisão na literatura sobre cardiopatia na LGC, encontraram 12 artigos e o total de 45 pacientes com diagnóstico de LGC com diferentes

achados de acometimento cardíaco. Na maioria dos casos, o diagnóstico de cardiopatia foi feito pelo ECO convencional e ECG. O raio-x de tórax foi também usado para avaliação de cardiomegalia. Em alguns casos, as anormalidades cardíacas foram observadas somente na necrópsia. Todos os dados encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3. Revisão da literatura das alterações cardíacas em 45 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita

Estudo primeiro autor (ano)	Número de pacientes, mutação e anormalidade cardíaca
Seip* (1996)	4 LGC pacientes, mutação desconhecida, cardiomiopatia hipertrófica 2 LGC pacientes, mutação desconhecida, cardiomiopatia hipertrófica, ICC
Bhayana† (2002)	1 LGC paciente, BSCL2 mutação, cardiomiopatia hipertrófica
Viegas (2000)	1 LGC paciente, mutação desconhecida, ICC
Khalife (2008)	1 LGC paciente, mutação desconhecida, cardiomiopatia dilatada, ICC, insuficiência mitral severa, infarto do miocárdio, coronárias normais
Van Maldergem* (2002)	4 LGC pacientes, AGPAT2 mutação, cardiomiopatia hipertrófica 11 LGC pacientes, BSCL2 mutação, cardiomiopatia hipertrófica 2 LGC pacientes, BSCL2 mutação, ICC 1 LGC paciente, mutação desconhecida, cardiomiopatia hipertrófica, ICC
Rajab (2002)	6 LGC pacientes, mutação desconhecida, cardiomegalia
Rheuban† (1986)	3 LGC pacientes, AGPAT2 mutação, cardiomiopatia hipertrófica 1 LGC paciente, mutação desconhecida, cardiomiopatia hipertrófica
Bjornstad* (1985)	6 LGC pacientes, mutação desconhecida, cardiomiopatia hipertrófica
Klar (1993)	1 LGC paciente, mutação desconhecida, hipertrofia septal
Caux (2003)	1 LGC paciente, mutação desconhecida, cardiomiopatia hipertrófica, doença valvar

Fonte: Adaptado de Lupsa et al. *Medicine*, vol. 89, number 4: 245-250, July 2010

Abreviações: LGC = Lipodistrofia congênita generalizada, ICC = insuficiência cardíaca congestiva

* probabilidade de registro dos mesmos pacientes.

†These patients were evaluated also at the NIH (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA)

1.5 Ecocardiografia na Lipodistrofia Generalizada Congênita

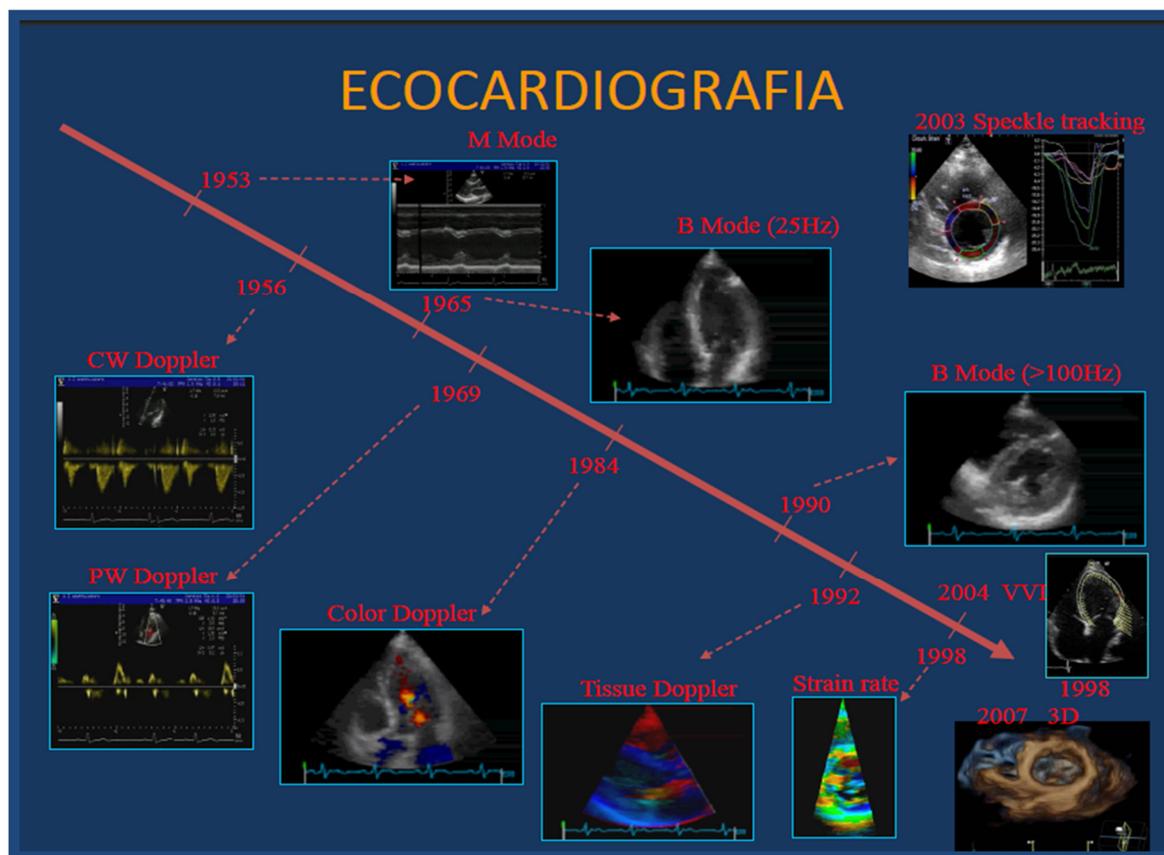
O Ecocardiograma é um dos principais exames complementares com grande capacidade informativa para a cardiologia. É utilizado no diagnóstico, na avaliação da gravidade, no planejamento terapêutico e na estratificação prognóstica de, praticamente, todas as afecções do sistema cardiovascular (SILVA, 2012).

O início da ecocardiografia começou a partir de 1953 na Suécia, por Edler e Hertz, e limitava-se a uma tecnologia primitiva, que apenas fornecia poucas informações. Eles

observaram o coração através de um ultrasonoscópio e detectaram os movimentos de amplitude do coração, na época foi denominado de modo A (EDLER; HERTZ, 2004). A partir dessa imagem surgiu o modo M (modo Unidimensional), sendo então possível a medida das estruturas cardíacas. Por cerca de 20 anos esta foi a única modalidade ecocardiográfica disponível. Nos meados dos anos 70 surgiu o ECO bidimensional, permitindo a visualização da imagem cardíaca e análise de sua morfologia e função (EBINA et al., 1967). O ECO com *Doppler* surgiu no final da década de 70 e marcou o início do estudo dos fluxos intracardíacos e avaliação hemodinâmica (BAKER; RUBENSTEIN; LORCH, 1977; BRANDESTINI; EYER; STEVENSON, 1979). Em 1984, Omoto et al., apresentaram uma nova modalidade conhecida como *Doppler* colorido, que revolucionou a ecocardiografia, permitindo visualizar o movimento do fluxo sanguíneo intracardíaco (OMOTO et al., 1984). Em meados da década de 1990 surgiu o *Doppler* tecidual com grande potencial para avaliação da função miocárdica (ISAAZ et al., 1989). A partir do *Doppler* tecidual foram desenvolvidas novas tecnologias, *Strain e Speckle Tracking*, que permitiram análises mais fidedignas da função miocárdica (LEITMAN et al., 2004). Mais recentemente, a partir do ano de 2002, O ecocardiograma tridimensional começou a ser utilizado na prática clínica e permitiu a observação em tempo real da anatomia cardíaca (LI et al., 1997).

A ecocardiografia continua em desenvolvimento, sendo hoje considerada uma tecnologia avançada (Fig.4). Este método diagnóstico fornece dados de anatomia e fisiologia de forma não invasiva, sem risco biológico, de fácil aplicação em um amplo espectro de patologias cardíacas (SILVA 2012). Mesmo com a emergência de novas tecnologias, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, pela virtude de sua utilidade e aplicabilidade clínica, a ecocardiografia continua sendo uma ferramenta indispensável e permanece em evolução (FEIGENBAUM, 1988; SILVA, 2012).

Figura 4 - Evolução dos métodos ecocardiográficos



Fonte: José Luiz Barros Pena, XXVI Congresso Brasileiro de Ecocardiografia, 2014

A ecocardiografia fornece a determinação quantitativa das dimensões cardíacas, massa ventricular, áreas e volumes a partir das imagens bidimensionais e/ou imagens em Modo M derivadas das imagens bidimensionais. A função sistólica é avaliada pela fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE), calculada por meio de uma relação que envolve as medidas lineares de diâmetros sistó-diastólico do VE (método de Teichholz), ou por meio da determinação e relação dos volumes do VE (método de Simpson) (LANG, 2005). A função diastólica e o estudo das valvas cardíacas são realizados através do *Doppler* e mapeamento do fluxo em cores (FEIGENBAUM, 1988).

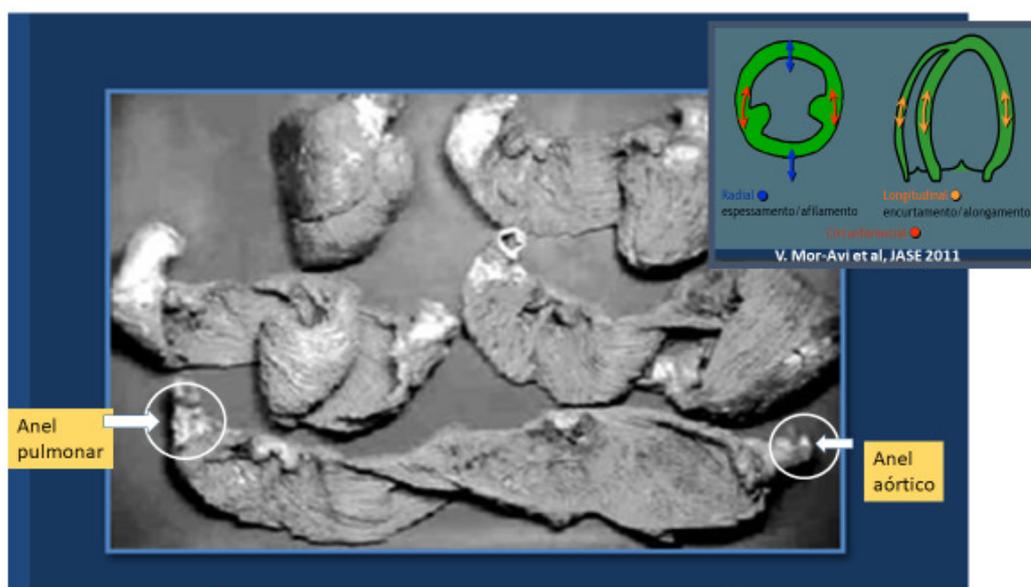
A utilização do ECO convencional em pacientes com LGC tem sido de fundamental importância para a avaliação morfológica e funcional do coração, pois as causas de mortalidade na LGC incluem doença cardíaca como, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, arritmias e infarto do miocárdio (BROWN et al., 2016). Por outro lado, a detecção precoce de disfunção ventricular nas patologias que envolvem o coração não é uma tarefa simples, visto que os sinais e sintomas clínicos são inespecíficos e pode haver comprometimento miocárdico inclusive em

pacientes ainda assintomáticos do ponto de vista cardiovascular e sem alterações detectáveis no ECO convencional (BELÉM et al., 2011; EDVARSEN; HELLE-VALLE; SMISETH, 2006).

O ECO convencional pode não mostrar anormalidades precoces da função ventricular e métodos diagnósticos mais sensíveis tornaram-se necessários para detectar tais alterações (CHO et al., 2009). O estudo da deformação miocárdica, ou *strain*, é uma medida relativamente nova que avalia minuciosamente a função contrátil ventricular (MARWICK, 2006). A medida do *strain* corresponde à percentagem de encurtamento e estiramento da fibra miocárdica ao longo do ciclo cardíaco, portanto representando a melhor a contratilidade miocárdica.

A base conceitual para o estudo da deformação miocárdica vem da teoria de Torrent-Guasp (TORRENT-GUASP, 1998). Em 1967 este autor demonstrou que o coração é formado por uma banda muscular única, com extremidades aderidas ao anel aórtico e pulmonar, que se dobra sobre si mesma formando uma dupla hélice. Devido à esta disposição helicoidal, o miocárdio do VE apresenta fibras dispostas nas direções longitudinal, radial e circunferencial (Fig. 5). Tendo em vista este arranjo anatômico peculiar das fibras, faz-se necessário determinar a deformação miocárdica nestas três direções para que se possa avaliar a função ventricular de forma mais fidedigna.

Figura 5 - Teoria da banda helicoidal única de Torrent-Guasp



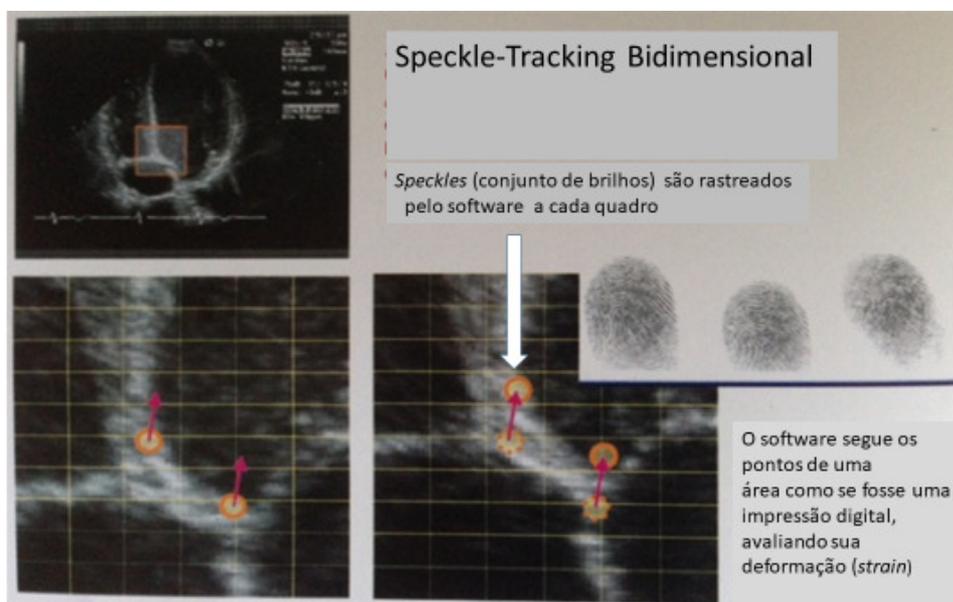
Fonte: revista espanhola de Cardiologia vol. 54, nº 8

Inicialmente a deformação miocárdica foi medida através da ressonância nuclear magnética (RNM) (CARRERAS et al., 2006). A técnica de ST2D para estudo da deformação miocárdica pelo ECO surgiu na prática clínica há cerca de doze anos e tem apresentando

excelente correlação ($r=0,87$) com os dados obtidos através da RNM, além de baixa variação intra e interobservador (AMUNDSEN, 2006).

O ST2D propicia a avaliação ecocardiográfica da deformação miocárdica nas direções longitudinal, radial e circunferencial, ao longo da sístole e da diástole ventricular. Quando avaliado pelo ultrassom, cada segmento miocárdico apresenta um padrão fixo de brilhos (*speckles*), que funciona como uma “impressão digital” do músculo. A técnica do ST2D baseia-se na capacidade do software de reconhecer e fazer o rastreamento (*tracking*) desse padrão de *speckles* ao longo do ciclo cardíaco, permitindo a quantificação da deformação, ou *strain*, dos segmentos ventriculares analisados (MOR-AVI, 2011) (Fig. 6).

Figura 6 - Princípio da técnica de *Speckle-Tracking* Bidimensional



Fonte: livro *Ecocardiografia Atual* Manual de Novas Tecnologias Luciano Belém, cap. 3, 2011

O strain é uma medida dada em termos percentuais, relativa à deformação do segmento miocárdico estudado, com relação à sua dimensão original. Apresenta maior correlação com a fração de ejeção e é dado pela seguinte fórmula:

$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0}$$

Onde ε : strain, L: comprimento final, L_0 : comprimento inicial. Por convenção, quando o comprimento final é menor que o inicial (fenômeno que ocorre quando a deformação miocárdica está normal), o strain se escreve com sinal negativo. Caso contrário, se escreve com sinal positivo. Quando ambas as dimensões são iguais, não há deformação e o strain é zero (D'HOOGHE et al., 2000).

A técnica do ST2D tem se mostrado mais acurada na detecção de disfunção subclínica do VE do que o ECO convencional, tanto em adultos como na faixa etária pediátrica (MORAVI, 2011). É sabido que os valores de referência para deformação miocárdica sofrem discreta variação em função do equipamento utilizado e também da faixa etária da população estudada (TAKIGIKU et al., 2012). Nos adultos já está estabelecido os valores de referências (YINGCHONCHAROEN et al., 2013; LANG, 2015). Recentemente foi publicada uma metanálise que incluiu 2325 crianças e adolescentes normais, oriundos de 43 estudos realizados com diferenças marcas de equipamentos. Foi possível assim estabelecer uma faixa universal de valores normais para os parâmetros de deformação miocárdica em pediatria, reforçando a introdução desta técnica na rotina de avaliação de função ventricular em crianças e adolescentes (LEVY et al., 2016).

A redução do *strain* global longitudinal (SGL) do VE foi associado à presença de fatores de risco cardíaco, morbi-mortalidade cardiovascular e foi indentificada como preditor independente de eventos cardiovasculares adversos em adultos (BIERING-SORENSEN et al., 2017; RUSSO et al., 2014). Estudos demonstraram valor prognóstico do comprometimento do *strain* do VE em diabetes (ZOROUFIAN, 2014), hipertensão arterial (KOUZU et al., 2010), insuficiência renal crônica (KRISHNASAMY et al., 2014), hipercolesterolemia familiar heterozigota em crianças (DI SALVO et al., 2012), talassemia (CHEN et al., 2015) pós-transplante cardíaco (SERA et al., 2014) e até em sepse (ORDE et al., 2011). A avaliação da função sistólica do ventrículo através do ST2D já foi incluída na rotina de seguimento de pacientes oncológicos em uso de medicação cardiotoxica, mostrando-se útil para o diagnóstico de lesão miocárdica subclínica e norteando até a introdução de medicações cardiovasculares (PLANA, 2014; ZAMORANO et al., 2016). O SGL reduzido está também relacionado com todas as causas de mortalidade de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico e FE normal (RHEA et al., 2015). Estudo mostra que pacientes com ICC e piora do SGL têm maior mortalidade e mais reinternações hospitalares em curto período de tempo (SAITO et al., 2014).

Nesse estudo foi realizado a medida do *strain* global longitudinal (SGL), por ter sido o mais amplamente estudado em diversas patologias, é utilizado como referência para avaliação da função sistólica global do VE pela Sociedade Americana e Associação Europeia de Imagem Cardiovascular (LANG et al., 2015), avalia precocemente a disfunção subclínica sistólica do VE (RUSSO et al., 2014), é um preditor de morbidade e mortalidade cardíaca (BIERING-SORENSEN et al., 2017) e conta com dados consolidados na literatura, o que permite seu uso na prática clínica.

2. JUSTIFICATIVA

Todos os estudos ecocardiográficos realizados previamente em pacientes com LGC utilizaram apenas as medidas convencionais para avaliação da função ventricular. Estas nem sempre são eficientes para detecção do comprometimento subclínico, o que pode ter contribuído para que se subestimasse a prevalência do envolvimento miocárdico nesta doença.

Por outro lado, definir a presença de disfunção ventricular precocemente em pacientes com LGC tornou-se importante, uma vez que uma das causas de mortalidade nesta população são as doenças cardíacas (BROWN, et al., 2016) e o início precoce de terapia adequada, poderá ter impacto na redução da mortalidade melhorando a sobrevida desses pacientes.

A ausência de publicações acerca do comprometimento miocárdico subclínico em pacientes com LGC, particularmente usando técnicas mais modernas e sensíveis, como a avaliação da deformação miocárdica pelo ST2D, motivou a realização do presente estudo. Ressalta-se a importância de avaliar essa população com doença rara, com prevalência aumentada na nossa região e que expõe o indivíduo desde a primeira infância a graves alterações metabólicas precursoras de doenças cardiovasculares.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar a presença de disfunção sistólica subclínica do VE em pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita através do estudo da deformação miocárdica pela técnica do *Speckle-Tracking* Bidimensional.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Realizar o estudo da função sistólica do VE através do ECO convencional e do ST2D e comparar as duas técnicas em pacientes com LGC.
- b) Avaliar, entre os subtipos de LGC, o predomínio de alterações subclínicas da função cardíaca.
- c) Investigar possível correlação entre deformação miocárdica e aspectos metabólicos em pacientes com LGC.

4. MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Estudo transversal envolvendo população com diagnóstico clínico de LGC.

4.2 Local do estudo

O estudo ocorreu no Laboratório de Ecodopplercardiograma do Ambulatório de Cardiologia do Hospital da Universidade Federal do Ceará (UFC), localizado em Fortaleza - Ceará, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2016.

4.3 Aspectos éticos

A pesquisa foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, aprovado sob o parecer número 1.916.387 e assumiu perante o mesmo o compromisso de seguir os preceitos éticos contidos nas diretrizes e normas de pesquisa da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os pacientes e ou responsáveis concordaram com participação no estudo e assinaram o Termo de Consentimento ou Assentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A e B).

4.4 Participantes da Pesquisa

4.4.1 Grupo LGC

Foram incluídos no estudo 22 pacientes em seguimento com diagnóstico clínico de LGC segundo os critérios diagnósticos propostos por PATNI; GARG, (2015). Todos os pacientes eram acompanhados no ambulatório de Endocrinologia e Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário da UFC (Universidade Federal do Ceará).

Os critérios de exclusão foram ausência de ritmo sinusal, arritmias, janela transtorácica acústica inadequada e pacientes que não completaram o protocolo do estudo.

4.4.2 Grupo controle saudável

Foram incluídos 22 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. Foram considerados indivíduos saudáveis aqueles sem diagnóstico de doença crônica ou infecciosa, sem uso de medicação e

sem episódios de infecção ou hospitalização nos últimos meses. Os critérios de exclusão foram os mesmo dos pacientes com LGC.

4.5 Delineamento do estudo

O fluxograma de avaliação dos pacientes com LGC consistiu em:

- a) Convite para participar de pesquisa
- b) Obtenção do TCLE ou TCLE e assentimento.
- c) Avaliação clínica: entrevista médica, ectoscopia, cálculo da área de superfície corpórea (ASC) e mensuração da pressão arterial.
- d) Coleta de exames laboratoriais
- e) Coleta de material para estudo molecular
- f) Realização de ultrassonografia abdominal
- g) Avaliação cardíaca: Ecodopplercardiograma

No dia marcado, os pacientes do grupo com LGC foram submetidos inicialmente à coleta de sangue e à entrevista médica, onde foram coletados dados clínicos e realizado exame físico. Em seguida eram encaminhados para realização de ultrassonografia abdominal. Após alimentação, realizavam o ecodopplercardiograma. Os participantes do grupo controle não realizaram exames laboratoriais e todos foram submetidos a avaliação cardíaca com ecodopplercardiograma.

4.6 Coleta de Dados

4.6.1 Avaliação clínica

Todos os indivíduos foram submetidos a uma entrevista médica onde foram avaliados os seguintes parâmetros: sexo, idade, idade ao diagnóstico da LGC, diagnóstico de diabetes ou outras endocrinopatias, antecedentes pessoais ou familiares de lipodistrofia, DM, HAS, dislipidemia, doenças cardiovasculares, presença e grau de consanguinidade, presença de outras doenças e uso de fármacos.

Além da avaliação clínica, os prontuários médicos foram revisados por outro pesquisador. Todos os dados foram registrados para posterior transferência para banco de dados informatizado (APÊNDICE C).

4.6.1.1 Ectoscopia

Ectoscopia foi realizada em todos os pacientes para avaliação quanto às manifestações fenotípicas da LGC através de exame físico, sendo avaliada a presença de fácies acromegalóide, rede venosa proeminente (flebomegalia), padrão de deposição de gordura corporal, *acanthosis nigricans* e hipertrofia muscular.

Acanthosis nigricans é definida pela presença de espessamento, hiperpigmentação e acentuação das linhas da pele, gerando aspecto grosseiro e aveludado no local afetado, sendo os mais frequentemente observados: região posterior do pescoço, axilas, face lateral do pescoço, superfícies flexoras dos membros, região periumbilical, inframamária, mucosa oral e, em casos raros, planta dos pés e palma das mãos (SCHWARTZ, 1994)

4.6.1.2 Cálculo da área de superfície corpórea (ASC)

Peso e altura foram obtidos para fazer o cálculo da ASC, sendo utilizado a fórmula de Haycock nos pacientes <18anos (HAYCOCK; SCHWARTZ; WISOTSKY, 1978) e pela fórmula de Dubois nos pacientes ≥ 18 anos (DU BOIS D.; DU BOIS E., 1989).

4.6.1.3 Mensuração da pressão arterial

A pressão arterial (PA) 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 a PA sistólica e/ou PA diastólica acima do percentil 95 para sexo, idade e estatura nas crianças e adolescentes e níveis pressóricos $\geq 130 \times 85$ mmHg ou uso de anti-hipertensivos nos adultos (NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS, 2004; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010).

4.6.2 Exames laboratoriais

Foram realizadas coletas de amostras de 15 ml de sangue para avaliação das determinações séricas de glicose de jejum, insulina basal, hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total (CT), HDL-colesterol, TG e leptina. Todas as análises laboratoriais foram realizadas no LabPasteur – Diagnósticos da América (LP – DASA).

Todas as amostras de sangue foram devidamente identificadas e colhidas em jejum de 12 horas na sala de coleta de exames do ambulatório e depois centrifugadas a 3000 rpm por 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 colesterol total (CT) e HDL-colesterol (HDL-c) foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico (aparelho HITACHI 917®–Roche). A dosagem de TG foi realizada pelo método GPO-PAP (aparelho HITACHI 917®–Roche). O LDL-colesterol (LDL-c) foi calculado pela fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). A dosagem de glicose foi realizada pelo método PAP colorimétrico (aparelho HITACHI 917®–Roche). A HbA1c foi dosada por cromatografia líquida de alta performance (aparelho PREMIER®–Trinity Biotech). A insulina foi determinada por eletroquimioluminescência (aparelho HITACHI®–Roche). A leptina foi dosada pelo método de enzima imunoenensaio (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).

O diagnóstico de diabetes mellitus foi realizado de acordo com os critérios definidos pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2017). Foram considerados com diagnóstico de diabetes mellitus os indivíduos com história de duas medidas de glicose plasmática de jejum em dois dias distintos $> 126\text{mg/dL}$ ou portadores de sintomas clássicos do diabetes associado à glicemia $> 200\text{mg/dL}$ ou glicemia de 2h pós-sobrecarga de 75g de glicose $> 200\text{mg/dL}$. Nos adultos, considerou-se a presença de HbA1c $> 6,5\%$ em duas ou mais ocasiões como critério diagnóstico para diabetes.

Dislipidemia foi classificada de acordo com a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2017 (FALUDI et al., 2017), observando-se, quando indicado, os pontos de corte específicos para crianças e adolescentes (indivíduos de 0 a 19 anos), sendo considerados normais valores em jejum de CT $< 170\text{ mg/dL}$, HDL-c $> 45\text{mg/dL}$, e LDL-c $< 110\text{mg/dL}$. Para os níveis séricos de normalidade dos TG, o grupo de crianças e adolescentes foi subdividido, por faixa etária, em dois grupos: 0 a 9 anos, TG normal $< 75\text{mg/dL}$ e 10 a 19 anos, TG $< 95\text{mg/dL}$. Nos adultos, os valores considerados normais foram: CT $< 190\text{ mg/dL}$, TG $< 150\text{ mg/dL}$ e HDL $> 40\text{ mg/dL}$ em homens e $> 50\text{ mg/dL}$ em mulheres.

Neste estudo o HOMA-IR foi utilizado como parâmetro de avaliação da RI e o valor de normalidade foi baseado conforme Geloneze et al. que determinaram, num estudo brasileiro,

um valor de corte do HOMA-IR para o diagnóstico de $RI \geq 2,71$, sendo ratificado em um estudo recente publicado pelo mesmo grupo com uma amostra populacional cujos participantes apresentavam idade superior a 18 anos (GELONEZE; TAMBASCIA, 2006; GELONEZE et al., 2009). Em crianças e adolescentes (idade inferior a 19 anos), foi utilizado o *cutoff* de $\geq 2,5$ (MADEIRA et al., 2008). Valores normais para insulina basal de jejum $< 24\mu\text{U/ml}$ (RENSHAW, 2007). Os valores de referência normal de leptina variaram conforme peso, sexo e idade (DONATO JÚNIOR; PEDROSA; TIRAPEGUI, 2004; FRIEDMAN, 2011)

4.6.3 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*).

4.6.4 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.

4.6.5 Ecocardiograma convencional

O ecocardiograma convencional foi realizado, por um único examinador, de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (BANSAL et al., 1980; EDWARDS; TAJIK; SEWARD, 1981; HENRY et al., 1980; TAJIK et al., 1978), incluiu modo M, bidimensional, *Doppler* pulsátil e tecidual, e feito uma média de três medidas para todas variáveis ecocardiográficas. Os equipamentos utilizados foram Vivid 7 e Vivid 9 (General Eletrics Vingmed Ultrasound, Milwaukee, Wisconsin®, USA), com transdutores multifrequenciais de 2-4 MHz (Vivid 7) e 5-2 MHz (Vivid 9). Durante a aquisição das imagens, os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo, sob rotina padronizada. Todos pacientes foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica contínua conectada ao ecocardiógrafo, com três derivações, para determinação dos ciclos cardíacos durante o exame.

Os diâmetros intracavitários e a espessura das paredes do ventrículo esquerdo foram medidos pelo modo M guiado pelo bidimensional e obtidos pela incidência longitudinal da janela ecocardiográfica paraesternal esquerda. Em adultos, os parâmetros foram considerados aumentados conforme os pontos de corte determinados pelas diretrizes atuais. Em crianças e adolescentes, as dimensões cavitárias foram consideradas aumentadas quando o Z score foi > 2 (LANG et al., 2015; LOPEZ et al., 2014).

A massa ventricular foi estimada pela fórmula de Devereaux e o índice de massa do VE (IMVE) foi calculado dividindo a massa do VE pela altura^{2,7} em crianças e adolescentes (<18 anos) e pela ASC em adultos (≥ 18anos) (LANG et al., 2015; LOPEZ et al., 2014; SLUYSMANS; COLAN, 2005). Em adultos considerou-se HVE quando o IMVE foi > 95g/m² em mulheres, >115g/m² em homens (LANG et al., 2015) e, em crianças e adolescentes, quando > 51g/m^{2,7} (DANIELS et al., 1995; SIMONE et al., 1992). A função sistólica do VE foi avaliada pelo cálculo da FE e obtida pelo método de Simpson (LANG et al., 2015), sendo considerada normal > 52% para homens e > 54% para mulheres.

Para análise dos fluxos valvares, foi utilizado o *Doppler* pulsátil e contínuo, além do mapeamento em cores (LANG et al., 2015). A avaliação da função diastólica do VE incluiu a análise de parâmetros do *Doppler* pulsátil (PW) transvalvar mitral (velocidades das ondas E, A, relação E/A), do *Doppler* tecidual (DT) do anel mitral (velocidades das ondas E septal, E lateral e relação E/ E', sendo E' o resultado da média entre os valores obtidos em anel mitral septal e lateral). O volume do átrio esquerdo (VAE) foi calculado pelo método de discos biplanar e indexado à ASC (NAGUEH et al., 2016). Para os pacientes sem doença estrutural cardíaca, foi considerado disfunção diastólica, se no DT mitral a velocidade da onda E septal < 7cm/s, onda E lateral < 10cm/s, pico da velocidade do refluxo tricúspide > 2,8m/s, relação E/E'

> 14 e o índice volume do AE (IVAE) > 34ml/m². Os pacientes com alteração estrutural cardíaca (HVE, dilatação das câmaras cardíacas ou volume aumentado) foram classificados como portadores de disfunção diastólica conforme diretrizes (NAGUEH et al., 2016)

4.6.6 Estudo da Deformação Miocárdica pelo Speckle-tracking Bidimensional

Para aquisição das imagens bidimensionais específicas para o estudo da deformação miocárdica através da técnica de ST2D no sentido longitudinal, foram adquiridos clips da janela apical do VE nas incidências de três câmaras (3C), quatro câmaras (4C) e duas câmaras (2C), contendo três ciclos cardíacos consecutivos e o registro simultâneo do eletrocardiograma (LIMA, 2013; MOR-AVI et al., 2011). Utilizou-se uma frequência de 60 a 90 quadros por segundo.

Múltiplas imagens foram capturadas no decorrer do exame, visando obter aquelas com melhor resolução espacial, uma vez que a técnica proposta é extremamente dependente da qualidade da imagem adquirida. Terminada esta aquisição, as imagens foram gravadas em mídia CD para análise off-line. Os dados obtidos foram avaliados no programa específico de análise pelo método do ST2D no próprio aparelho utilizado no exame.

Para a análise das imagens, o avaliador realizou a marcação dos pontos na face interna do VE ao nível da borda endocárdica do anel mitral e região apical. Logo após a marcação, o programa delimita de forma automática a borda endocárdica e o limite epicárdico, formando as áreas a serem analisadas, chamadas “regiões de interesse” (ROI). Dentro destas regiões, padrões pontilhados miocárdicos (*speckles*) eram detectados e acompanhados automaticamente quadro-a-quadro ao longo do ciclo cardíaco. Uma avaliação automática da acurácia do seguimento do padrão pontilhado era fornecida pelo programa, podendo ser aceita ou não. Quando não aprovadas pelo sistema operacional do equipamento, ajustes na ROI pelo avaliador foram possíveis, propiciando um seguimento mais acurado (Fig. 7). Todo esse processo foi realizado nas três incidências apicais 3C, 4C e 2C.

Figura 7. Marcação das bordas internas do ventrículo esquerdo para delimitar a região de interesse do miocárdio, incidência apical de 3C.

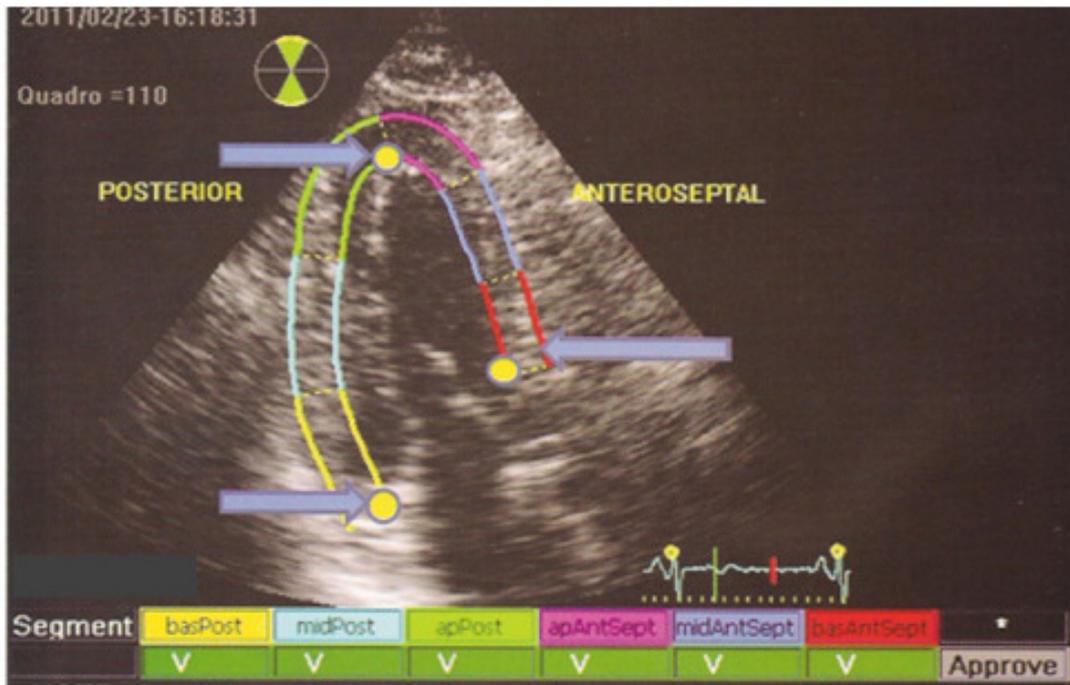


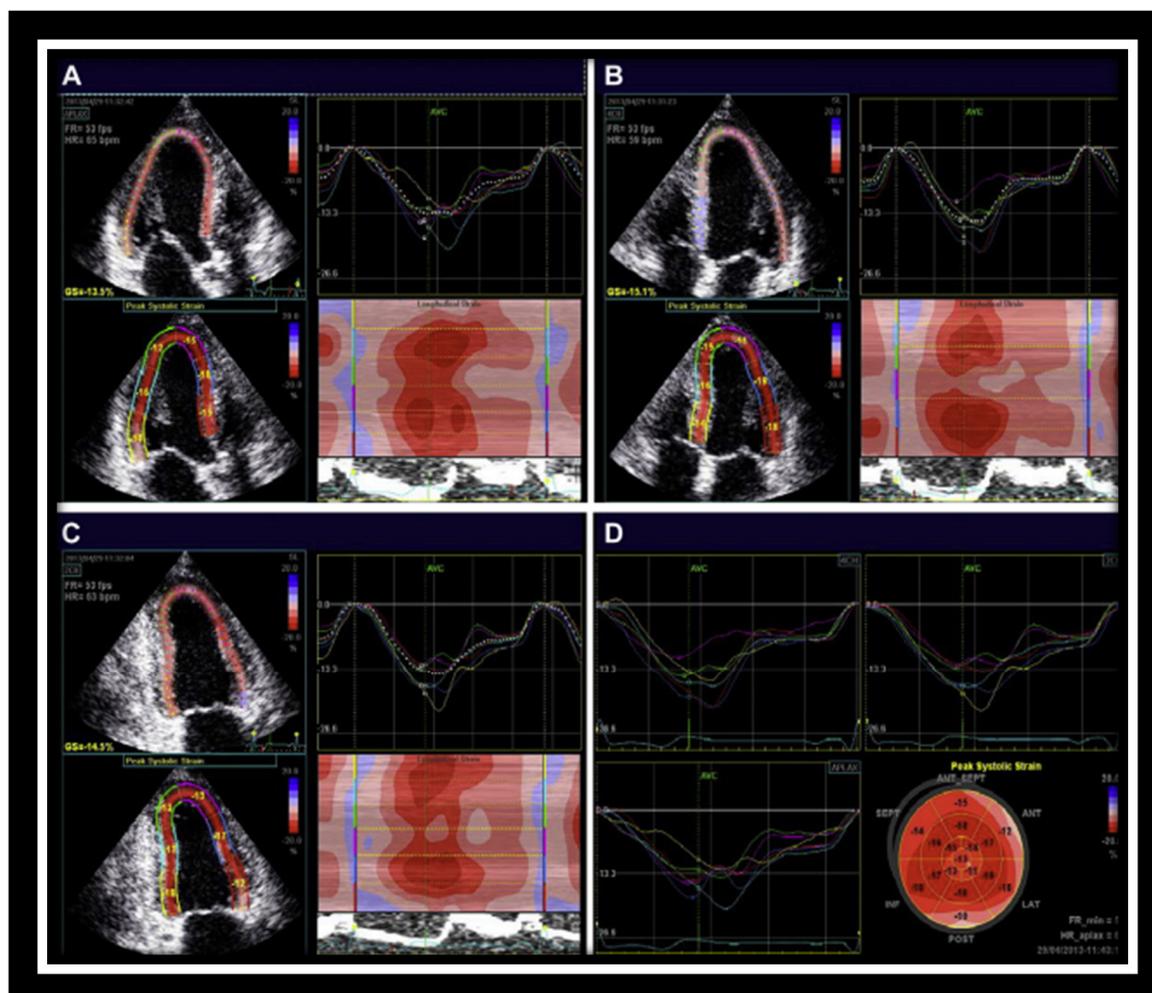
Imagem livro Ecocardiografia Atual: Manual de Novas Tecnologias. Luciano Belém, cap. 5, 2011

A partir das três incidências apicais padrão (3C, 4C e 2C), o ST2D mapeia e divide o VE em 18 segmentos (6 basais, 6 mediais e 6 apicais) e mede o grau de deslocamento dos *speckles* de cada segmento, este deslocamento corresponde à deformação miocárdica.

As curvas de deformação de cada incidência são geradas, representando o valor médio de todos os segmentos avaliados ao longo da sístole e diástole, e então, é calculado o *strain*, que corresponde ao percentual de deformação miocárdica (ARTIS et al., 2008; DANDEL et al., 2009).

O método nos fornece os valores do *strain* longitudinal de cada segmento do VE em cores e gráficos (Fig. 8), e baseado na média do *strain* dos 18 segmentos, o método calcula o *Strain* Global Longitudinal (SGL) do VE, representado no mapa polar ou bull's eye (Fig. 9 e 10).

Figura 8. Escala de gráficos e cores representando o *Strain* 2D dos 18 segmentos do VE nos cortes apicais



Fonte: livro manual de novas tecnologias, BELÉM, et al., cap. 5, 2011.

Notas: A= incidência apical de 3 câmaras, B = incidência apical de 4 câmaras, C = incidência apical de 2 câmaras; em A, B e C representação do *strain* longitudinal de cada segmento, imagem paramétrica e as curvas de *strain*. D = Gráficos das curvas de *strain* e mapa polar.

Apesar do método dividir o VE em 18 segmentos, o mapa polar é representado por 17 segmentos (Fig. 9) conforme preconizado pela Sociedade Americana e Europeia de Ecocardiografia (LANG et al., 2015), para facilitar a demonstração gráfica os segmentos apicais da parede septal-anterior e da parede posterior são considerados um segmento único.

O SGL é expresso em porcentagem, por convenção seu valor é negativo (D'HOOGE, J. et al., 2000), e quanto menor o comprimento final da fibra miocárdica, melhor a deformação miocárdica e mais negativo será seu valor. Os valores de normalidade do SGL foram considerados de acordo com o fabricante do aparelho. Para o aparelho utilizado nesta pesquisa, o valor de referência normal para adulto é -20% (LANG et al., 2015), e para crianças e

adolescentes varia conforme a faixa etária: 0-1 ano = -19,7%; 2-9 anos = -22,9%; 10-13 anos = -19,8%; 14-21 anos = -19,7% (LEVY et al., 2016).

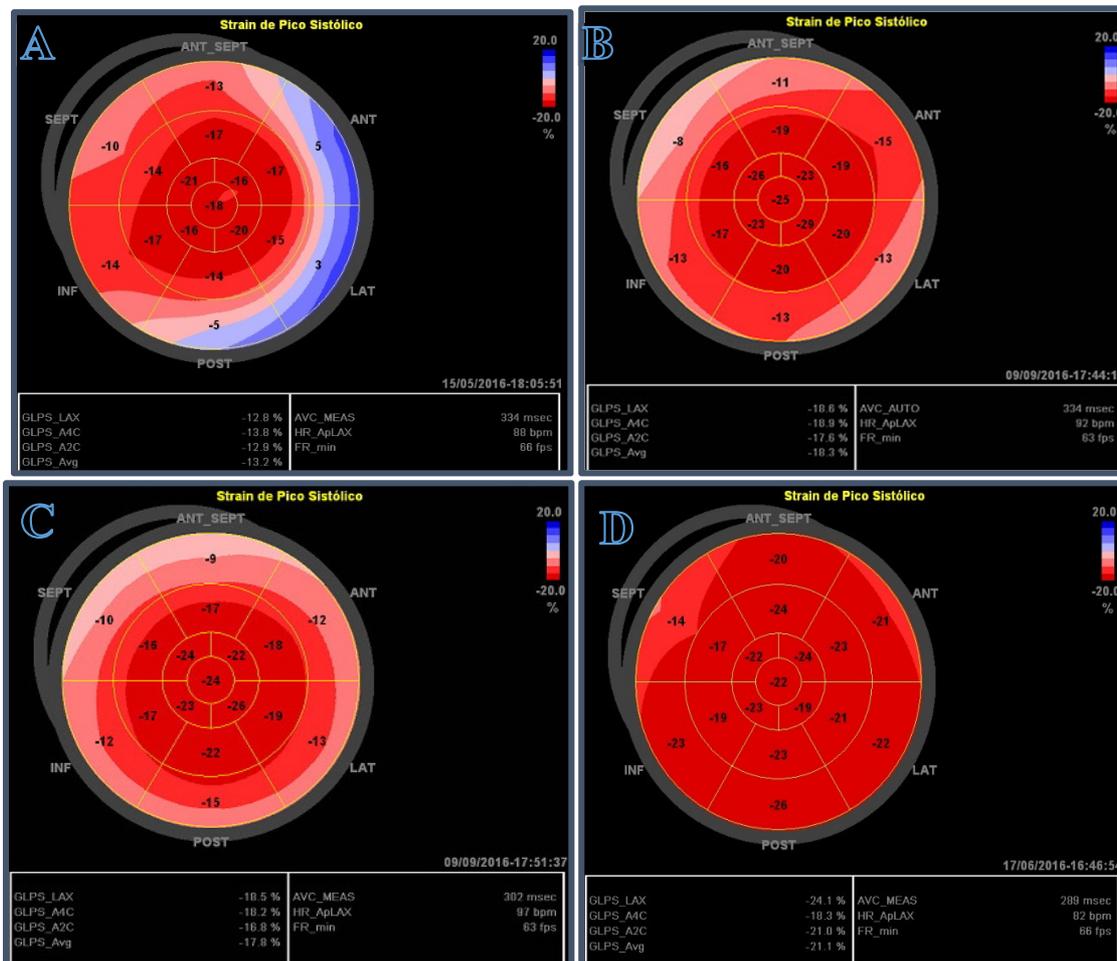
Figura 9. Mapa polar ou bull's eye apresentando os valores do *strain* segmentar e *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo.



Fonte próprio autor: exame de um participante do estudo, F.L.C.

Notas: Valores do *strain* de cada segmento do VE representados no mapa polar ou bull's eye. Legenda na parte inferior mostra os valores do *strain* global de 3c (LAX), 4c (A4c), 2c (A2c) e do *strain* global longitudinal (Avg)

Figura 10. Mapa polar ou bull's eye de 04 pacientes do estudo com Lipodistrofia Generalizada Congênita



Fonte: Próprio autor, 04 pacientes do estudo

Notas: **A.** RMA, 32anos, ♀, SGL= -13,7%, **B.** DRM, 15anos, ♂, SGL = -18,3%, **C.** LCS, 12anos, ♀, SGL = -17,8%, **D.** JAG, 11anos, ♂, SGL = 21,1%

4.7 Análise Estatística

A análise descritiva foi apresentada em tabelas com frequência e porcentagem para as variáveis categóricas e média e desvio padrão para as variáveis numéricas. Foi utilizado, o exato de Fisher, qui-quadrado de Pearson e o coeficiente de correlação de Spearman para verificar associação entre as variáveis estudadas. Para comparação de médias foi utilizado o teste t student ou Mann-Whitney. A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. Foram consideradas estatisticamente significativas comparações com p-valor < 0,05. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente pelo programa SPSS, versão 17.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA).

5. RESULTADOS

5.1 Descrição da casuística

Foram avaliados 22 pacientes com diagnóstico de LGC e 22 indivíduos saudáveis pareados por sexo e idade.

5.1.1 Grupo LGC

No grupo dos 22 pacientes com LGC, 68,2% (n=15) tinham idade < 18 anos e 31,8% (n=7) ≥ 18 anos. A idade média foi de 14,6 ± 10,7 anos, variando entre 5 meses a 38 anos e 59% (n=13) eram do sexo feminino. A média de idade dos pacientes do grupo < 18 anos foi 8,3 ± 4,7 anos e do grupo ≥ 18 anos foi 28 ± 6,2 anos. Todos preencheram critérios clínicos para diagnóstico de LGC. A idade média de diagnóstico de LGC foi de 7,4 ± 11,1 anos, variando entre 1 mês e 38 anos de idade. Quanto aos aspectos clínico-laboratoriais, todos os pacientes apresentavam hipoleptinemia, 95,4% (n=21) HDL-c baixo, 86,36% (n=19) hipertrigliceridemia, 72,7% (n=16) apresentavam grave RI, 50% (n=11) esteatose hepática, 68,1% (n=15) eram diabéticos, 41% (n=9) hiperinsulinemia, 41% (n=9) hipercolesterolemia e 18,2% (n=4) dos pacientes tinham diagnóstico de hipertensão arterial.

Até o final desse estudo, 10 pacientes possuíam a avaliação genética, sendo 4 com mutação no gene *AGPAT2* (LGC tipo 1) e 6 no gene *BCL2* (LGC tipo 2).

5.1.2 Grupo controle

O grupo controle foi composto de 22 participantes, 68,2% (n=15) tinham idade < 18 anos e 31,8% (n=7) ≥ 18 anos e 59% eram do sexo feminino. A idade média foi de 14,6 ± 10,7 anos, variando entre 5 meses a 38 anos. A média de idade dos participantes do grupo < 18 anos foi 8,3 ± 4,7 anos e do grupo ≥ 18 anos foi 28 ± 6,2 anos.

5.2 Ecocardiograma Convencional

O grupo dos pacientes com LGC apresentaram HVE em 32% (n=7) dos pacientes, aumento IVAE em 27,3% (n=6), no diâmetro sistólico de VE (DSVE) em 18,2% (n=4) e no diâmetro diastólico de VE (DDVE) em 4,5% (n=1). O grupo controle não apresentou anormalidades nas medidas intracavitárias. Comparando com o grupo controle, encontrou-se maior IVAE e maior IMVE nos pacientes com LGC (p<0,05) (Tabela 4). Todos os participantes apresentaram FE normal e seu valor foi semelhante entre os grupos (p=0,33). As ondas E, Es e

El do fluxo mitral estavam reduzidas no grupo LGC ≥ 18 anos em relação ao grupo controle (Tabela 4). A função diastólica estava alterada em 36,6% (n=8) do grupo LGC (Tabela 5).

Tabela 4. Comparação dos dados do ecocardiograma convencional dos 22 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita e 22 indivíduos do grupo controle, classificados pela faixa etária

Faixa etária	<18anos (n=15)			≥ 18 anos (n=7)		
ECO	LGC	Controle	P	LGC	Controles	P
IVAE, ml/m ²	26,06 \pm 7,77	18,26 \pm 4,83	<0,01*	27,42 \pm 8,46	18,85 \pm 4,41	0,04*
IMVE, g/m ² ou 2,7	43,46 \pm 13,92	27,39 \pm 7,71	<0,01*	96,06 \pm 23,34	54,36 \pm 10,32	<0,01*
FE, %	70,93 \pm 4,52	68,6 \pm 4,78	0,33	66,15 \pm 5,15	69 \pm 4,32	0,34
DDVE, mm	41,06 \pm 6,51	37,66 \pm 7,8	0,24	48 \pm 2,9	46 \pm 3,16	0,30
DSVE, mm	24,5 \pm 5,20	23,60 \pm 5,04	0,72	29,42 \pm 3,41	27,42 \pm 3,8	0,44
E, ms	1,106 \pm 0,2	1,104 \pm 0,13	0,87	0,82 \pm 0,14	1,0 \pm 0,12	0,02*
A, ms	0,59 \pm 0,16	0,5 \pm 0,14	0,16	0,58 \pm 0,15	0,56 \pm 0,127	0,84
E/A	1,94 \pm 0,52	2,27 \pm 0,71	0,12	1,37 \pm 0,40	1,83 \pm 0,43	0,07
Es, ms	12,32 \pm 2,75	14,66 \pm 2,71	0,23	9 \pm 1,91	14,14 \pm 2,91	<0,01*
El, ms	17 \pm 2,75	18,66 \pm 2,74	0,09	13,71 \pm 4,38	18 \pm 1,0	0,02*
E/E'	7,46 \pm 1,97	6,5 \pm 1,03	0,16	7,77 \pm 2,34	6,14 \pm 0,9	0,17

n= número de participantes, ECO = dados ecocardiograma convencional, IVAE = índice de volume do átrio esquerdo, IMVE = índice de massa ventrículo esquerdo, FE = fração de ejeção, DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE = diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, E = onda mitral *Doppler* pulsátil, A = onda mitral *Doppler* pulsátil, E/A = relação ondas E e A, Es = onda tissular septal mitral, El = onda tissular lateral mitral, E' = média Es e El, E'/E' = relação E'/E', * = $p < 0,05$ no teste Mann-Whitney

Alterações valvares foram evidenciadas em 18,1% (n=4) dos pacientes com LGC, pelo *Doppler* colorido. Todos eram do sexo feminino e 75% (n=3) com idade <18anos e com mutação no gene BSCL2. Destes pacientes, todos apresentavam insuficiência mitral, 75% insuficiência tricúspide e 25% insuficiência aórtica. Todas as regurgitações valvares eram de grau leve, não sendo encontradas alterações morfológicas nas cúspides valvares como espessamento, calcificação, prolapso ou fibrose. No grupo controle foi encontrado apenas refluxo fisiológico.

5.3 Ecocardiograma com *speckle tracking* bidimensional

Quanto à avaliação realizada através da técnica do ST2D evidenciou-se valores do *strain* global longitudinal (SGL) alterados em 68,18% (n=15) dos pacientes com LGC, no entanto, nenhum dos participantes do grupo controle tinha alteração nesta variável ($p < 0,01$) (Tabela 5). Quando analisado o SGL dos 10 pacientes com estudo genético, evidenciou-se que 7 apresentavam SGL alterado, destes 71,4% (n=5) tinham mutação no gene BCL2 e 28,5% (n=2) no gene AGPAT2.

Tabela 5: Número e porcentagem dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita e *Strain* Global Longitudinal alterado, categorizados por idade

Faixa etária	N	SGL alterado n (%)
0-1 anos	1	0
2-9 anos	8	6(80)
10-13 anos	3	1(33,33)
14-21 anos	5	4(80)
>21 anos	5	4(80)

n = número de pacientes; SGL = *strain* global longitudinal total

Os valores de SGL nas diferentes faixas etárias não se mostraram estatisticamente significativos entre pacientes com LGC e controles, no entanto os valores foram mais alterados naqueles com LGC (Fig. 11). Na Tabela 6 estão demonstrados os dados clínicos, metabólicos, tipo de mutação, parâmetros do ECO convencional e SGL dos 22 pacientes com LGC.

Figura 11. Gráfico dos valores do *strain* global longitudinal de 22 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita e 22 indivíduos saudáveis, categorizados por idade.

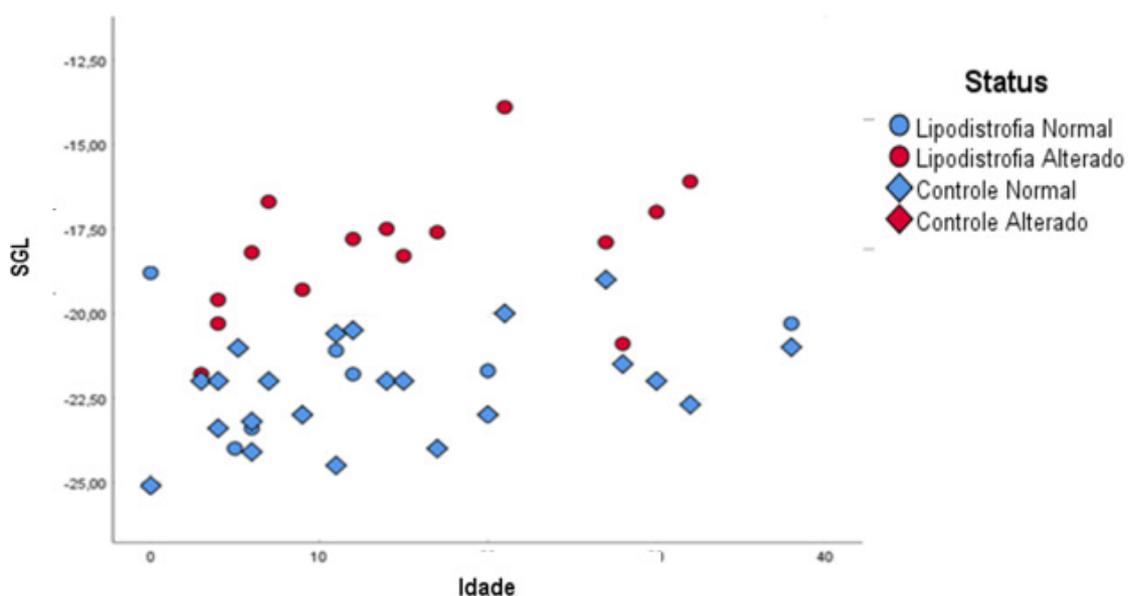


Tabela 6: Características clínicas, metabólicas, tipo de mutação, fração de ejeção, outros parâmetros ecocardiográficos e *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo dos 22 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita

Paciente Sexo/idade	Mutação	FE, ECO parâmetros	SGL	Variáveis metabólicas	Fármacos
FLC ♂, 5m	AGPAT2	72% HVE.	- 23,5 %	↑TG, ↑CT, ↑HbA1c, ↓HDL-c, DM, ↑HOMA	Insulina, MTF
KCS ♀, 3a	ND	67%	-21,8 %*	↑TG, ↓HDL-c, ↑CT, ↑HOMA	Não
DDLV ♀, 4a	ND	74%	-19,6%*	↓HDL-c, ↑HOMA	Não
RYT ♂, 4a	BSCL2	78%	-20,3%*	↑TG, ↑CT, ↓HDL-c	Não
FMM ♀, 5a	AGPAT2	77%	-24%	↓HDL-c, ↑HOMA	Não
CMFM ♂, 6a	ND	75%	-18,2%*	↑TG , ↓HDL-c, ↑HOMA, ↑INSULINA, DM	Não
NLG ♂, 6a	ND	75%	-23,4%	↓HDL-c	Não
RMT ♀, 7a	BSCL2	63% ↑IVAE, HVE, IM, IT, D. Diast.	-16,7%*	↑TG, ↓HDLc, ↑HOMA, ↑INSULINA, DM	MTF
KEBS ♀, 9a	AGPAT2	72%	-19,3%*	↑TG, ↓HDL-c, ↑HOMA, ↑INSULINA	Não
JAG ♂, 11a	ND	85% ↑DSVE.	-21,1%	↑TG, ↓HDL-c	MTF
ACBL ♀, 12a	BSCL2	77% ↑IVAE, ↑DSVE IM, IT, D. Diast.	-20,4%	↑TG, ↑HbA1c, ↓HDLc, ↑HOMA, DM	MTF, TZD
LCS ♂, 12a	BSCL2	69% ↑DSVE, ↑IVAE, HVE, D. Diast.	-17,8%*	↑TG, ↑CT, ↑HbA1c, ↓HDL-c ↑HOMA, ↑INSULINA ,DM	Insulina, MTF, TZD, Estatina, Ω3
PS ♀, 14a	BSCL2	59% ↑DSVE, ↑DDVE, HVE, IM, IAO, IT, D. Diast.	-17,5%*	↑TG, ↑CT, ↓HDL-c ↑HbA1c, ↑HOMA , DM	Insulina, MTF, TZD, Fibrato, Arcabose
DRM ♂, 15a	ND	76%	-18,3%*	↑TG, ↓HDL-c , DM	MTF
PCSF ♂, 16a	BSCL2	69% HVE, ↑IVAE, D. Diast.	-17,7%*	↑TG, ↑HbA1c, ↑HOMA, ↑INSULINA ,DM	MTF
LFS ♀, 20a	ND	65%	-21,7%	↑TG, ↑CT, ↓HDL-c DM, ↑HOMA	MTF, Fibrato
RAL ♀, 21a	ND	69%	-13,9%*	↑TG, ↑CT, ↑HbA1c, ↓HDLc, ↑HOMA, DM	Insulina, MTF
BMS ♀, 27a	AGPAT2	76% ↑IVAE, HVE D. Diast.	-17,9%*	↑TG, ↑CT, ↑HbA1c, ↓HDLc, ↑HOMA, ↑INSULINA DM, HAS	Insulina, MTF, TZD, Fibrato, Est, BRA,

					Bbl, Diur, AAS, PPT
ACLS ♀, 28a	ND	63% ↑IVAE, IM D. Diast.	-17,2%*	↑TG, ↑CT, ↑HbA1c, ↓HDL-c ↑HOMA, ↑INSULINA DM, HAS	Insulina, MTF, TZD, Fibrato, Ω3
MCV ♂, 30a	ND	62%	-17,0%*	↑TG, ↑HbA1c, ↓HDL-c, DM	Insulina, MTF
RMAS ♀, 32a	ND	57% HVE, D. Diast.	-16,1%*	↑TG, ↑HbA1c, ↓HDL-c ↑HOMA, ↑INSULINA DM, HAS	Insulina, MTF, IECA
MIM ♀, 38a	ND	78%	-21,3%	↑TG, ↑CT, ↑HbA1c, ↓HDL-c ↑INSULINA ,DM, HAS	Insulina, MTF, BRA

FE = fração de ejeção, ECO = ecocardiograma convencional, HVE = hipertrofia do ventrículo esquerdo, IVAE = índice de volume do átrio esquerdo, DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, IM = insuficiência mitral, IT = insuficiência tricúspide, IAO = insuficiência aórtica, D. Diast. = disfunção diastólica, SGL= *strain* global longitudinal, TG= triglicérides, CT= colesterol total, HbA1c= hemoglobina glicada, HDL-c= high density lipoprotein, DM= diabetes mellitus, HAS= hipertensão arterial sistêmica, HOMA-IR = índice RI, MTF= metformina, TZD= glitazona, BRA= bloqueador angiotensina II, IECA= inibidor da enzima de conversão da angiotensina, AAS= aspirina, PPT= propiltiouracil, Diur= diurético, Bbl= beta bloqueador, Ω3= ômega 3, * = SGL alterado, ND = não disponível

Quando comparado com o grupo controle, os pacientes com LGC apresentaram piores resultados na avaliação do *strain* global longitudinal e de todos os segmentos avaliados, exceto dos segmentos apicais, onde não houve diferença estatisticamente significativa (Tabela 7).

Tabela 7: *Strain* segmentar e global longitudinal dos 22 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita e dos 22 indivíduos do grupo controle

SEGMENTO VE	LGC	CONTROLES	P VALOR
Basal inferior	-17,63±6,25	-21,6±3	0,00*
Basal anterior	-16,5±3,91	-22,2±4,8	0,00*
Basal septal	-16,54±5,43	-20,7±3,4	0,00*
Basal lateral	-12,5±7,33	-21,2±4,5	0,00*
Basal posterior	-7,5±10,81	-19,0±3,7	0,00*
Basal antero-septal	-16,04±3,55	-20,6±2,6	0,00*
Medial inferior	-19,45±3,36	-22,5±2,8	0,00*
Medial anterior	-19,63±4,12	-23,2±3,7	0,00*
Medial septal	-19,18±3,85	-22,7±3,6	0,02*
Medial lateral	-16,77±2,74	-22,5±4,1	0,00*
Medial posterior	-16,40±3,33	-20,0±3,5	0,00*
Medial Antero-septal	-20,59±3,99	-23,1±2,4	0,01*
Apical inferior	-23,54±4,30	-24,1±3,4	0,61
Apical anterior	-23,68±4,44	-23,7±4,4	0,91
Apical septal	-24,45±3,72	-24,1±4,1	0,81
Apical lateral	-23,36±4,49	-22,4±4,5	0,49
Apical posterior	-24,63±5,15	-24,2±3,8	0,92
Apical Antero-septal	-26,09±5,93	-24,3±3,6	0,48
Aplax ou A3c	-19,1±3,29	-21,2±2,3	0,01*
A2c	-19,72±3,36	-22,7±2,3	0,00*
A4c	-18,72±3,69	-22,2±2,9	0,00*
SGL	-19,27±2,48	-22,1±1,7	0,00*

VE= ventrículo esquerdo, Aplax ou A3c = *strain* longitudinal da incidência de 3 câmaras, A2c = *strain* longitudinal da incidência de 2 câmaras, A4c = *strain* longitudinal da incidência de 4 câmaras, SGL = *strain* global longitudinal, *= p<0,05 no Teste de Mann-Whitney, Teste de Pearson.

Entre os 15 pacientes com LGC que tinham SGL alterado 93,3% (14) tinham hipertrigliceridemia, 93,3% (14) HDL-c baixo, 80% (12) DM, 60% (9) HOMA-IR elevado, 53,3% (n = 8) hiperinsulinemia e 46% (7) CT aumentado (Tabela 6).

Foi encontrado uma correlação moderada entre SGL e níveis séricos de insulina (r= 0,62, p=0,007), HbA1c (r= 0,57, p=0,005), glicemia (r= 0,5, p=0,018) e HOMA-IR (r= 0,5, p=0,021). Uma moderada correlação inversa foi encontrada entre níveis séricos de leptina e SGL (r= -0,51, p=0,005) dos 22 pacientes com LGC (Tabela 8).

Tabela 8: Correlação das variáveis metabólicas e *strain* global longitudinal dos 22 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita

Variáveis metabólicas	Rho	P
Glicemia(mg/dl)	0,50*	0,018*
Colesterol total (mg/dl)	0,35	0,107
Triglicerídeos (mg/dl)	0,36	0,098
HbA1c(%)	0,57*	0,005*
HDL-c(mg/dl)	0,31	0,147
Insulina basal μ U/ml	0,62*	0,007*
HOMA-IR	0,50*	0,021*
Leptina ng/ml	-0,51*	0,005*

*= p<0,05 no teste de correlação de Spearman. HbA1c = hemoglobina glicada, HDL-c = colesterol de baixa densidade, HOMA-IR = índice de RI

Evidenciou-se, ainda, no grupo LGC, correlação moderada e inversa entre idade e SGL (r= -0,45, p=0,03), não havendo, no entanto, correlação da idade com FE (r= -0,25, p=0,2). Significante moderada correlação foi encontrada entre GLS e FE (r=0.49, p= 0.02). Não houve correlação entre essas variáveis e o grupo controle.

6. DISCUSSÃO

A presença de anormalidades cardíacas na LGC tem sido descrita desde 1959, desde então múltiplos artigos descreveram uma possível associação entre cardiomegalia ou cardiomiopatia e a LGC (SEIP, 1959). Os pacientes com LGC tipo II (mutação BSCL2) apresentam, ainda, prevalência aumentada de doença cardíaca (AGARWAL et al., 2003). Ressalta-se que, as avaliações cardíacas descritas até o momento nesta população, foram realizadas através do ECO convencional, sendo assim, nosso estudo foi o primeiro a descrever a avaliação cardíaca de um número considerável de pacientes com LGC pela técnica ecocardiográfica do ST2D. O SGL esteve alterado em 68,2% dos pacientes com LGC, embora o ECO convencional não tenha revelado alterações na funções sistólica do VE, demonstrando, então, alterações precoces e subclínicas da função sistólica do VE através do ST2D neste grupo de pacientes.

Avaliação de um estudo coorte de 44 pacientes com lipodistrofia generalizada mostrou pelo ECO convencional, que a cardiomiopatia é um achado frequente nessa população. A maioria dos pacientes eram jovens e apresentavam cardiomiopatia hipertrófica, com FE normal e um pequeno número apresentava cardiomiopatia dilatada e disfunção sistólica ventricular (LUPSA et al., 2010).

Um estudo anterior realizado por Rêgo et al. (2010), avaliando 22 pacientes no nordeste do Brasil mostrou resultados semelhantes, descrevendo uma prevalência aumentada de anormalidades cardiovasculares em indivíduos jovens e assintomáticos com LGC. Através do ECO convencional este autor evidenciou hipertrofia do VE, apenas um paciente com disfunção sistólica e a função diastólica avaliada pelo fluxo transmitral estava dentro da normalidade. Bjornstad et al. (1985) descreveram prevalência aumentada de HVE e disfunção diastólica em pacientes com LGC e evidenciou que essas variáveis pioravam com o aumento da idade. Outros estudos com ECO convencional, descrevendo relatos de casos, encontraram hipertrofia ventricular severa com disfunção diastólica importante em pacientes com LGC. (VIEGAS et al., 2000; KHALIFE; MOURTADA; KHALIL, 2008; CORTES; FERNANDEZ-GALILEA, 2015).

No presente estudo, foi encontrado no ECO convencional, HVE, aumento do IVAE, do DSVE e do DDVE, e disfunção diastólica, porém a função sistólica encontrava-se preservada em todos os pacientes. Destes pacientes, 85,7% (n = 6) com HVE, 83,3% (n = 5) com aumento do IVAE, 50% (n = 2) com aumento no DSVE e um (n = 1) com aumento no DDVE, tinham

SGL alterado, sugerindo que hipertrofia e dilatação das câmaras cardíacas podem estar relacionadas com declínio precoce da função sistólica miocárdica.

O mecanismo responsável pelas alterações cardíacas na lipodistrofia ainda não está totalmente elucidado. Distúrbios metabólicos, como grave RI, altos níveis de triglicérides, diabetes mellitus e hipoleptinemia devem ser possíveis explicações para esse fenômeno. Correlação significativa entre SGL e HbA1c, glicemia, HOMA-IR e leptina foram encontrados em nossos 22 pacientes com LGC, o que fortalece essa teoria.

A grave e precoce RI, presente em 71,4% dos pacientes com LGC avaliados, pode ser uma das causas para tais alterações cardíacas. Tal afirmativa justifica-se pela presença de receptores do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) no tecido cardíaco e, na LGC, a hiperinsulinemia presente desde idade precoce, pode causar estímulo sobre estes receptores levando ao aumento da massa do VE e dilatação do coração (BHAYANA et al., 2002) e, conseqüentemente, alteração na contração ventricular (GEFFNER; SANTULLI JR; KAPLAN, 1987; VIEGAS et al., 2000) . Portanto, os altos níveis de insulina presente nesses indivíduos podem levar as alterações detectadas pelo ST2D.

Além da ação da insulina sobre as fibras cardíacas, altos níveis de TG causam o acúmulo dessa substância no coração, uma condição denominada “esteatose cardíaca”, levando à disfunção cardíaca (LEE et al., 2004; PILZ; MARZ, 2008; SZCZEPANIAK et al., 2007). Estudo com ressonância magnética cardíaca realizado em pacientes com LGC detectou acúmulo três vezes mais de TG nos miócitos quando comparados à um grupo controle (NELSON et al., 2013). Da mesma forma, hipertrigliceridemia foi observada em 86,36% dos nossos pacientes e pode levar a diâmetros, massa e volumes cardíacos aumentados e disfunção do VE.

A leptina também parece exercer um efeito no metabolismo dos TG nos miócitos. Outro estudo publicado recentemente demonstrou que a leptina, atuando em nível central, regula o conteúdo de TG cardíaco em ratos com sensibilidade normal à leptina, aumentando a lipólise e reduzindo a lipogênese (MORA et al., 2018). Todos os pacientes com LGC em nosso estudo apresentavam hipoleptinemia e essa característica pode sugerir acúmulo de TG nas células do miocárdio, justificando, em parte, alterações na morfologia cardíaca e na função ventricular. Também foi encontrada correlação significativa, moderada e inversa entre os níveis de leptina e SGL ($r = -0,51$, $p = 0,005$), ou seja, os pacientes com hipoleptinemia apresentam pior SGL.

Além dos distúrbios metabólicos mencionados que acometem pacientes com LGC, o DM é um dos principais fatores para distúrbios cardiovasculares e foi observado em 68,1% (n=15) dos nossos pacientes com LGC e em 73,3% destes com SGL alterado. O diabetes

mellitus está associado ao aumento do risco de insuficiência cardíaca e doença cardiovascular, sendo responsável por 2/3 da mortalidade em diabéticos. O diabetes afeta o coração na forma de doença arterial coronariana, neuropatia autonômica e cardiomiopatia diabética (PAPPACHAN et al., 2013). A cardiomiopatia diabética pode ser devido à hiperglicemia que acentua o estresse oxidativo e leva à deposição de colágeno intersticial, fibrose e apoptose, resultando em disfunção ventricular sistólica e diastólica (HENSEL et al., 2016; ZOROUIAN et al., 2014). Foi encontrado em nosso estudo uma correlação moderada e significativa entre SGL e níveis séricos de insulina ($r= 0,62$, $p=0,007$), HbA1c ($r= 0,57$, $p=0,005$), glicemia ($r= 0,5$, $p=0,018$) e HOMA-IR ($r= 0,5$, $p=0,021$), demonstrando que os maiores níveis séricos de glicemia, HbA1c, insulina e HOMA-IR pioram a SGL.

Sabe-se, ainda, que a doença aterosclerótica pode ocasionar disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. Chandalia et al. (1995) descreveu em achados de necrópsia de pacientes com LGC, placas de ateromas com 20% de estenose em coronárias esquerda e direita. Estudos de autópsia também revelaram leve espessamento de pequenas artérias coronárias intramurais (SANON et al., 2016). Foi descrito, ainda, um caso de uma pacientes de 17 anos com diagnóstico de LGC e infarto agudo do miocárdio, embora apresentasse artérias coronarianas normais ao cateterismo cardíaco (KHALIFE; MOURTADA; KHALIL, 2008). Nosso estudo não avaliou diretamente a circulação coronariana, mas não se pode excluir que as alterações do ST2D possam ser decorrentes de doença coronariana subclínica, uma vez que os pacientes avaliados possuem vários fatores de risco para desenvolvimento de aterosclerose coronariana precoce.

Quando comparado com o grupo controle, o grupo de pacientes com LGC apresentou pior SGL, bem como piores resultados em todos os segmentos basais e mediais do VE. Não houve, no entanto, diferença estatisticamente significativa nos segmentos apicais, possivelmente devido à maior concentração de fibras miocárdicas longitudinais nesta região, favorecendo a contração cardíaca e adiando o comprometimento desta área (CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010). Nosso achado foi semelhante ao descrito por Phelan et al. (2012), que evidenciou acometimento mais precoce no *strain* longitudinal dos segmentos médios e basais em relação aos segmentos apicais em pacientes com amiloidose, doença que cursa com depósito da proteína amiloide no tecido cardíaco.

Como mencionado anteriormente, Nelson et al. (2013) demonstraram por ressonância magnética acúmulo três vezes maior de TG nas células miocárdicas de pacientes com LGC, sugerindo que o envolvimento cardíaco também pode ser devido à deposição de triglicérides no coração. Esses achados sugerem que as doenças de depósito podem afetar o coração de

maneira semelhante. A substância depositada começaria nos segmentos basal e médio e finalmente nos segmentos apicais. Mais estudos são necessários para elucidar essas questões.

O presente estudo encontrou correlação moderada entre idade e SGL ($r = 0,45$, $p = 0,03$) no grupo LGC, demonstrando que, com o aumento da idade, o SGL piora, provavelmente devido ao maior tempo em que as células são expostas à distúrbios metabólicos. No entanto, não houve correlação entre idade e FE ($r = -0,25$, $p = 0,2$). Esses achados demonstram, em concordância com estudos anteriores, que a FE é menos sensível que a SGL na detecção de alterações precoces na função miocárdica (REISNER, 2004; SITIA; TOMASONI; TURIEL 2010; SHAH; SOLOMON, 2012).

Alterações funcionais valvares foram detectadas em 18,2% dos pacientes, na presença de cúspides normais. Todos os pacientes com essas anormalidades tinham câmaras cardíacas aumentadas, sugerindo que essas alterações podem ser secundárias à dilatação do anel valvar. Em concordância com nossos achados, a autópsia de pacientes com LGC também mostrou dilatação cardíaca com morfologia valvar normal (BJORNSTAD; FOERSTER; IHLEN, 1996). Em um estudo brasileiro, observou-se regurgitação valvar leve sem alterações na morfologia valvar, corroborando com este estudo (RÊGO et al., 2010).

Diante do exposto, destaca-se o fato de que alterações detectadas pela técnica do ST2D podem indicar comprometimento miocárdico subclínico não aparente na ecocardiografia convencional. Assim, a detecção de alterações cardíacas na LGC através do ST2D pode auxiliar no planejamento terapêutico, possibilitando a intervenção precoce em alterações cardíacas subclínicas e reduzindo a mortalidade por causas cardiovasculares nos pacientes estudados. É importante notar a possibilidade de achados subclínicos em uma população muito jovem através do protocolo proposto no estudo.

O presente estudo foi o primeiro a detectar alterações cardíacas pela técnica ST2D em pacientes com essa doença rara, porém apresenta algumas limitações. Primeiro a falta de análise dos dados metabólicos no grupo controle. Segundo, não foi realizado o *strain* global radial e circunferencial do VE, apesar destes dois parâmetros, até o momento, não terem ainda muitos estudos e nem indicações, em comparação ao SGL, na avaliação da disfunção subclínica do VE, poderia ter contribuído com mais alguns dados. Por último, um número relativamente pequeno de pacientes e a grande variação na idade dos participantes do estudo também podem representar uma limitação, dificultando a análise e a apresentação dos dados. No entanto, é uma das maiores casuísticas de lipodistrofia congênita generalizada no Brasil. Assim, os autores do presente estudo têm interesse em realizar novas pesquisas com mais pacientes em diferentes

contextos sociais e de saúde para ampliar os achados, aumentar o conhecimento na área estudada e avaliar os efeitos da LGC nos achados cardiovasculares.

7. CONCLUSÃO

Em conclusão, a técnica de *speckle tracking* bidimensional demonstrou alterações da função sistólica ventricular esquerda, em uma população jovem de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, que apresentavam fração de ejeção normal ao ecocardiograma convencional. Esses achados cardíacos estão relacionados a anormalidades metabólicas, como HbA1c, glicemia e HOMA-IR elevados. Os pacientes com LGC tipo II tiveram maior prevalência de disfunção sistólica subclínica do ventrículo esquerdo, detectada através do *speckle tracking* bidimensional.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, 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. 2143-52, 2010.
- AGARWAL, A. et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, n. 10, p. 4840-7, 2003.
- 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. 336-9, 2004.
- AGARWAL, A.; GARG, A. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. **Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.**, v. 7, p. 175-99, 2006.
- AHIMA, R. S. et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. **Nature**, v. 382, n. 6588, p. 250-2, 1996.
- ALLISON, M. B.; MYERS JR., M. G. 20 years of leptin: connecting leptin signaling to biological function. **J. Endocrinol.**, v. 223, n. 1, p. t25-35, 2014.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 33, p. S62-9, 2010. Supplement 1.
- AMUNDSEN, B. H. et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 47, n. 4, p. 789-93, 2006.
- ARAÚJO-VILAR, D. et al. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. **Endocrine.**, v. 49, n. 1, p. 139-47, 2015.
- ARTIS, N. J. et al. Two-dimensional strain imaging: a new echocardiographic advance with research and clinical applications. **Int. J. Cardiol.**, v. 123, n. 3, p. 240-8, 2008.
- BAKER, D. W.; RUBENSTEIN, S. A.; LORCH, G. S. Pulsed Doppler echocardiography: principles and applications. **Am J Med.**, v. 63, n. 1, p. 69-80, 1977.
- BANSAL, R. C. et al. Feasibility of detailed two-dimensional echocardiographic examination in adults. Prospective study of 200 patients. **Mayo. Clin. Proc.**, v. 55, n. 5, p. 291-308, 1980.
- BELTRAND, J. et al. Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **Pediatrics.**, v. 120, n. 2, p. e291-6, 2007.
- BERARDINELLI, W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 14, n. 2, p. 193-204, 1954.
- BHAYANA, S. et al. Cardiomyopathy in congenital complete lipodystrophy. **Clin. Genet.**, v. 61, n. 4, p. 283-7, 2002.

BIERING-SORENSEN, T. et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, v. 10, n. 3, p. e005521, 2017.

BJORNSTAD, P. G.; FOERSTER, A.; IHLEN, H. Cardiac findings in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr. Suppl.*, v. 413, p. 39-43, 1996.

BJORNSTAD, P. G., Semb BK, Trygstad O, Seip M. Echocardiographic assessment of cardiac function and morphology in patients with generalised lipodystrophy. *Eur J Pediatr*. 1985; 144:355–359.

BRANDESTINI, M.A.; EYER M.K.; STEVENSON J.G. M/Q-mode echocardiography: the synthesis of conventional echo with digital multigate Doppler. In: LANCEE, C. T. **Echocardiography: Developments in Cardiovascular Medicine**. Dordrecht: Springer, 1979.

BRAY, G. A.; YORK, D. A. Leptin and Clinical Medicine: A New Piece in the Puzzle of Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 82, n. 9, p. 2771-2776, 1997.

BROWN, R. J. et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 101, n. 12, p. 4500-4511, 2016.

CARRERAS, F. et al. Morphological and functional evidences of the helical heart from non-invasive cardiac imaging. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, v. 29, p. S50-5, 2006. Supplement 1.

CASTILLO, J.; HERSZKOWICZ, N.; FERREIRA, C. Speckle Tracking – A Contratilidade Miocárdica em Sintonia Fina Speckle Tracking – Myocardial Contractility in Fine-Tuning. *Rev. Bras. Ecocardiogr. Imagem Cardiovasc.*, v. 23, n. 3, p. 46-54, 2010.

CAUX, F. et al. A new clinical condition linked to a novel mutation in lamins A and C with generalized lipodystrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leukomelanodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.*, v. 88, n. 3, p. 1006-13, 2003.

CHAN, J. L. et al. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *Endocr. Pract.*, v. 17, n. 6, p. 922-32, 2011.

CHANDALIA, M. et al. Postmortem findings in congenital generalized lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 80, n. 10, p. 3077-81, 1995.

CHEN, M. R. et al. Relation of myocardial systolic mechanics to serum ferritin level as a prognosticator in thalassemia patients undergoing repeated transfusion. *Echocardiography.*, v. 32, n. 1, p. 79-88, 2015.

CHO, G. Y. et al. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 54, n. 7, p. 618-24, 2009.

CORTES, V. A.; FERNANDEZ-GALILEA, M. Lipodystrophies: adipose tissue disorders with severe metabolic implications. *J. Physiol. Biochem.*, v. 71, n. 3, p. 471-8, 2015.

- DANDEL, M. et al. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography – Basic Concepts and Clinical Applicability. **Curr. Cardiol. Rev.**, v. 5, n. 2, p. 133-48, 2009.
- D'HOOGHE, J. et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. **Eur. J. Echocardiography**, v. 1, n. 3, p. 154-70, 2000.
- DI SALVO, G. et al. Early left ventricular abnormalities in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 25, n. 10, p. 1075-82, 2012.
- DONATO JÚNIOR, J.; PEDROSA, R. G.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais da regulação do peso corporal: ação da leptina no desequilíbrio energético. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, vol. 40, n. 3, p. 273-87, 2004.
- DU BOIS, D.; DU BOIS, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. **Nutrition**, v. 5, n. 5, p. 303-11; discussion 312-3, 1989.
- DYMENT, D. A. et al. Biallelic mutations at PPARG cause a congenital, generalized lipodystrophy similar to the Berardinelli-Seip syndrome. **Eur. J. Med. Genet.**, v. 57, n. 9, p. 524-6, 2014.
- 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. 532-41, 2007.
- EBINA, T. et al. The ultrasono-tomography for the heart and great vessels in living human subjects by means of the ultrasonic reflection technique. **Jpn. Heart J.**, v. 8, n. 4, p. 331-53, 1967.
- EDLER, I.; HERTZ, C. H. The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. 1954. **Clin. Physiol. Funct. Imaging.**, v. 24, n. 3, p. 118-36, 2004.
- EDVARDBSEN, T.; HELLE-VALLE, T.; SMISETH, O. A. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. **Prog. Cardiovasc. Dis.**, v. 49, n. 3, p. 207-14, 2006.
- EDWARDS, W. D.; TAJIK, A. J.; SEWARD, J. B. Standardized nomenclature and anatomic basis for regional tomographic analysis of the heart. **Mayo. Clin. Proc.**, v. 56, n. 8, p. 479-97, 1981.
- FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 109, p. 1-76, 2017. Supplement 2-1.
- FARIA, C. A. et al. Autonomic modulation in patients with congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome). **Europace**, v. 11, n. 6, p. 763-9, 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. 473-82, 2008.

FEIGENBAUM, H. Digital recording, display, and storage of echocardiograms. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 1, n. 5, p. 378-383, 1988.

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, 1972.

FRIEDMAN, J. M. Leptin and the regulation of body weigh. Keio. **J. Med.**, v. 60, n. 1, p. 1-9, 2011.

FRIGULS B. et al. Severe cardiac phenotype of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in an infant with homozygous E189X BSCL2 mutation. *Eur. J. Med. Genet.*, v. 52, n.1, p. 14-6, 2009.

GARG, A. Lipodystrophies: Genetic and Acquired Body Fat Disorders. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 96, n. 11, p. 3313-3325, 2011.

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

GARG, A. Lipodystrophies. **Am. J. Med.**, v. 108, n. 2, p. 143-52, 2000.

GARG, A.; AGARWAL, A. K. Caveolin-1: a new locus for human lipodystrophy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 93, n. 4, p. 1183-5, 2008.

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

GARG, A.; MISRA, A. Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. **Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.**, v. 33, n. 2, p. 305-31, 2004.

GEFFNER, M. E.; SANTULLI JR, T. V.; KAPLAN, S. A. Hypertrophic cardiomyopathy in total lipodystrophy: insulin action in the face of insulin resistance? **J. Pediatr.**, v. 110, n. 1, p. 161, 1987.

GELONEZE, B. et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 53, n. 2, p. 281-7, 2009.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 50, n. 2, p. 208-15, 2006.

GOODPASTER, B. H.; KELLEY, D. E. Role of muscle in triglyceride metabolism. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 9, n. 3, p. 231-6, 1998.

HAYCOCK, G. B.; SCHWARTZ, G. J.; WISOTSKY, D. H. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. **J. Pediatr.**, v. 93, n. 1, p. 62-6, 1978.

HENRY, W. L. et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. **Circulation.**, v. 62, n. 2, p. 212-7, 1980.

HENSEL, K. O. et al. Subclinical Alterations of Cardiac Mechanics Present Early in the Course of Pediatric Type 1 Diabetes Mellitus: A Prospective Blinded Speckle Tracking Stress Echocardiography Study. **J. Diabetes Res.**, v. 2016, p. 2583747, 2016.

ISAAZ, K. et al. Analysis of the left ventricular wall motion by pulsed Doppler echocardiography. Application to the assessment of myocardial function. **Am. J. Cardiol.**, v. 64, n. 1, p. 66-75, 1989.

KHALIFE, W. I.; MOURTADA, M. C.; KHALIL, J. Dilated cardiomyopathy and myocardial infarction secondary to congenital generalized lipodystrophy. **Tex. Heart Inst. J.**, v. 35, n. 2, p. 196-9, 2008.

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. 1129-34, 2008.

KLAR, A. et al. Cardiomyopathy in lipodystrophy and the specificity spillover hypothesis. **Isr J Med Sci.**, v. 29, n. 1, p. 50-2, 1993.

KNEBEL, B. et al. A mutation in the c-Fos gene associated with congenital generalized lipodystrophy. **Orphanet. J. Rare Dis.**, v. 8, p. 119, 2013.

KONUS, O. L. et al. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. **Am. J. Roentgenol.**, v. 171, n. 6, p. 1693-8, 1998.

KOUZU, H. et al. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 24, n. 2, p. 192-9, 2011.

KRISHNASAMY, R. et al. The association between left ventricular global longitudinal strain, renal impairment and all-cause mortality. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 29, n. 6, p. 1218-25, 2014.

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, 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. 1440-63, 2005.

LEE, Y. et al. Hyperleptinemia prevents lipotoxic cardiomyopathy in acyl CoA synthase transgenic mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 101, n. 37, p. 13624-9, 2004.

LEITMAN, M. et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 17, n. 10, p. 1021-9, 2004.

LEVY, P. T. et al. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 29, n. 3, p. 209-25, 2016.

LI, Z. et al. Dynamic Three-Dimensional Reconstruction of Abnormal Intracardiac Blood Flow. **Echocardiography**, v. 14, n. 4, p. 375 1997 Jul;14(4):375-382.

LIMA, M. S. M. **Estudo da dinâmica de contração do ventrículo esquerdo pela técnica de speckle tracking em doença de Chagas**. 2013. 120 f. Tese (Doutorado em Medicina). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

LOPEZ, L. et al. Recomendações para os médicos de quantificação durante a realização do ecocardiograma pediátrico: Relatório escrito pelo grupo da Sociedade Americana de Ecocardiografia e do Conselho em Cardiopatias Congênitas. **ABC Imagem Cardiovasc.**, v. 27, n. 3, p. 151-183, 2014.

BELEM, L. Et al. **Ecocardiografia Atual: Manual de Novas tecnologias**. Rio de Janeiro: DiLivros, 2011.

LUPSA, B. C. et al. Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy: a clinical assessment. **Medicine (Baltimore)**, v. 89, n. 4, p. 245-50, 2010.

MAGRE, J. et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. **Nat. Genet.**, v. 28, n. 4, p. 365-70, 2001.

MARWICK, T. H. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 47, n. 7, p. 1313-27, 2006.

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. 412-9, 1985.

MEDICAL LETTER. Metreleptin (Myalept) - A Leptin Analog for Generalized Lipodystrophy. **Med. Lett. Drugs. Ther.**, v. 57, n. 1460, p. 13-4, 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.

MORA, C. et al. Central leptin regulates heart lipid content by selectively increasing PPAR beta/delta expression. **J. Endocrinol.**, v. 236, n. 1, p. 43-56, 2018.

MOR-AVI, V. et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and

indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography, v. 24, n. 3, p. . **J. Am. Soc. Echocardiogr.**277-313, 2011.

NAGUEH, S. F. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 29, n. 4, p. 277-314, 2016.

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, p. 555-76, 2004. 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. 1019-24, 2013.

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

OMOTO, R. et al. The development of real-time two-dimensional Doppler echocardiography and its clinical significance in acquired valvular diseases,. With special reference to the valuation of valvular regurgitaion. **Jpn. Heart Journal**, v. 25, n. 30, p. 325-40, 1984.

ORDE, S. R. et al. Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. **Crit. Care**, v. 18, n. 4, p. R149, 2014.

PAPPACHAN, J. M. et al. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. **World J. Diabetes**, v. 4, n. 5, p. 177-89, 2013.

PARDINI, V. C. et al. Leptin levels, beta-cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipoatropic diabetes. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 83, n. 2, p. 503-8, 1998.

PATNI, N.; GARG, A. Congenital generalized lipodystrophies--new insights into metabolic dysfunction. **Nat. Rev. Endocrinol.**, v. 11, n. 9, p. 522-34, 2015.

PHELAN, D. et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. **Heart**, v. 98, n. 19, p. 1442-8, 2012.

PHILLIPS, D. I. et al. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in nondiabetic subjects. **Metabolism.**, v. 45, n. 8, p. 947-50, 1996.

PLANA, J. C. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 27, n. 9, p. 911-39, 2014.

RABE, K. et al. Adipokines and Insulin Resistance. **Mol. Med.**, v. 14, n. 11-12, p. 741-51, 2008.

RAJAB, A. et al. Fatal cardiac arrhythmia and long-QT syndrome in a new form of congenital generalized lipodystrophy with muscle rippling (CGL4) due to PTRF-CAVIN mutations. **PLoS Genet.**, v. 6, n. 3, e1000874, 2010.

RAJAB, A. et al. Heterogeneity for congenital generalized lipodystrophy in seventeen patients from Oman. **Am. J. Med. Genet.**, v. 110, n. 3, p. 219–25, 2002.

RAKOWSK, H. et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 9, n. 5, p. 736-60, 1996.

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

REISNER, S. A. et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 17, n. 6, p. 630-3, 2004.

RENSHAW, A. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. **Adv. Anat. Pathol.**, v. 14, n. 2, p. 147, 2007.

RHEA, I. B. et al. Incremental prognostic value of echocardiographic strain and its association with mortality in cancer patients. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 28, n. 6, p. 667-73, 2015.

RHEUBAN, K. S. et al. Hypertrophic cardiomyopathy in total lipodystrophy. **J. Pediatr.**, v. 109, n. 2, p. 301-2, 1986.

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. 27758-63, 1997.

RUSSO, C. et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. **Eur. J. Heart Fail.**, v. 16, n. 12, p. 1301-9, 2014.

SAITO, M. et al. Association of left ventricular strain with 30-day mortality and readmission in patients with heart failure. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 28, n. 6, p. 652-66, 2015.

SANON, V. P. et al. Cardiac Manifestations of Congenital Generalized Lipodystrophy. **Clin. Diabetes**, v. 34, n. 4, p. 181-6, 2016.

SCATTEIA A., et al. Asymmetric hypertrophic cardiomyopathy in generalized lipodystrophy. **Int. J. Cardiol.**, v. 202, p. 724-5, 2016.

SCHWARTZ, R. A. Acanthosis nigricans. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 31, n. 1, p. 1–19, 1994.

SEIP, M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome? **Acta Paediatr.**, v. 48, p. 555-74, 1959.

SEIP, M.; TRYGSTAD, O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). **Acta Paediatr Suppl.**, v. 413, p. 2–28, 1996.

SERA, F. et al. Left ventricular longitudinal strain by speckle-tracking echocardiography is associated with treatment-requiring cardiac allograft rejection. **J. Card. Fail.**, v. 20, n. 5, p. 359-64, 2014.

SHAH, A. M.; SOLOMON, S. D. Myocardial deformation imaging: current status and future directions. **Circulation.**, v. 125, n. 2, p. e244-8, 2012.

SHASTRY, S. et al. Congenital generalized lipodystrophy, type 4 (CGL4) associated with myopathy due to novel PTRF mutations. **Am. J. Med. Genet. A.**, v. 152a, n. 9, p. 2245-53, 2010.

SHIMOMURA, I. et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature*, v. 401, n. 6748, p. 73-6, 1999.

SILVA, C. E. S. **Ecocardiografia princípios e aplicações clínicas**. 2ª ed. Thieme Revinter: São Paulo, 2012.

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. 1251-60, 1992.

SITIA, S.; TOMASONI, L.; TURIEL, M. Speckle tracking echocardiography: A new approach to myocardial function. **World J. Cardiol.**, v.2, n. 1, p. 1-5, 2010.

SLUYSMANS, T.; COLAN, S. D. Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children. **J. Appl. Physiol.** (1985), v. 99, n. 2, p. 445-57, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 95, p. 1-51, 2010. Suplemento 1.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. Clannad: São Paulo, 2017.

STORZ, P. et al. Cross-talk mechanisms in the development of insulin resistance of skeletal muscle cells GARG 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, 1999.

SUBBARAYAN, P. R.; SARKAR, M.; ARDALAN, B. Isolation of genomic DNA from human whole blood. **Biotechniques.**, v. 33, n. 6, p. 1221-4, 2002.

SZCZEPANIAK, L. S. et al. Forgotten but Not Gone: the rediscovery of fatty heart, the most common unrecognized disease in america. **Circ. Res.**, v. 101, n. 8, p. 759-67, 2007.

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. USA**, v. 104, n. 52, p. 20890-5, 2007.

- TAJIK, A. J. et al. Two-dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart and great vessels. Technique, image orientation, structure identification, and validation. *Mayo Clin. Proc.*, v. 53, n. 5, p. 271-303, 1978.
- 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. E1195-209, 2009.
- TAKIGIKU, K. et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ. J.*, v. 76, n. 11, p. 2623-32, 2012.
- TEARE, D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br. Heart. J.*, v. 20, n. 1, p. 1-8, 1958.
- TORRENT-GUASP, F. Estructura y función del corazón. *Rev. Esp. Cardiol.*, v. 51, n. 2, p. 91-102, 1998.
- VAN MALDERGEM, L. et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J. Med. Genet.*, v. 39, n. 10, p. 722-33, 2002.
- VIEGAS, R. F. et al. Cardiac involvement in total generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome). *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 75, n. 3, p. 243-8, 2000.
- WAJCHENBERG, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.*, v. 21, n. 6, p. 697-738, 2000.
- YINGCHONCHAROEN, T. et al. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, v. 26, n. 2, p. 185-91, 2013.
- ZADEH, E. S. et al. The Liver Diseases of Lipodystrophy: The Long-term Effect of Leptin Treatment. *J. Hepatol.*, v. 59, n. 1, p. 131-7, 2013.
- ZAMORANO, J. L. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, v. 37, n. 36, p. 2768-2801, 2016.
- ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, v. 372, n. 6505, p. 425-32, 1994.
- ZOROUFIAN, A. et al. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: longitudinal strain velocities and left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*, v. 31, n. 4, p. 456-63, 2014.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informação ao participante da pesquisa:

TÍTULO DO PROJETO: ESTUDO ECOCADIOGRÁFICO DA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA DE PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA ATRAVÉS DA TÉCNICA DE *SPECKLE TRACKING* BIDIMENSIONAL

OBJETIVOS DO PROJETO:

O objetivo deste trabalho será realizar a avaliação ecocardiográfica 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. Estas alterações podem comprometer a função do coração. A Dra. Christiane Bezerra Rocha Liberato, Cardiologista e Ecocardiografista está desenvolvendo uma pesquisa com pacientes portadores de lipodistrofia para avaliar as complicações cardíacas que podem ser causadas por essa doença. Esta pesquisa, além de permitir a obtenção de informações relacionadas às complicações cardíacas 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), será realizado o exame cardíaco Ecocardiograma que é uma ultrassonografia do coração. Será necessário mais de um ecocardiograma para acompanharmos a evolução da doença. O exame é simples, não invasivo, não causa dor, o paciente fica deitado em uma cama em decúbito lateral esquerdo (de lado), será colocar monitorização cardíaca com três eletrodos no tórax, são apenas três adesivos ligados por fios no aparelho de ultrasom para registrar os batimentos do coração, então se coloca o transdutor com gel no tórax do paciente, no lado esquerdo, na projeção do coração e o aparelho mostra a imagem do coração em uma tela. Estudamos o coração em movimento e com o fluxo de sangue dentro das cavidades. O exame tem duração de aproximadamente 20 a 30 minutos.

. Esse exame servirá para um melhor entendimento da sua doença e para identificar se alterações na função do coração.

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 Dra. Christiane Bezerra Rocla Liberato celular (85) 99989-6399.

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:

Confirmando 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 B

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 ECOCADIOGRÁFICO DA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA DE PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA ATRAVÉS DA TÉCNICA DE *SPECKLE TRACKING* BIDIMENSIONAL

OBJETIVOS DO PROJETO:

O objetivo deste trabalho será realizar a avaliação ecocardiográfica 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. Estas alterações podem comprometer a função do coração. A Dra. Christiane Bezerra Rocha Liberato, Cardiologista e Ecocardiografista está desenvolvendo uma pesquisa com pacientes portadores de lipodistrofia para avaliar as complicações cardíacas que podem ser causadas por essa doença. Esta pesquisa, além de permitir a obtenção de informações relacionadas às complicações cardíacas 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), será realizado o exame cardíaco Ecocardiograma que é uma ultrassonografia do coração. Será necessário mais de um ecocardiograma para acompanharmos a evolução da doença. O exame é simples, não invasivo, não causa dor, o paciente fica deitado em uma cama em decúbito lateral esquerdo (de lado), será colocar monitorização cardíaca com três eletrodos no tórax, são apenas três adesivos ligados por fios no aparelho de ultrasom para registrar os batimentos do coração, então se coloca o transdutor com gel no tórax do paciente, no lado esquerdo, na projeção do coração e o aparelho mostra a imagem do coração em uma tela. Estudamos o coração em movimento e com o fluxo de sangue dentro das cavidades. O exame tem duração de aproximadamente 20 a 30 minutos.

. Esse exame servirá para um melhor entendimento da sua doença e para identificar se alterações na função do coração.

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 Dra. Christiane Bezerra Rocla Liberato celular (85) 99989-6399.

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

3 –6 a 9 anos [EF-2]	
18) Cor: 1 – parda 2 – negra 3 – branca	COR
19) Procedência: 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 consanguinidade: 0 – não 1 – sim	CONS
22.3) Grau de consanguinidade:	GCONS
22.4) História familiar de doença cardiovascular: 0 – não 1 – sim	HFDCV
23) Data da primeira consulta no serviço:	DPC
Hábitos	
24)Etilismo: 0 - Não 1- Sim	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 início):	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 início):	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 exercícios(x/semana): 1 2 3 4	EXEFREQ

5 6 7	
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) Diagnóstico de disfunção tireoideana: 0 – não 1 – sim	HIPERT
33.1) Classificação da disfunção tireoideana: 1-hipertireoidismo subclínico 2- hipertireoidismo clínico 3- Hipotireoidismo subclínico 4- hipotireoidismo clínico 5- nódulo	CLASSIFDIS F TIR
33.2) Duração do diagnóstico de disfunção tireoideana(em anos)	DURDISFTIR
33.3) Duração do diagnóstico da disfunção tireoideana (em anos)	DURDISFTIR
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) Levotiroxina: 0 – não 1 – sim	LEVOTIROX
44.1) Anti-tireoideano oral: 0 – não 1 – sim (especificar):	ANTITIREO
44.2) Outros fármacos oral: 0 – não 1 – sim (especificar):	OUTROFARM
Exame físico: realizado à época da avaliação cardíaca	
45) Peso (Kg):	PESO
46) Altura (cm):	ALT
46.1) Área de área de superfície corpórea:	ASC
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) Palpação cervical: 0- Normal, 1- Aumento do volume, 2 – Nódulos	PALPTIREO
Exames laboratoriais: realizados à época da avaliação cardíaca (2013 a 2016)	
59) Hematócrito:	HT
59.1) Hemoglobina:	HB
60) Leucócitos:	LEUC
61) Plaquetas:	PLQ
62) Glicemia de jejum:	GLIJJ
63) Hemoglobina glicada:	HbA1c
64) Insulina basal:	INS
65) HOMA-IR:	HOMA
66) TSH:	TSH
66.1) T4livre	T4L
66.2) T3 total	T3
66.2) Anti-tireoglobulina	ATG
66.3) Anti- tireoperoxidase	ATPO
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
72) Colesterol total:	CT
73) HDL-c:	HDL
74) LDL-c:	LDL
75) Triglicérides:	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):	DATAUSAB D
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
US tireoide	
83) US tireoide (data)	DATAUSTIR EO
83.1) Volume da tireoide:	VOLTIREO
83.2) Presença de nódulos: 0 – não 1 – sim	USNODU
83.3) Número de nódulos	NUMNODU
83.4) Presença de nódulos suspeitos: 0 – não 1 – sim	NODUSUSP
83.5) Parênquima tireoideano: 0-homogêneo 1-heterogêneo	PARENQUIM A
84) Realização de PAAF: 0 – não 1 – sim	PAAF

84.1) Classificação de Bethesda: 1- amostra não diagnóstica, 2 - benigno, 3 - atipias de significado indeterminado / lesão folicular de significado indeterminado, 4 - suspeito de neoplasia folicular, 5- suspeito de malignidade, 6 - maligno	BETHESDA
Diagnóstico molecular	
85) Mutação no gene: 0 – não realizado 1 – AGPAT2 2 – BSCL2	MUT
Ecodopplercardiograma	
86) Ecocardiograma (data):	
86.1) Índice volume do átrio esquerdo	IVAE
86.2) Índice de massa do ventrículo esquerdo	IMVE
86.3) Fração de ejeção	FE
86.4) Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo	DDVE
86.5) Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo	DSVE
86.6) Velocidade onda E fluxo mitral	E
86.7) Velocidade onda A fluxo mitral	A
86.8) Relação E/A	E/A
86.9) Velocidade onda E septal tecidual	Es
86.10) Velocidade onda E lateral tecidual	El
86.11) Insuficiência Mitral: 0 – não 1 – sim	IM
86.12) Insuficiência Aórtica: 0 – não 1 – sim	IAO
86.13) Insuficiência Tricúspide: 0 – não 1 – sim	IT
86.14) Insuficiência pulmonar: 0 – não 1 – sim	IP
86.15) Relação onda E mitral/ Média das ondas E lateral e E septal tecidual	E/E'
86.16) <i>Strain</i> Segmento basal inferior	BI
86.17) <i>Strain</i> Segmento basal anterior	BA
86.18) <i>Strain</i> Segmento basal septal	BS
86.19) <i>Strain</i> Segmento basal lateral	BL
86.20) <i>Strain</i> Segmento basal posterior	BP
86.21) <i>Strain</i> Segmento basal antero-septal	BAS
86.22) <i>Strain</i> Segmento medial inferior	MI
86.23) <i>Strain</i> Segmento medial anterior	MA

86.24)	<i>Strain</i> Segmento medial septal	MS
86.25)	<i>Strain</i> Segmento medial lateral	ML
86.26)	<i>Strain</i> Segmento medial posterior	MP
86.27)	<i>Strain</i> Segmento medial antero-septal	MAS
86.28)	<i>Strain</i> Segmento apical inferior	AI
86.29)	<i>Strain</i> Segmento apical anterior	AA
86.30)	<i>Strain</i> Segmento apical septal	AS
86.31)	<i>Strain</i> Segmento apical lateral	AL
86.32)	<i>Strain</i> Segmento apical posterior	AP
86.33)	<i>Strain</i> Segmento apical antero-septal	AS
86.34)	<i>Strain</i> global 3C ou aplax	A3c
86.35)	<i>Strain</i> global 2C	A2c
86.36)	<i>Strain</i> global 4C	A4c
86.37)	<i>Strain</i> global longitudinal	SGL