



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**  
**MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**LORENA TAÚSZ TAVARES RAMOS**

**COMPOSIÇÃO CORPORAL NA SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA  
FAMILIAR**

**FORTALEZA**  
**2023**

LORENA TAÚSZ TAVARES RAMOS

COMPOSIÇÃO CORPORAL NA SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR

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

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

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

---

- R144c Ramos, Lorena Taúsz Tavares.  
Composição corporal na síndrome da quilomicronemia familiar / Lorena Taúsz Tavares Ramos. – 2023.  
61 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2023.  
Orientação: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.
1. Hiperlipoproteinemia tipo 1. 2. Distribuição da Gordura Corporal. 3. Lipase Lipoproteica. I. Título.  
CDD 610
-

LORENA TAÚSZ TAVARES RAMOS

COMPOSIÇÃO CORPORAL NAS DIFERENTES ETIOLOGIAS DA SÍNDROME DA  
QUILOMICRONEMIA FAMILIAR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Saúde Coletiva.

Aprovada em 19/12/2023.

BANCA EXAMINADORA

---

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

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Virgínia Oliveira Fernandes  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Carla Soraya Costa Maia  
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

## **AGRADECIMENTOS**

Ao bom Deus, que faz novas todas as coisas. Mesmo diante dos meus muitos limites, na precariedade do meu amor falho, nas inconstâncias, no medo, nas dores e nas incertezas, ainda assim Ele insiste em me escolher, em me acolher para si e me amar cada vez mais.

Aos meus pais, Francisca e Damião, pela dedicação e apoio durante minha vida escolar e acadêmica.

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, meu orientador, por exercer seu papel com empatia, promovendo a autonomia e oferecendo segurança e instrução. Agradeço por todo seu auxílio, confiança, ensinamentos e oportunidades trilhadas e alcançadas nesses anos.

À Profa. Dra. Virginia Oliveira Fernandes, pela dedicação e zelo admiráveis com todos ao seu redor, especialmente no cuidado aos pacientes. Grande exemplo de mulher e profissional.

À Dr<sup>a</sup> Carla Soraya Costa Maia, professora participante da banca examinadora, pelo seu tempo e pelas valiosas considerações e sugestões ao meu trabalho.

À Larissa Luna, Fábيا Karine, Natasha Albuquerque, Lana Lívia, Amanda Flor, Jéssica Silveira, Camila Amaral e Isabelle Silva pela amizade, risadas, discussões científicas, companheirismo e por serem apoio e acalento nos momentos difíceis da vida.

À Tatiana Moreira Rebouças, por sua amizade, conselhos, aprendizado e forte parceria de trabalho, sendo um grande exemplo de mulher e profissional.

À CAPES, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

Aos pacientes com Síndrome da Quilomicronemia Familiar do Hospital Universitário Walter Cantídio agradeço a paciência, troca de experiências e colaboração com a pesquisa.

Aos funcionários da Unidade de Pesquisas Clínicas, do Serviço de Endocrinologia e Diabetes e os Residentes Multiprofissionais em Diabetes, que me acompanham nessa trajetória e me fazem companhia diariamente.

Tens de permanecer vigilante, para que os teus êxitos profissionais ou os teus fracassos - que virão! - não te façam esquecer, nem por um instante, qual é o verdadeiro fim do teu trabalho: a glória de Deus! (São Josemaria Escrivá)

## RESUMO

A Síndrome da Quilomicronemia Familiar (SQF) é uma condição rara, de herança autossômica recessiva, caracterizada pela deficiência da atividade da enzima lipoproteína lipase (LPL), que representa a maioria dos casos, ou de um de seus cofatores (APOC2, APOA5, LMF1 e GPIHBP1), implicando na incapacidade de metabolização de triglicerídeos (TG) e resultando em hipertrigliceridemia (HTG) grave. Os acometidos são usualmente magros, dada a restrição alimentar habitual. Contudo, a composição corporal desses pacientes foi pouco estudada até o momento, especialmente com métodos clínicos mais acurados. Assim, o presente estudo buscou avaliar a composição corporal de indivíduos com SQF. Estudo transversal, descritivo, com componente analítico realizado entre novembro de 2020 e janeiro de 2023 no ambulatório de dislipidemia do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará/Ebserh. Foram incluídos todos os pacientes com variantes patogênicas relacionadas a SQF, maiores de 18 anos. Dados socioeconômicos, de composição corporal, parâmetros clínicos e exames laboratoriais foram coletados. As variáveis contínuas foram descritas através de mediana (mínimo - máximo) e as categóricas através de frequência relativa e absoluta. Para correlação das variáveis foi utilizado o teste de correlação de Spearman. Adotou-se nível de significância de 5%. Foram avaliados nove pacientes, destes sete apresentavam variante patogênica em *LPL* (SQF-LPL) e os demais nos genes *APOA5* e *GPIHBP1* (SQF-não LPL). Todos tinham níveis séricos de TG > 500 mg/dL ao longo do seguimento. SQF-LPL tiveram a apresentação clínica mais grave, detecção de HTG mais precoce, sintomas recorrentes, manutenção de níveis mais altos de TG e maior ocorrência de pancreatite aguda (PA). SQF-LPL tinham valores normais para o índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC) e percentual de gordura corporal (%GC), enquanto àquelas SQF-não LPL apresentaram sobrepeso/obesidade e CC e %GC aumentados. Na absorciometria de dupla emissão de raio-X (DEXA), também foram observados valores elevados para o tecido adiposo visceral (VAT), % gordura androide e razão gordura androide/ginoide >1,0 naquelas SQF-não LPL. Indivíduos SQF-não LPL parecem apresentar fenótipo distinto daqueles com variantes patogênicas no gene *LPL*, tanto em quantidade quanto em distribuição de adiposidade corporal. Este é o primeiro estudo demonstrando tais achados de diferenças de composição corporal em diferentes etiologias de SQF.

**Palavras-chave:** Hiperlipoproteinemia tipo 1; Distribuição da Gordura Corporal; Lipase Lipoproteica.

## ABSTRACT

Familial chylomicronemia syndrome (FCS) is a rare condition of autosomal recessive inheritance, characterized by deficiency in the activity of the enzyme lipoprotein lipase (LPL), which represents the majority of cases, or of one of its cofactors (APOC2, APOA5, LMF1 and GPIHBP1), implying the inability to metabolize triglycerides (TG) and resulting in severe hypertriglyceridemia (HTG). Those affected are usually thin, given the usual dietary restriction. However, the body composition of these patients has been little studied so far, especially with more accurate clinical methods. Thus, the present study aimed to evaluate the body composition of individuals with FCS. This is a cross-sectional, descriptive study with an analytical component conducted between November 2020 and January 2023 at the dyslipidemia outpatient clinic of the Endocrinology and Diabetes Service of the Hospital Complex of the Federal University of Ceará/Ebserh. All patients with FCS-related pathogenic variants older than 18 years were included. Socioeconomic data, body composition, clinical parameters, and laboratory tests were collected. Continuous variables were described as median (minimum - maximum) and categorical variables as relative and absolute frequency. Spearman's correlation test was used to correlate the variables. A significance level of 5% was adopted. Nine patients were evaluated, of which seven had a pathogenic variant in LPL (FCS-LPL) and the others in the APOA5 and GPIHBP1 genes (FCS-non-LPL). All patients had serum TG levels > 500 mg/dL during follow-up. FCS-LPL had the most severe clinical presentation, earlier detection of HTG, recurrent symptoms, maintenance of higher TG levels, and higher occurrence of acute pancreatitis (AP). FCS-LPL had normal values for body mass index (BMI), waist circumference (WC) and body fat percentage (%BF), while those FCS-non-LPL had overweight/obesity and increased WC and %BF. In dual-emission X-ray absorptiometry (DEXA), high values were also observed for visceral adipose tissue (VAT), android fat % and android/gynoid fat ratio >1.0 in those FCS-non-LPL. FCS-non-LPL individuals seem to have a different phenotype from those with pathogenic variants in the LPL gene, both in quantity and distribution of body adiposity. This is the first study demonstrating such findings of body composition differences in different etiologies of FCS.

**Keywords:** Hyperlipoproteinemia type 1; Body Fat Distribution; Lipoprotein Lipase.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Classificação do estado nutricional, conforme o IMC
- Tabela 2 – Classificação do IMG (kg/m<sup>2</sup>) para os adultos de acordo com o sexo
- Tabela 3 – Resumo das variantes genéticas identificadas de pacientes com Síndrome da Quilomicronemia Familiar
- Tabela 4 – Resumo das características clínicas de pacientes com Síndrome da Quilomicronemia Familiar
- Tabela 5 – Resumo dos níveis mínimos e máximos de triglicérides de pacientes com Síndrome da Quilomicronemia Familiar
- Tabela 6 – Variáveis de composição corporal por DEXA por paciente com Síndrome da Quilomicronemia Familiar – L1.1 a L5.1
- Tabela 7 – Variáveis de composição corporal por DEXA por paciente com Síndrome da Quilomicronemia Familiar – L5.2 a L7
- Tabela 8 – Correlação entre o número de episódios de pancreatite e variáveis antropométricas

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	12
<b>1.1</b>	<b>Hipertrigliceridemia</b>	12
<b>1.2</b>	<b>Genética da hipertrigliceridemia</b>	16
<b>1.3</b>	<b>Síndrome da Quilomicronemia Familiar</b>	17
<i>1.3.1</i>	<i>Determinantes genéticos e fisiopatologia</i>	18
<i>1.3.2</i>	<i>Fenótipo clínico</i>	20
<i>1.3.3</i>	<i>Diagnóstico</i>	21
<b>1.4</b>	<b>Aspectos sobre composição corporal</b>	24
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	26
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	27
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	27
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	27
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	28
<b>4.1</b>	<b>Desenho e local do estudo</b>	28
<b>4.2</b>	<b>População e amostra</b>	28
<b>4.3</b>	<b>Coleta de dados</b>	28
<b>4.4</b>	<b>Análise estatística</b>	31
<b>4.5</b>	<b>Aspectos éticos da pesquisa</b>	31
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	33
<b>5.1</b>	<b>Características gerais</b>	33
<b>5.2</b>	<b>Diagnóstico genético</b>	33
<b>5.3</b>	<b>Características clínicas</b>	34
<b>5.4</b>	<b>Características antropométricas</b>	37
<b>5.5</b>	<b>Características de composição corporal por DEXA</b>	37
<b>5.6</b>	<b>Correlação entre as medidas de composição corporal e pancreatite</b>	40
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	41
	<b>REFERÊNCIAS</b>	50
	<b>APÊNDICE A – MODELO DO RELATÓRIO DE CORPO INTEIRO COMPOSIÇÃO CORPORAL</b>	55
	<b>APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	56
	<b>ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b>	58
	<b>ANEXO B – TRABALHO APRESENTADO NO ENDORECIFE 2023</b>	59

<b>ANEXO C – TRABALHO APRESENTADO NO CONGRESSO BRASILEIRO DE ATUALIZAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA - 2023 .....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXO D – TRABALHO APRESENTADO E PREMIADO NO CONGRESSO BRASILEIRO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES – 2023 – MODALIDADE PÔSTER ELETRÔNICO .....</b>	<b>61</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Hipertrigliceridemia

Dentre as formas de dislipidemia, a hipertrigliceridemia (HTG) é a forma mais comum e um dos achados mais frequentes na prática clínica. Seu diagnóstico é definido quando a concentração plasmática de triglicerídeos (TG) em jejum excede um valor limite  $> 150$  mg/dL, em adultos (HEGELE et al., 2014). Inicialmente, a HTG era classificada mediante diferenças qualitativas e quantitativas das lipoproteínas plasmáticas, o fenótipo de Fredrickson (HEGELE et al., 2014; LAUFS et al. 2020).

A classificação de Fredrickson, adotada pela Organização Mundial de Saúde, leva em consideração variações bioquímicas nas lipoproteínas para estratificar os pacientes em seis subtipos, dos quais, cinco incluem HTG em suas definições, sendo a única exceção a hipercolesterolemia familiar (FREDRICKSON; LEES, 1965). Todavia, a quantificação das espécies anormais de lipoproteínas, especialmente na HTG, utilizada na classificação de Fredrickson, é tecnicamente complicada, não ampliou o conhecimento científico e não foi clinicamente útil para orientar o tratamento ou prever desfechos clínicos negativos (HEGELE et al., 2014; LAUFS et al. 2020), bem como, diante dos avanços da genética molecular têm-se dado preferência a conceitos baseados na causa genética subjacente a HTG e a concentração de TG associada a presença de outros fatores de risco (HEGELE et al., 2014).

A HTG tem sido classificada, atualmente, de acordo com o grau de elevação de partículas no sangue em, leve a moderada (175 - 885 mg/dL) ou grave ( $> 885$  mg/dL) (HEGELE et al., 2014). A HTG leve e moderada reflete, principalmente, o acúmulo de lipoproteínas ricas em TG de densidade muito baixa (VLDL) juntamente com outras partículas remanescentes ricas em TG, ao passo que a HTG grave é retratada pela presença de quilomícrons em jejum além do excesso de VLDL e remanescentes ricos em TG (DRON; HEGELE, 2020). Cerca de 30% dos adultos podem apresentar formas leves a moderadas de HTG, enquanto a frequência de formas graves é cerca de 0,01% da população geral e em 1 a 2% dos adultos com HTG (CARRASQUILLA; CHRISTIANSEN; KILPELÄINEN, 2021; CHYZHYK et al., 2019; LAUFS et al., 2020; SIMHA, 2020).

Ainda, a HTG pode ser classificada de acordo com sua etiologia, em causas primárias e secundárias. As HTG primárias, apresentam distúrbios lipídicos de origem genética, de aspecto muito raro (Quadro 1), enquanto as HTG secundárias são decorrentes de fatores externos que exacerbam as alterações lipídicas (Quadro 2). Grande parte dos pacientes com

HTG não possuem uma causa genética reconhecível, assim o fenótipo resultante, provavelmente, é consequência do cumulativo do risco genético e fatores secundários (VIÑALS et al., 2021). A predisposição genética, determinada pela presença de mutações em homozigose ou heterozigose ou a soma de polimorfismos comuns, é um importante determinante da gravidade da HTG, pois envolvem mecanismos genéticos que prejudicam a síntese, metabolização e degradação dos TG, ocasionando a elevação dos seus níveis séricos (CARRASQUILLA; CHRISTIANSEN; KILPELÄINEN, 2021).

Quadro 01 – Causas primárias de hipertrigliceridemia, genes e mecanismos envolvidos, manifestações clínicas e prevalência

(continua)

Condição clínica	Prevalência	Base genética	Fisiopatologia	Aspectos clínicos
<b>Síndrome da quilomicronemia familiar (Tipo 1)</b>	1 em 1 milhão	Mutações bialélicas em LPL, APOC-II, APOA-V, LMF1, GPIHBP1 ou GPD	Depuração de quilomícrons mediada por LPL defeituosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TG &gt; 1.000 mg/dL</li> <li>- Razão TG/CT em torno de 10:1</li> <li>- Pancreatite recorrente desde a infância</li> <li>- Lipemia <i>retinalis</i></li> <li>- Hepatoesplenomegalia</li> </ul>
<b>Hipertrigliceridemia familiar</b>	5 – 10%	Poligênica com influência de fatores ambientais	Aumento da produção de partículas VLDL ricas em TG	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TG na faixa de 200-1.000 mg/dL com concentrações normais de CT e APO B</li> <li>- Sem associação com aumento do risco de doença cardiovascular aterosclerótica ou pancreatite, na ausência de outros fatores de risco</li> </ul>
<b>Hiperlipemia familiar combinada (Tipo 2b)</b>	1 – 2%	Poligênica com influência de fatores ambientais	Aumento da produção de APO B e lipoproteínas associadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TG elevados, CT ou ambos</li> <li>- APO B elevada em pacientes e parentes de primeiro grau</li> <li>- Alto risco de doença cardiovascular aterosclerótica</li> </ul>

Quadro 01 – Causas primárias de hipertrigliceridemia, genes e mecanismos envolvidos, manifestações clínicas e prevalência

(conclusão)

Condição clínica	Prevalência	Base genética	Fisiopatologia	Aspectos clínicos
<b>Disbeta lipoproteinemia familiar (Tipo 3)</b>	1 em 10.000	Genótipo APOE2/E2 (AR) ou mutações raras de APOE2 (AD)	Depuração de VLDL e remanescentes de quilomícrons mediada por APO E defeituosa	- Elevações quase equivalentes de CT e TG (300-500 mg/dL) - Xantomas palmares e tuberosos - Presença de fatores secundários
<b>Lipodistrofia congênita generalizada</b>	1 em 10 milhões	Mutações bialélicas em AGPAT2, BSCL2, CAV1 ou PTRF	Desenvolvimento e diferenciação defeituosos de adipócitos ocasionando perda de gordura subcutânea e tendência para esteatose hepática e superprodução de VLDL	- Perda generalizada de gordura corporal desde o nascimento com características de resistência à insulina extrema
<b>Lipodistrofia parcial familiar</b>	1 em 1 milhão	Mutações em LMNA, PPARG, PLIN1, CIDEC, LIPE, AKT2 ou ADRA2UM A		- Perda variável de gordura subcutânea das extremidades e tronco a partir do período peripuberal - Características de resistência à insulina

Fonte: Adaptada de FALUDI et al., 2017; SIMHA, 2020.

Notas: APO B, apolipoproteína B; APO E, apolipoproteína E; CT, colesterol total; TG, triglicerídeos; VLDL, lipoproteínas de muito baixa densidade.

Quadro 02 - Causas secundárias de hipertrigliceridemia

(continua)

<b>Condições clínicas</b>	Bulimia, anorexia
	Diabetes Mellitus Tipo 2
	Gestação
	Hepatopatia Crônica
	Hipotireoidismo
	Insuficiência renal crônica e síndrome nefrótica
	Lipodistrofia associada ao HIV
	Obesidade, síndrome metabólica
	Síndrome de Cushing
<b>Estilo de vida</b>	Alta ingestão de açúcar refinado
	Alta ingestão de gordura saturada
	Consumo calórico excessivo
	Etilismo

## Quadro 02 - Causas secundárias de hipertrigliceridemia

(conclusão)

<b>Estilo de vida</b>	Sedentarismo
	Tabagismo
<b>Fármacos</b>	Anabolizantes
	Anticoncepcionais
	Antipsicóticos atípicos
	Beta bloqueadores (não seletivos)
	Ciclosporina, sirolimus
	Diuréticos tiazídicos
	Estrógenos orais
	Glicocorticóides
	Inibidores de protease
	Interferon
	Isotretinoína, acetretina, bexoreteno
	L-asparaginase, capecitabina
	Progestágenos
	Propofol
	Tamoxifeno, raloxifeno, clomifeno
Tibolona	

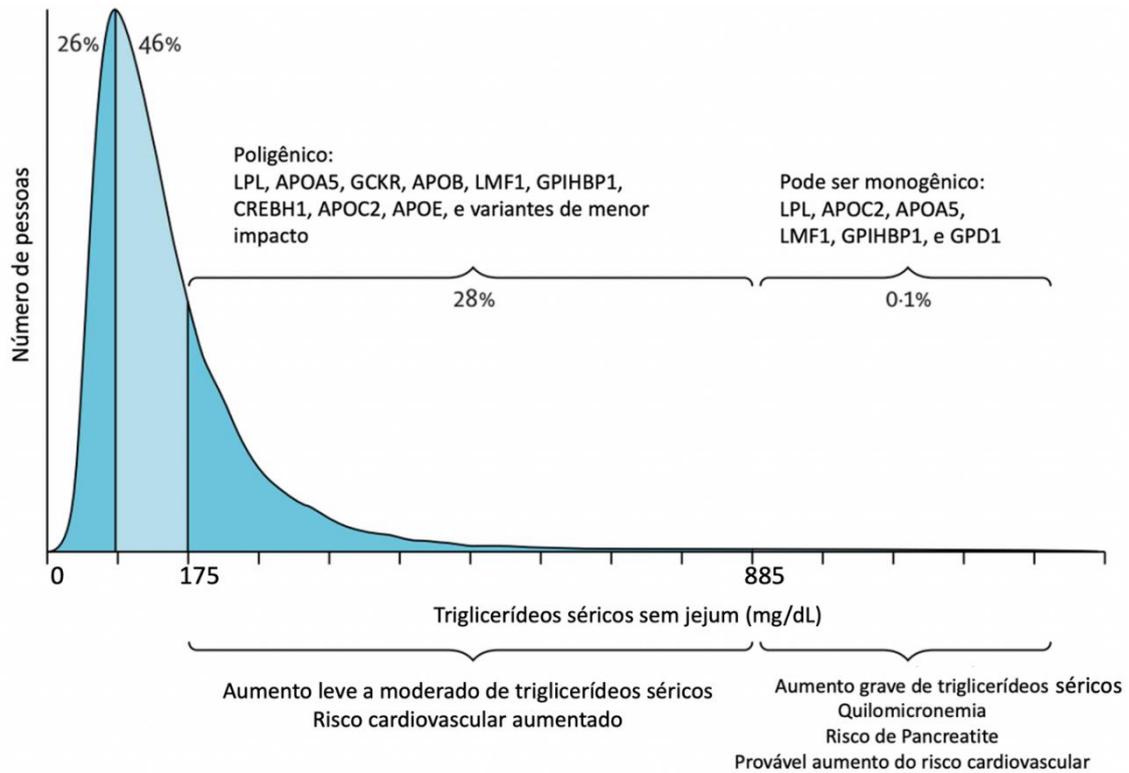
Fonte: Adaptada de FALUDI et al., 2017; SIMHA, 2020.

As HTG de etiologia primária possuem, na maioria dos casos, origem complexa, onde efeitos cumulativos de múltiplas variantes genéticas são exacerbados por fatores secundários que contribuem para os níveis elevados de TG, como álcool, medicamentos, dieta e condições metabólicas como obesidade, diabetes mellitus, doença renal e hepatopatias (CARRASQUILLA; CHRISTIANSEN; KILPELÄINEN, 2021; DRON; HEGELE, 2020). Em alguns casos, especialmente em jovens, concentrações de TG > 885 mg/dL tem maior probabilidade de etiologia primária monogênica associada a fatores secundários (DRON et al., 2019; DRON; HEGELE, 2020). Contudo, as HTG primárias monogênicas apresentam uma importante elevação de TG e ausência de fatores secundários que justifiquem a presença dessas alterações lipídicas importantes ou em idades precoces (FALUDI et al., 2017; SIMHA, 2020).

Já as etiologias secundárias são as causas mais comuns de HTG, o que torna sua investigação mandatória, até mesmo em suspeição de etiologias genéticas, uma vez que tais etiologias podem se superpor (RYGIEL, 2018; VIÑALS et al., 2021). Um grupo particular de pacientes que possuem características de etiologia secundária são aqueles que apresentam valores de TG entre 175 - 885 mg/dL, que indicam fortemente a sobreposição de fatores

genéticos com efeitos secundários, conforme ilustrado na Figura 1 (DRON; HEGELE, 2020; NORDESTGAARD; FREIBERG, 2011; HEGELE et al., 2014).

Figura 1 - Reclassificação dos níveis de triglicerídeos séricos baseada em critérios genéticos



Fonte: Adaptada de HEGELE et al., 2014.

## 1.2 Genética da hipertrigliceridemia

Variantes genéticas determinam diferentes fenótipos clínicos, um deles é a HTG. Essas variantes, sistematicamente, são resultado da existência de duas ou mais diferenças num determinado locus genômico, causando variações genéticas que podem perturbar a função normal de uma proteína codificada (DUBÉ; HEGELE, 2013). Um produto proteico dentro de uma via metabólica ou bioquímica chave pode ser afetado por algumas alterações na sequência de DNA e isto, pode ou não resultar na substituição de aminoácidos na função e estrutura da proteína ou, na produção de uma proteína encurtada não funcional, resultando em uma consequência estrutural ou funcional (DRON; HEGELE, 2020; DUBÉ; HEGELE, 2013).

As alterações mencionadas podem ocasionar três consequências sobre a proteína codificada: perda ou ganho na função proteica ou ter um impacto funcional neutro. Variantes com perda de função (LOF) causam redução da expressão ou um comprometimento estrutural e funcional da proteína. Já variantes com ganho de função (GOF) possibilitam o aumento da expressão ou alteração na estrutura da proteína que aumenta a sua eficiência ou atividade

funcional (DRON; HEGELE, 2020). Uma massa de pesquisas indica que a maioria das variantes genéticas que alteram o metabolismo dos TG e proporcionam a HTG são LOF (DRON et al., 2019; DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014; HEGELE et al., 2015). Esses fatores genéticos afetam tanto a síntese, metabolismo ou *clearance* de TG, levando a um aumento dos seus valores plasmáticos (CARRASQUILLA; CHRISTIANSEN; KILPELÄINEN, 2021; RAMASAMY, 2016).

Fatores genéticos diversos contribuem para a suscetibilidade da HTG, particularmente na sua forma grave, incluindo variantes heterozigóticas raras em genes canônicos com tamanho de efeito grande, variantes comuns associadas a níveis elevados de TG com tamanho de efeito pequeno e/ou variantes em genes não canônicos com tamanho de efeito grande (DRON et al., 2019). A maioria dos casos relatados de HTG grave são de natureza fortemente poligênica (DRON et al., 2019; HEGELE et al., 2014), embora um pequeno subconjunto dos indivíduos tenha base genética monogênica e com herança mendeliana, conhecida como síndrome da quilomicronemia familiar (SQF) (DRON et al., 2019; DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014), que será discutida ao longo deste estudo.

A HTG leve e moderada tem características tipicamente poligênicas e derivam do efeito cumulativo de múltiplas variantes genéticas comuns ou raras, em heterozigose, de alto impacto na elevação de TG séricos ou acúmulo de múltiplas variantes de menor impacto (DRON; HEGELE, 2020), entretanto com menor carga de determinantes genéticos quando comparada à HTG grave (LAUFS et al. 2020). Assim, essas variantes criam um quadro susceptível de HTG, contudo não são absolutamente causadoras (DRON; HEGELE, 2020). À vista disso, as bases genéticas da HTG são geralmente de natureza complexa, tendo a participação tanto de determinantes monogênicos como de poligênicos (DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014).

### **1.3 Síndrome da Quilomicronemia Familiar**

A síndrome da quilomicronemia familiar (SQF) (OMIM # 238600) é também conhecida como hiperlipoproteinemia de Fredrickson tipo 1 ou deficiência de lipoproteína lipase ou, ainda, como quilomicronemia monogênica. Teve seu primeiro relato em 1939 (HOLT; AYLWARD; TIMBERS, 1939). É caracterizada por genes LOF que codificam as proteínas envolvidas na lipólise de TG (BAASS et al., 2019; DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014; HEIDEMANN et al., 2022), resultando no aumento expressivo de quilomícrons

em relação a outras frações ou remanescentes de lipoproteínas ricas em TG (BAASS et al., 2019; DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014).

Trata-se de uma doença de herança autossômica recessiva clássica resultante de variantes patogênicas raras, bialélicas, em homozigose ou heterozigose dupla/composta, de LOF nos genes *LPL*, que representam cerca de 90% dos casos, ou em um de seus cofatores, que estão envolvidos no suporte ou na habilitação da função da LPL: *APOC2*, *APOA5*, *LMFI* e *GPIHBP1* (BAASS et al., 2019; DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014; HEGELE, 2018).

A prevalência global da SQF é bastante rara, afetando aproximadamente 1 a 2 a cada 1 milhão de indivíduos (CARRASQUILLA; CHRISTIANSEN; KILPELÄINEN, 2021; IZAR et al., 2023; MOULIN et al., 2018). Sua descrição se deu em todas as etnias, contudo, tem-se observado uma prevalência mais elevada em algumas áreas geográficas, devido a um efeito fundador, como na província de Quebec, no Canadá (MOULIN et al., 2018; NORMAND et al., 1992).

### ***1.3.1 Determinantes genéticos e fisiopatologia***

Na SQF não há relato de nenhum gene causador que interfira na síntese ou produção de lipoproteínas ricas em TG, pelo contrário, os produtos dos cinco genes canônicos para SQF, citados anteriormente, atuam na via catabólica (DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014). A LPL tem papel essencial no metabolismo lipídico de tal forma que sua atividade é um determinante crítico para a depuração plasmática de TG, tendo sua atividade extensivamente regulada através de múltiplos mecanismos, que operam principalmente no nível transcricional e pós-traducional (KERSTEN, 2014; WEN; CHEN; KONRAD, 2022; WU; KERSTEN; QI, 2021).

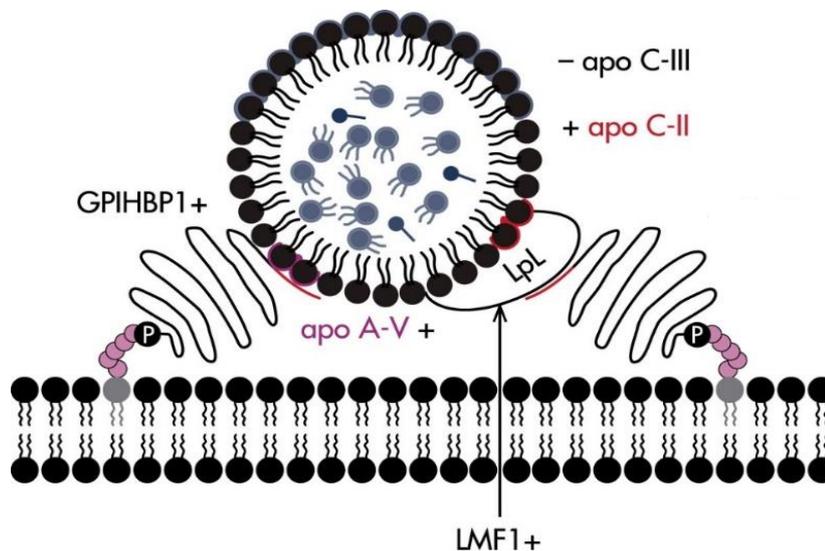
A transcrição do gene *LPL* permite a produção da LPL em células parenquimatosas de diversos tecidos e, sobretudo, a expressa em locais que oxidam ou armazenam grande quantidade de ácidos graxos como o tecido adiposo marrom e branco, coração e músculo esquelético (KERSTEN, 2014; LEWIS, XIAO, HEGELE, 2015; WEN; CHEN; KONRAD, 2022; WU; KERSTEN; QI, 2021). Mais de 100 variantes bialélicas raras no gene *LPL* foram relatadas até agora em indivíduos com SQF. Tais variantes podem interferir desde a maturação e funcionamento da LPL, interrompendo a N-glicosilação e a formação de pontes dissulfeto, como causando um defeito no seu dobramento e secreção celular. Outras variações genéticas

podem causar maior degradação lisossomal e maior suscetibilidade da LPL à clivagem endoproteolítica (DRON; HEGELE, 2020; WU; KERSTEN; QI, 2021).

A fim de manter a atividade catalítica da LPL, é necessária uma modificação pós-tradução, assim, a LPL nascente requer a ação do fator de maturação de lipase 1 (LMF1), codificado pelo gene *LMF1* no retículo endoplasmático, que auxilia no correto dobramento e maturação da LPL. *GPIHBP1*, que codifica a proteína 1 de ligação à lipoproteína de alta densidade (HDL) ancorada em glicosilfosfatidilinositol (*GPIHBP1*), transporta e ancora a LPL na superfície endotelial, tornando-a totalmente ativa após a ligação à apolipoproteína C-II (Apo C-II). A Apo C-II é um cofator que ativa a LPL, codificada pelo gene *APOC2*. Já apolipoproteína AV (Apo AV), codificada pelo gene *APOA5*, é um cofator estabilizador, acelerando a depuração de partículas ricas em TG por meio da interação entre Apo AV e LPL, proteoglicanos e *GPIHBP1* (BAASS et al., 2019; DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014; HEGELE, 2018; KERSTEN, 2014; LEWIS, XIAO, HEGELE, 2015; WEN; CHEN; KONRAD, 2022), conforme mostrado na Figura 2.

Vários estímulos podem influenciar a transcrição genética da LPL e seus cofatores. Desse modo, qualquer alteração na expressão ou atividade de algum desses genes canônicos pode comprometer a via catabólica do metabolismo lipídico e levar a HTG. Uma LPL disfuncional, especialmente devido a variantes patogênicas no conjunto de genes envolvidos na sua funcionalidade, compromete intensamente a depuração dos quilomícrons do plasma (KERSTEN, 2014; LEWIS, XIAO, HEGELE, 2015; MOULIN et al., 2018). No futuro, é provável que outros genes sejam identificados uma vez que, numa grande parte de indivíduos com fenótipo semelhante à SQF, variantes patogênicas dos genes mencionados não puderam ser identificadas (BAASS et al., 2019; O'DEA et al., 2019).

Figura 2 – Proteínas envolvidas na depuração plasmática de triglicerídeos



Fonte: Adaptada de LEWIS, XIAO, HEGELE, 2015.

### **1.3.2 Fenótipo clínico**

A SQF tem o fenótipo relativamente simples, todavia os sinais e sintomas possuem heterogeneidade e inespecificidade. Os sinais e sintomas clínicos frequentemente se manifestam na infância, no entanto também podem começar a partir do início do período pós-natal, com agrupamento no final da adolescência (BAASS et al., 2019; MOULIN et al., 2018), aparecendo, portanto, em qualquer momento da vida do paciente (BAASS et al., 2019; O'DEA et al., 2019).

Os indivíduos com SQF apresentam quilomicronemia persistente mesmo após o jejum, com concentrações plasmáticas de TG muito elevadas perpassando valores > 885 mg/dL; tendo como aspecto principal a elevação nos quilomícrons, mas não em outras frações ou remanescentes de lipoproteínas ricas em TG (MOULIN et al., 2018). Uma configuração chave é a aparência leitosa do plasma, onde uma camada branca de quilomícrons flutua acima do compartimento do plasma lactescente após decantação e/ou centrifugação em baixa velocidade da amostra de plasma (BAASS et al., 2019; HEGELE et al., 2014; MOULIN et al., 2018). Apesar da HTG, os níveis plasmáticos de Apo B100, apolipoproteína encontrada na VLDL e na lipoproteína de baixa densidade (LDL), estão reduzidas na SQF (DRON; HEGELE, 2020). Diante disso, as frações circulantes de lipoproteínas ricas em Apo B, padrão aterogênico, são escassas, de modo que raramente esses pacientes cursam com aterosclerose prematura, denotando baixo risco para doenças cardiovasculares (DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014).

Além do soro lipêmico, outros achados clássicos incluem xantomas eruptivos transitórios, que acometem quase metade dos indivíduos, aparecendo principalmente em regiões de tronco, extremidades e nádegas (HEGELE et al., 2014; MOULIN et al., 2018). Lipemia retinalis (aparência leitosa dos vasos da retina), dor abdominal recorrente, náuseas, vômitos e hepatoesplenomegalia, resultante da captação de TG pelos macrófagos são outras características clínicas que surgem variavelmente ao longo da vida (BAASS et al., 2019; DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014; MOULIN et al., 2018). Outros sintomas menos frequentes incluem atraso no crescimento, diarreia, sangramento intestinal, anemia e modificações neurológicas, como irritabilidade, problemas de memória, convulsões, demência, depressão e confusão transitória (DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014).

Ademais, tem sido consistentemente relatado que a SQF aumenta o risco de pancreatite aguda (PA), uma complicação potencialmente fatal, com piores resultados clínicos, incluindo falência de órgãos e necrose pancreática (GAUDET et al., 2020; VALDIVIELSO; RAMÍREZ-BUENO; EWALD, 2014). Episódios recorrentes de PA podem levar à pancreatite crônica, danos permanentes ao tecido pancreático, insuficiência pancreática e diabetes tipo 3 (BAASS et al., 2019).

O mecanismo exato da PA induzida por HTG/quilomicronemia não é completamente esclarecido, contudo acredita-se que haja a formação excessiva de radicais oxidados derivados de ácidos graxos livres catabolizados exacerbadamente pela lipase pancreática ou a presença de um quadro inflamatório ocasionado pela sobrecarga mitocondrial, assim como a hiperviscosidade do sangue devido ao excesso de quilomícrons circulantes, levando à isquemia local e acidose pancreática (BAASS et al., 2019). Por conseguinte, a alta concentração de quilomícrons na microcirculação pancreática prejudica a oferta de oxigênio às células parenquimatosas que abrigam enzimas capazes de digerir o tecido biológico. Traços de lipase pancreática produzem ácidos graxos não esterificados, danificando células endoteliais e promovendo trombose e infarto. Os danos causados pelos radicais livres às células podem perpetuar os prejuízos. Uma vez ocorrido um dano tecidual significativo, o processo permite que as enzimas pancreáticas tenham acesso à circulação sistêmica, de modo que outros órgãos, como os pulmões e os rins, também possam ser lesados (POUWELS et al., 2008; YANG; MCNABB-BALTAR, 2020).

Outra característica fenotípica, embora pouco relatada e estudada, é a presença de menor peso corporal e índice de massa corporal (IMC) nesses indivíduos em razão da restrição do consumo alimentar devido à dores abdominais recorrentes e medo de novos episódios de PA (GAUDET et al., 2016; MOULIN et al., 2018; O'DEA et al., 2019). A frequência e gravidade dos sintomas, especialmente da PA, pode variar entre os pacientes, estando diretamente relacionada aos níveis de TG séricos (O'DEA et al., 2019). Apesar da prevalência de PA na população com SQF, uma minoria de pacientes pode permanecer livre dos episódios, mesmo sem etiologia completamente esclarecida, tornando um desafio a identificação daqueles que desenvolverão PA versus aqueles que não a farão (BAASS et al., 2019; DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014).

### ***1.3.3 Diagnóstico***

O fenótipo lipídico juntamente com a presença de características clínicas como os níveis de TG ao longo do tempo, história clínica e familiar e sinais clínicos clássicos podem ser considerados para estabelecer a suspeição ou mesmo diagnóstico clínico de SQF. Contudo, para o diagnóstico definitivo é necessária a utilização de análises moleculares, por meio de sequenciamento genético de próxima geração, para a detecção de variantes em homozigose ou heterozigose duplas/compostas nos genes relacionados a fisiopatologia da SQF (DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014; MOULIN et al., 2018). Todavia, o alto custo e escassez de laboratórios especializados dificultam o acesso à avaliação genética (MOULIN et al., 2018).

Atualmente têm sido propostos escores de pontuação mediante as manifestações clínicas para diagnóstico de SQF. A utilização desses escores tem como principais finalidades o rastreamento de pacientes assintomáticos e a prevenção de complicações associadas. Sua utilização facilita o diagnóstico de SQF, principalmente em países ou regiões em que os testes genéticos não estão disponíveis ou sejam de difícil acesso (IZAR et al., 2023; MOULIN et al., 2018).

Embora a utilização desses escores de diagnóstico sejam uma ferramenta fenotípica valiosa na ausência e na indisponibilidade de testes genéticos, sua aplicabilidade é questionável (IZAR et al., 2023). O desempenho diagnóstico da pontuação pode ser ligeiramente inferior em indivíduos heterozigotos compostos para LPL, em razão de um fenótipo mais brando quando comparado àqueles homozigotos. A sensibilidade do escore também pode ser afetada quando utilizada em europeus com SQF, em virtude da presença de um genótipo misto, consequente à falta de efeito fundador, variações demográficas, como também diferenças alimentares, ocasionando menores níveis de TG para níveis baixos semelhantes de atividade da LPL (MOULIN et al., 2018). Contudo, pode ser utilizado como triagem para realização de teste genético em momento oportuno (IZAR et al., 2023).

Apesar dessas ferramentas diagnósticas, a SQF é uma entidade rara que possui necessidade de conhecimento para sua suspeição clínica. Sendo pouco conhecida pela maioria dos médicos e demais profissionais de saúde, pode passar despercebida na prática clínica diária. Não raramente, pode haver um atraso prolongado antes que um diagnóstico seja confirmado, ocorrendo, muitas vezes, na idade adulta e com complicações já estabelecidas (BAASS et al., 2019; O'DEA et al., 2019). Desse modo, se faz necessário a importância do diagnóstico precoce e oportuno (IZAR et al., 2023; MOULIN et al., 2018).

#### ***1.3.4 Tratamento e qualidade de vida***

O objetivo fundamental do tratamento da SQF é reduzir o risco de PA, pois estes caracterizam o aumento acentuado na morbimortalidade nessa população, como discutido previamente. Embora, nem todos os pacientes com SQF desenvolvam PA, não há nenhum marcador disponível atualmente para prever o risco de novos episódios, de tal modo que manter os níveis de TG < 1000 mg/dL é um alvo válido. Níveis de TG < 885 mg/dL são o marcador mais adequado para reduzir o risco de novos episódios (IZAR et al., 2023; MOULIN et al., 2018). É sugerido que, pacientes instáveis e com episódios recorrentes de PA sejam avaliados e realizem coleta laboratorial com dosagem de TG pelo menos quatro vezes ao ano, especialmente após as crises, enquanto pacientes estáveis e sem história de PA recorrente, sejam avaliados pelo menos duas vezes ao ano (MOULIN et al., 2018).

Ainda, o tratamento do paciente com SQF pode ser dividido em dois momentos: gestão aguda em crise de PA e gestão crônica da HTG. Durante a fase aguda, é necessário o jejum completo com suporte de fluidos parenterais e analgesia, pois tal conduta pode reduzir em até 50% os níveis de TG em 30 horas. A terapia com insulina intravenosa também pode ser benéfica em casos de diabetes e hiperglicemia por estresse. Já o manejo a longo prazo engloba a educação do paciente e a manutenção de uma dieta hipolipídica, com baixo teor de gordura, entre 10 – 15% da ingestão total de energia (15 – 20 g/dia) de gorduras e restrição do consumo alcoólico (IZAR et al., 2023; MOULIN et al., 2018; ROSENSON; ECKEL, 2022).

Fármacos hipolipemiantes rotineiramente utilizados, como os fibratos, têm eficácia limitada assim como altas doses de ácido graxo ômega 3 (IZAR et al., 2023; MOULIN et al., 2018; ROSENSON; ECKEL, 2022). Entretanto, atualmente, foram e estão sendo desenvolvidas terapias adicionais coadjuvantes ao tratamento clássico como inibidores biológicos de apo C-III (terapia de RNA antisense) e de ANGPTL3 (anticorpos monoclonais e RNA antisense) (BAASS et al., 2019; IZAR et al., 2023).

Ainda, é indispensável ressaltar que os pacientes com SQF vivenciam situações de medo e de ansiedade frequentes relacionados ao risco eminente de PA, às complicações relacionadas, dores, internações e à dificuldade de adesão a uma dieta rigorosamente restrita em gorduras (BAASS et al., 2019; IZAR et al., 2023). O estudo IN-FOCUS, que avaliou a carga e o impacto da SQF na vida dos pacientes, traz relatos de impotência diante da doença como também de sintomas físicos constantes mesmo seguindo às restrições alimentares, impactos negativos no âmbito profissional e no bem-estar emocional/mental (DAVIDSON et al., 2018; GAUDET et al., 2020). A SQF também está relacionada a interações sociais prejudicadas, pois familiares e amigos podem não compreender completamente a gravidade da doença e ou a

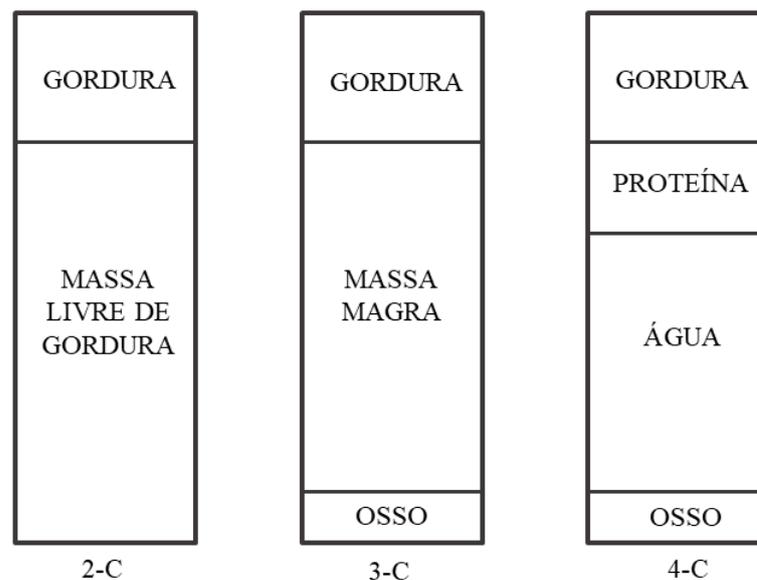
necessidade de um seguimento dietético rigoroso (BAASS et al., 2019; DAVIDSON et al., 2018; GAUDET et al., 2020).

#### 1.4 Aspectos sobre composição corporal

A composição corporal está relacionada com inúmeros desfechos de saúde e é essencial para a identificação e o acompanhamento de desordens clínicas e nutricionais, em todas as fases da vida. A sua avaliação permite analisar a distribuição de gordura, massa muscular e água corporal total, sendo um preditor diagnóstico para situações de maior risco e pior prognóstico relacionadas a modificações de composição corporal em diversos tipos de patologias. Nos vários estudos sobre composição corporal, a atenção é especialmente voltada para a quantidade de gordura corporal, que é amplamente relacionada com o aumento da morbimortalidade (BORGA et al., 2018).

Na avaliação da composição corporal, existem métodos que possibilitam a avaliação a partir do modelo de dois compartimentos (2-C), considerando apenas a gordura e a massa livre de gordura (MLG); no modelo de três compartimentos (3-C) além de permitir a análise da massa gorda, divide-se a massa livre de gordura em massa magra e óssea, e no modelo de quatro compartimentos (4-C), a massa magra é segmentada em proteína e água (WARD, 2018; MAEDA et al., 2022).

Figura 3 – Modelos compartimentais de composição corporal



Fonte: Adaptado de Maeda et al., 2022.

O método mais utilizado para estimativa de dimensões corporais é a antropometria. A partir das métricas obtidas é possível correlacioná-lo com parâmetros já estabelecidos, possibilitando o acompanhamento do desenvolvimento dos indivíduos e possibilitando o estudo da composição corporal e os seus componentes (BORGA et al., 2018; ROSSI, 2015). Comumente se utiliza dentro da antropometria o índice de massa corporal (IMC), calculado a partir da razão entre peso e altura ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), e medição de perímetros corporais. Todavia, com o decorrer dos anos e o avançar da idade a quantidade e o percentual de gordura corporal sofrem alterações e a taxa destas modificações se diferencia entre gênero, etnia e individualidade metabólica, aspectos que o IMC não consegue dimensionar, sendo um método insensível à distribuição real da gordura corporal. Entretanto, ainda que a antropometria seja uma análise em apenas dois compartimentos, é o método mais utilizado, por ser simples, não invasivo e de baixo custo, especialmente em grandes avaliações populacionais (BORGA et al., 2018; KURIYAN, 2018; ROSSI, 2015).

Esse método é usualmente mais utilizado na prática clínica, contudo, não possui a mesma precisão e acurácia que os métodos considerados padrão-ouro, como a Tomografia Computadorizada (TC), a Ressonância Magnética (RM) e a Absorciometria de dupla emissão de raio-X (DEXA) (SHEPERD *et al.*, 2017). A avaliação da composição corporal por meio da DEXA é realizada a partir de raios-X de diferentes intensidades, que sofrem menor ou maior atenuação a depender do tecido que incidem. Tecidos como o adiposo e músculo possuem menor densidade, permitindo maior passagem dos raios e o tecido ósseo apresenta maior densidade, em contrapartida. Assim, a estimativa da composição corporal pelo método é obtida pela variação da atenuação dos feixes de raios-X, possibilitando a avaliação em três compartimentos corporais: massa gorda, magra e óssea (BORGA et al., 2018; MAEDA et al., 2022).

## 2 JUSTIFICATIVA

A HTG é um problema muito comum na prática clínica, tendo a SQF como a única forma monogênica verdadeira de HTG, constituindo um subgrupo muito raro de pacientes com HTG grave. Estes indivíduos tendem a apresentar complicações físicas, como dor abdominal recorrente, que pode variar em intensidade de leve a incapacitante, além do alto risco de desenvolver PA recorrente grave, podendo ser potencialmente fatal ou causar sequelas. A presença de tais sintomas físicos bem como a necessidade de restrição alimentar habitual possibilita que os acometidos sejam usualmente magros ou eutróficos, embora a composição corporal destes indivíduos seja pouco estudada no meio científico até o momento.

Por se tratar de uma condição raras e com alto potencial fatal, faz-se necessário um conhecimento mais aprofundado desta patologia. São inexistentes estudos no Brasil e no mundo que abordam a avaliação antropométrica e de composição corporal em indivíduos com SQF. À vista disto, este estudo poderá preencher essa lacuna e auxiliar para uma melhor compreensão acerca do fenótipo de composição corporal, permitindo um aprofundamento das discussões e novas visões acerca do acompanhamento, avaliação clínica e diagnóstico na população com SQF.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Analisar a composição corporal de indivíduos com SQF.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Descrever o perfil genético de indivíduos com SQF;
- Identificar e descrever as características clínicas de indivíduos com SQF;
- Descrever as características antropométricas de indivíduos com SQF;
- Analisar a associação entre variantes genéticas e dados de composição corporal;
- Analisar a relação entre ocorrência de pancreatite e variáveis de composição corporal de indivíduos com SQF.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho e local do estudo**

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, com componente analítico, realizado entre novembro de 2020 a março de 2023 no ambulatório de Dislipidemia do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará/Ebserh (SED CH-UFC/EBSERH).

O SED CH-UFC/EBSERH é referência no Sistema Único de Saúde (SUS) para o atendimento aos portadores de formas graves de dislipidemia, que atende à população de todo o estado. Seu funcionamento ocorre às sextas-feiras e atende aos portadores dessa doença provenientes da capital e do interior do estado, assistindo, no presente momento, aproximadamente 400 pacientes com dislipidemia.

### **4.2 População e amostra**

Foram incluídos neste estudo todos os pacientes submetidos previamente a análise genômica para identificação de variantes patogênicas relacionadas a SQF e que apresentaram genótipo positivo, de ambos os sexos, maiores de 18 anos e que concordaram em participar do estudo. Foram considerados para o diagnóstico genético aqueles pacientes com HTG grave, que apresentavam valores de TG séricos iguais ou superiores a 885 mg/dL, em pelo menos 2 ocasiões. O ponto de corte selecionado levou em consideração a reclassificação da HTG proposta por Hegele et al., 2014, que demonstra aplicabilidade clínica e maior relação com etiologias genéticas monogênicas. Foram excluídos aqueles que possuíam genótipo negativo para HTG monogênicas.

### **4.3 Coleta de dados**

A coleta dos dados foi realizada por meio da revisão de prontuários, uma vez que, todos os parâmetros de interesse compõem a rotina clínica de avaliação e seguimento de pacientes com SQF e estão registrados nesses. A realização da revisão de prontuário buscou identificar dados socioeconômicos e demográficos (gênero, idade, naturalidade), características clínicas (variante genética, idade do diagnóstico, histórico de consanguinidade, comorbidades, sinais e sintomas e histórico prévio de episódios de PA), a variação dos valores de TG séricos

ao longo do acompanhamento e a prática de exercício físico, como também os dados referentes às avaliações por DEXA e dados antropométricos. Quando necessário, o participante foi entrevistado para complementação de dados.

#### **4.3.1 Diagnóstico genético**

Como rotina do ambulatório de dislipidemia do SED CH-UFC/EBSERH, pacientes com HTG grave são submetidos a análise genômica para identificação de mutações relacionadas a HTG, independente da presença de fatores secundários. Tal painel genético inclui a pesquisa de mutações relacionadas a HTG e pancreatites, analisando os genes: ABCA1, AGPAT2, AKT2, APOA5, APOC2, BSCL2, CAV1, CFTR, CIDEC, CTSC, CYP27A1, GPIHBP1, LIPA, LIPE, LMF1, LMNA, LMNB2, LPL, PLIN1, POLD1, PPARG, PRSS1, PSMB8, SMPD1, SPINK1 e ZMPSTE24.

#### **4.3.2 Antropometria**

A avaliação antropométrica foi realizada mediante a aferição das medidas de peso corporal, altura e circunferência da cintura (CC), realizadas por um examinador experiente. O peso e a altura obtidos foram utilizados para o cálculo do IMC: peso (kg) / altura (m)<sup>2</sup>, para classificação do estado nutricional, segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1997), Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação do estado nutricional, conforme o IMC

<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Classificação</b>
< 18,5	Desnutrição
18,5 – 24,99	Eutrofia
25,00 – 29,99	Sobrepeso
30,00 – 34,99	Obesidade grau I
35,00 – 39,99	Obesidade grau II
≥ 40,00	Obesidade grau III

Fonte: WHO, 1997.

A coleta dos dados antropométricos foi realizada de acordo com os protocolos definidos pelo serviço, com o participante em jejum, descalço e vestindo roupas leves e livres de metais. Para a mensuração do peso corporal, o participante foi posicionado sobre uma

balança digital calibrada da marca Filizola® (capacidade máxima de 150 kg e resolução de 50 g), com o peso distribuído em ambos os pés. A estatura foi aferida utilizando um estadiômetro com precisão de 0,1 cm, estando o participante descalço, com braços estendidos ao longo do corpo e calcanhares juntos, tocando a haste vertical e posicionados no centro do equipamento e com a face voltada para frente em direção ao plano horizontal de Frankfurt (olhar para o horizonte).

Para a medição das circunferências foi utilizada fita antropométrica em fibra de vidro da marca Sanny®, com resolução em milímetros e extensão de 1,5 metros. A CC foi aferida a partir do ponto médio entre a última costela fixa e a crista ilíaca superior (menor circunferência do tronco), seguindo o proposto por Lohman (1991). A CC foi classificada segundo WHO (1997), considerando a classificação adequada < 80 cm para mulheres e < 94 cm para homens. Valores entre 80 a 88 cm e 94 a 102 cm foram classificados como valores aumentados para mulheres e homens, respectivamente. Valores > 88 cm, para mulheres, e > 102 cm, para homens, foram considerados como muito elevados.

#### **4.3.3 Absorciometria de Dupla Emissão de Raio-X (DEXA)**

A avaliação da composição corporal por meio da DEXA foi realizada no Laboratório de Antropometria, Composição Corporal e Metabolismo (LACAM) do CH-UFC/EBSERH, por técnica devidamente treinada. Foi utilizado o equipamento *Lunar Prodigy Advance software encore* versão 17, modelo PA+510328 da marca GE *Healthcare*.

Os participantes foram posicionados em decúbito dorsal com corpo centralizado na área de varredura do equipamento, com as palmas das mãos voltadas para o corpo e membros superiores e inferiores estendidos, com braços levemente afastados do tronco para a realização do exame de corpo inteiro. Ao final, no Apêndice A, encontra-se um modelo do relatório da composição corporal obtido através da DEXA.

A partir do relatório obtido por meio da DEXA, foram avaliados o percentual de gordura corporal (%GC) total; o índice de massa gorda (IMG), calculado a partir da divisão da massa gorda em quilos pela altura ao quadrado. Sua classificação foi realizada conforme o Posicionamento da Associação Brasileira de Avaliação e Metabolismo Ósseo (ABRASSO) sobre avaliação da composição corporal por densitometria (2022), como é demonstrado na Tabela 2. Também foi avaliado o tecido adiposo visceral (TAV), o percentual de gordura (%G) por segmentos do corpo: braços, pernas, tronco, androide e ginoide; o padrão de distribuição de gordura corporal, calculado a partir da relação do %G na região androide e ginoide (relação

A/G), valores  $< 1,0$  indicam distribuição ginoide. Foi calculado o índice de músculo esquelético relativo (RSMI), a partir da razão da massa apendicular em quilos pela altura ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). O RSMI foi utilizado para verificar a adequação da massa muscular nos indivíduos com SQF, considerando os pontos de corte recomendados pela ABRASSO (2022) para homens e para mulheres,  $\geq 7,26$  e  $\geq 5,45 \text{ kg}/\text{m}^2$ , respectivamente.

Tabela 2 – Classificação do IMG ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) para os adultos de acordo com o sexo

<b>Classificação</b>	<b>Homem</b>	<b>Mulher</b>
Déficit severo de gordura	$< 2$	$< 3,5$
Déficit moderado de gordura	$2 \text{ a } < 2,3$	$3,5 \text{ a } < 4$
Déficit leve de gordura	$2,3 \text{ a } < 3$	$4 \text{ a } < 5$
Normal	$3 \text{ a } 6$	$5 \text{ a } 9$
Excesso de gordura	$> 6 \text{ a } 9$	$> 9 \text{ a } 13$
Obesidade grau I	$> 9 \text{ a } 12$	$> 13 \text{ a } 17$
Obesidade grau II	$> 12 \text{ a } 15$	$> 17 \text{ a } 21$
Obesidade grau III	$> 15$	$> 21$

Fonte: Maeda et al. (2022).

Nota: IMG, Índice de massa gorda.

#### 4.4 Análise estatística

Os dados do estudo foram coletados e registrados na ferramenta eletrônica REDCap, hospedada na Unidade de Pesquisa Clínica do CH-UFC/EBSERH. As variáveis foram apresentadas em mediana (mínimo e máximo) e frequência relativa e absoluta. Na investigação de associação entre as variáveis categóricas utilizou-se a correlação de Spearman. Adotou-se um nível de significância de 5% ( $p < 0.05$ ). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico Jamovi versão 2.3 e Microsoft Excel 2016.

#### 4.5 Aspectos éticos da pesquisa

Os princípios éticos foram seguidos em todas as fases do estudo, em consonância com o que preconiza a Resolução 466/12 (BRASIL, 2012), que regulamenta pesquisas em seres humanos no Brasil. Os participantes do estudo foram orientados sobre o anonimato, natureza, objetivos e benefícios da pesquisa. Além disso, assinaram o termo de consentimento livre e

esclarecido (TCLE) para o estudo, após uma explanação verbal e escrita (Apêndice B), assim como a anuência da instituição detentora dos prontuários.

O presente projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital Universitário Walter Cantídio, sob o número 4.500.872.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características gerais

Entre os 68 pacientes acompanhados e diagnosticados como HTG grave e que foram submetidos a análise molecular, nove pacientes fecharam o diagnóstico genético para SQF. A análise genética identificou que 7/9 pacientes tinham SQF com variante patogênica em *LPL* (SQF-LPL) e 2/9 com variantes patogênicas nos genes *GPIHBP1* e *APOA5* (SQF-não LPL).

A maior parte da amostra 6/9 foi composta por mulheres. A mediana de idade foi de 44 anos, com idade mínima de 31 anos e máxima de 62 anos. 5/9 pacientes não praticavam nenhum tipo de exercício físico, enquanto os demais (4/9) praticavam exercício físico pelo menos 150 minutos por semana. Dentre os indivíduos ativos fisicamente, o paciente L2 referiu a prática > 500 minutos por semana de exercício físico vigoroso. Todos eram procedentes do estado do Ceará.

### 5.2 Diagnóstico genético

Foram identificadas seis variantes patogênicas conhecidas: três em *LPL*, duas em *GPIHBP1* e uma em *APOA5*. Todos os indivíduos SQF-LPL possuíam variantes de codificação comuns em *LPL* (p.Gly215Glu, p.Pro234Leu, p.Glu269Lys), bem como aqueles SQF-não LPL também apresentavam variantes comuns para *GPIHBP1* (p.Arg76Cys, p.Thr108Met) e *APOA5* (p.Asp332Valfs\*5), conforme demonstrado na Tabela 3.

Dos SQF-LPL, cinco pacientes (71,4%) eram portadores de variante patogênica homozigótica (bialélica) na *LPL* e dois (28,6%) eram portadores de variante heterozigótica dupla/composta, ou seja, em alelos distintos. Os SQF-não LPL foram formados por um portador de variante patogênica homozigótica em *APOA5* e por um portador de variante patogênica heterozigótica composta em *GPIHBP1*, sendo esta uma variante de significado incerto.

Tabela 3 – Resumo das variantes genéticas identificadas de pacientes com Síndrome da Quilomicronemia Familiar

(continua)

Tabela 3 – Resumo das variantes genéticas identificadas de pacientes com Síndrome da Quilomicronemia Familiar

Linhagem/ Gênero/ Idade	Gene Mutado	(conclusão)	
		Variante - Alelo 1 (Posição, Variação, Consequência)	Variante - Alelo 2 (Posição, Variação, Consequência)
L1.1/F/31	LPL	chr8:19.954.222, G > A p.Gly215Glu ENST00000650287	chr8:19.954.279, C > T p.Pro234Leu ENST00000650287
L1.2/M/32	LPL	chr8:19.954.222, G > A p.Gly215Glu ENST00000650287	chr8:19.954.279, C > T p.Pro234Leu ENST00000650287
L2/M/41	LPL	chr8:19.955.870, G > A p.Glu269Lys ENST00000650287	chr8:19.955.870, G > A p.Glu269Lys ENST00000650287
L3/F/49	LPL	chr8:19.811.733, G > A p.Gly215.Glu ENST00000650287	chr8:19.811.733, G > A p.Gly215.Glu ENST00000650287
L4/F/51	LPL	chr8:19.954.222, G > A p.Gly215Glu ENST00000650287	chr8:19.954.222, G > A p.Gly215Glu ENST00000650287
L5.1/M/54	LPL	chr8:19.954.279, C > T p.Pro234Leu ENST00000650287	chr8:19.954.279, C > T p.Pro234Leu ENST00000650287
L5.2/F/62	LPL	chr8:19.954.279, C > T p.Pro234Leu ENST00000650287	chr8:19.954.279, C > T p.Pro234Leu ENST00000650287
L6/F/43	APOA5	Chr:11:116.790.235 – 116.790.239, CTGTT > C p.Asp332Valfs*5 ENST00000227665	Chr:11:116.790.235 – 116.790.239, CTGTT > C p.Asp332Valfs*5 ENST00000227665
L7/F/63	GPIHBP1	(VSI) chr8:143.215.057, C > T p;Arg76Cys ENST00000622500	(VSI) chr8:143.215.286, C > T p.Thr108Met ENST00000622500

Fonte: elaborado pelo autora.

Notas: F, sexo feminino; L, linhagem; M, sexo masculino; VSI, Variante de significado incerto.

### 5.3 Características clínicas

Houve prevalência de 6/9 de consanguinidade e história familiar positiva de HTG (valores > 500 mg/dL) nos indivíduos avaliados. Os pacientes identificados como L1.1, L1.2, L5.1 e L5.2 eram irmãos, todavia os irmãos L1.1, L1.2 e o indivíduo L7 não tinham relato de consanguinidade familiar e portavam variantes em heterozigose composta no gene *LPL* e *GPIHBP1*, respectivamente.

A idade de detecção da HTG teve uma mediana de 10 anos, com variação mínima de 2 meses e máxima de 37 anos. Já a idade de diagnóstico apresentou uma mediana de 44 anos, com idade mínima de 28 anos e máxima de 62 anos, sendo os SQF-LPL diagnosticados de forma mais precoce quando comparado aos SQF-não LPL. O contexto do diagnóstico ocorreu de maneiras distintas, a partir da identificação de soro lipêmico em amostras de sangue

coletadas por indicações clínicas diversas, exames de rotina habituais/seguimento de comorbidades, gestação ou por rastreio nos casos de história familiar positiva.

Os principais sinais e sintomas relatados ao longo do acompanhamento e registrados em prontuários e relatórios médicos foram pancreatite (6/9), HTG com presença de soro lipêmico (3/9), dores abdominais recorrentes (3/9) e xantomas (2/9). Daqueles que registraram episódios de PA, os SQF-LPL foram os únicos acometidos, conforme evidenciado na Tabela 4. Todos os casos foram atribuídos a presença de HTG grave. Quando analisada a idade do primeiro episódio de PA, os indivíduos SQF-LPL tiveram semelhança, apresentando o primeiro episódio por volta dos 23 anos de idade; apenas um relatou o primeiro episódio durante a adolescência (L2).

Os níveis séricos mínimos e máximos de TG alcançados foram descritos na Tabela 5. Ao longo dos registros, os SQF-LPL apresentaram os maiores valores para TG, registrando um valor máximo de 5639 mg/dL. Avaliando os valores mínimos, os SQF-não LPL apresentaram, curiosamente, valores inferiores a 500 mg/dL, chegando ao valor mínimo de 284 mg/dL. Dois indivíduos SQF-LPL iniciaram a utilização de Volanesorsena durante o estudo e, ao longo do protocolo de aplicação da medicação e coleta de exames laboratoriais para o monitoramento, apresentaram o menor valor de TG registrados: (L2) 358 mg/dL e (L3) 636 mg/dL. Foi frequente o relatado a detecção de soro lipêmico nesses pacientes, como mostrado na Figura 4, em registro enviado por paciente.

Foram descritas a presença de algumas morbidades como pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2 (3/9), hipotireoidismo (2/9), hipertensão arterial sistêmica (1/9), pancreatite crônica (1/9), transtorno de humor (1/9) e doença renal crônica (1/9). O paciente L5.1 apresentou o maior número de complicações clínicas assim como maior número de episódios de PA, quadros clínicos que parecem estar associados. As características clínicas dos indivíduos avaliados foram demonstradas na Tabela 4.

Tabela 4 – Resumo das características clínicas de pacientes com Síndrome da Quilomicronemia Familiar

(continua)						
	<b>Linhagem/ Gênero/ Idade</b>	<b>Deteção de HTG (anos)</b>	<b>Diagnóstico SQF (anos)</b>	<b>Episódios de PA</b>	<b>Primeiro episódio PA (anos)</b>	<b>Sinais e sintomas</b>
<b>LPL</b>	<b>L1.1/F/31</b>	0,2	28	3	23	N/D
	<b>L1.2/M/32</b>	0,9	31	1	28	N/D
	<b>L2/M/41</b>	10	39	9	15	Dor abdominal recorrente, xantomas, soro lipêmico

Tabela 4 – Resumo das características clínicas de pacientes com Síndrome da Quilomicronemia Familiar

(conclusão)						
	<b>Linhagem/ Gênero/ Idade</b>	<b>Deteção de HTG (anos)</b>	<b>Diagnóstico SQF (anos)</b>	<b>Episódios de PA</b>	<b>Primeiro episódio PA (anos)</b>	<b>Sinais e sintomas</b>
<b>LPL</b>	<b>L3/F/49</b>	23	44	3	23	Dor abdominal recorrente, soro lipêmico
	<b>L4/F/51</b>	37	48	0	N/D	Dor abdominal recorrente
	<b>L5.1/M/54</b>	9	52	> 10	24	Xantomas, soro lipêmico
	<b>L5.2/F/62</b>	9,5	61	1	24	N/D
<b>APOA5</b>	<b>L6/F/43</b>	12	42	0	N/D	N/D
<b>GPIIIBP1</b>	<b>L7/F/63</b>	35	62	0	N/D	N/D

Fonte: elaborado pelo autora.

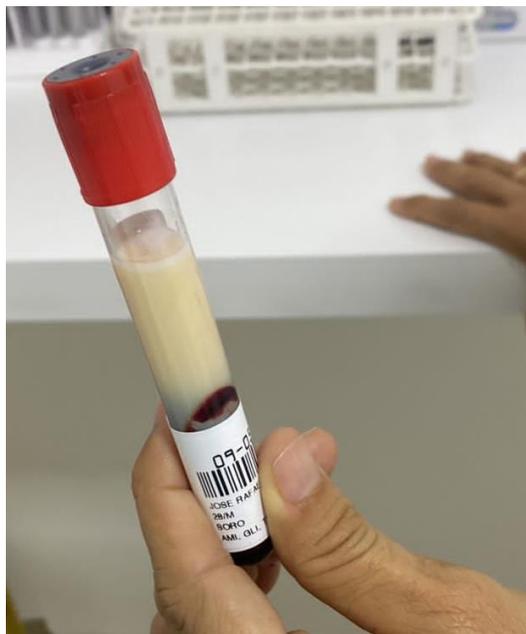
Notas: DM2, diabetes mellitus tipo 2; DRC, doença renal crônica, F, feminino; HAS, hipertensão arterial sistêmica; M, masculino, N/D, não documentado.

Tabela 5 – Resumo dos níveis mínimos e máximos de triglicerídeos de pacientes com Síndrome da Quilomicronemia Familiar

	<b>Linhagem/ Gênero/ Idade</b>	<b>TG Níveis mínimos (mg/dL)</b>	<b>TG Níveis máximos (mg/dL)</b>
<b>LPL</b>	L1.1/F/31	921	2125
	L1.2/M/32	443	1394
	L2/M/41	530	2553
	L3/F/49	710	5639
	L4/F/51	872	3133
	L5.1/M/54	2014	4860
	L5.2/F/62	2999	2999
<b>APOA5</b>	L6/F/43	370	1900
<b>GPIIIBP1</b>	L7/F/63	284	1880

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 4 – Amostra de soro lipêmico de paciente com SQF (L2 - Tabela 5) flagrada durante coleta de sangue para análise laboratorial



Fonte: Registro enviado por paciente.

#### 5.4 Características antropométricas

Todos os pacientes possuíam avaliação antropométrica completa e realizada durante a rotina de atendimentos ambulatoriais. A mediana do IMC foi de 22,5 kg/m<sup>2</sup>, variando de 18,6 a 30,9 kg/m<sup>2</sup>. Ainda, segundo o IMC, sete indivíduos foram classificados como eutróficos, sendo estes SQF-LPL, enquanto àqueles SQF-não LPL tiveram a classificação de sobrepeso e de obesidade grau 1, representados por L6 e L7, respectivamente.

A mediana da CC foi de 82,5 cm, variando de 74,3 a 94,4 cm. Apenas duas pacientes do sexo feminino apresentaram CC dentro dos valores de normalidade, enquanto todos os pacientes do sexo masculino mostraram valores de CC normais, indicando menor acúmulo de gordura em região abdominal, ainda que um dos pacientes (L5.1) possuísse uma clínica de maior gravidade. As medidas de CC dentro dos valores de normalidade foram encontradas nos SQF-LPL. Todavia, embora duas mulheres SQF-LPL tenham exibido um IMC de eutrofia, apresentaram uma CC elevada, com valores de 86,3 e 89 cm. Os indivíduos SQF-não LPL tinham uma CC muito elevada, entretanto, os mesmos tiveram classificação de IMC em sobrepeso e obesidade.

#### 5.5 Características de composição corporal por DEXA

A mediana do %GC foi de 22,9%, apresentando um valor mínimo de 8,8% e um valor máximo de 42,3%. Em relação ao IMG, a mediana foi de 4,6 kg/m<sup>2</sup>, sendo que dois indivíduos foram classificados com déficit leve de gordura corporal, representados por um homem e uma mulher SQF-LPL. Uma mulher SQF-LPL foi classificada com déficit moderado, enquanto três participantes foram classificados como normais, estes também sendo SQF-LPL. Foi identificado um homem SQF-LPL (L2) com déficit severo de gordura corporal. As pacientes SQF-não LPL foram classificadas com excesso de gordura corporal. Já avaliando individualmente cada paciente, foi possível notar maior percentual de gordura em região de tronco das pacientes SQF-não LPL e nas duas pacientes SQF-LPL mais velhas.

Em relação ao RSMI, quatro indivíduos SQF-LPL e aqueles SQF-não LPL tinham a massa muscular adequada e três indivíduos SQF-LPL tinham baixa massa muscular, sendo uma mulher e dois homens. Destes três, os pacientes L3 e L5.1 tiveram o resultado do RSMI bem próximo ao valor do ponto de corte, demonstrando não ter uma depleção tão severa, ademais, esses pacientes não praticavam nenhum tipo de exercício físico.

A quantidade de tecido adiposo visceral (TAV) encontrada nesses pacientes foi heterogênea, com mediana de 293 cm<sup>3</sup>, variando de 0 a 1137 cm<sup>3</sup>. A maioria SQF-LPL (5/9) apresentou um TAV menor quando comparado àqueles SQF-não LPL. No que se refere a relação A/G, a mediana foi de 1,0. Cinco SQF-LPL apresentaram um padrão de distribuição de gordura corporal ginoide. Os SQF-não LPL mostraram um padrão de distribuição androide, com valores > 1,0. Duas pacientes SQF-LPL tiveram um TAV e uma relação A/G próximo àqueles SQF-não LPL, contudo essas duas pacientes tinham idade > 50 anos.

As Tabelas 6 e 7 demonstram os %GC e o %G por segmentos do corpo e as proporções de massa gorda nos pacientes com SQF.

Tabela 6 – Variáveis de composição corporal por DEXA por paciente com Síndrome da Quilomicronemia Familiar – L1.1 a L5.1

Variáveis	Linhagem, gênero, idade e variante genética					
	L1.1/F/31 (LPL)	L1.2/M/32 (LPL)	L2/M/41 (LPL)	L3/F/49 (LPL)	L4/F/51 (LPL)	L5.1/M/54 (LPL)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19,60	18,60	23,40	20,20	24,30	22,50
%GC	22,90	15,50	8,80	21,00	35,20	21,30
IMG (kg/m <sup>2</sup> )	4,27	2,79	1,62	3,85	8,19	4,58

(continua)

Tabela 6 – Variáveis de composição corporal por DEXA por paciente com Síndrome da Quilomicronemia Familiar – L1.1 a L5.1

(conclusão)

Variáveis	Linhagem, gênero, idade e variante genética					
	L1.1/F/31 (LPL)	L1.2/M/32 (LPL)	L2/M/41 (LPL)	L3/F/49 (LPL)	L4/F/51 (LPL)	L5.1/M/54 (LPL)
TAV (cm <sup>3</sup> )	0	158	2	2	1114	293
RSMI	5,93	6,13	7,31	5,31	5,92	7,16
%G Braços	28,90	13,20	9,10	35,40	35,30	21,80
%G Pernas	22,40	16,70	9,20	29,80	22,70	20,40
%G Tronco	20,90	13,50	6,10	32,00	42,60	20,20
%G Androide	19,90	11,30	5,00	15,50	48,30	21,80
%G Ginoide	22,80	15,90	6,40	27,10	25,70	21,40
A/G	0,87	0,71	0,77	0,56	1,88	1,02

Fonte: elaborado pelo autor.

Notas: %GC, Percentual de gordura corporal; A/G, Androide/ginoide; IMC, Índice de massa corporal; IMG, Índice de massa gorda; RSMI, índice músculo esquelético relativo; TAV, tecido adiposo visceral

Tabela 6 – Variáveis de composição corporal por DEXA por paciente com Síndrome da Quilomicronemia Familiar – L5.2 a L7

Variáveis	Linhagem, gênero, idade e variante genética		
	L5.2/F/62 (LPL)	L6/F/43 (APOA5)	L7/F/63 (GPIHBP1)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,90	27,80	30,90
%GC	36,90	36,80	42,30
IMG (kg/m <sup>2</sup> )	8,43	10,18	12,74
TAV (cm <sup>3</sup> )	987	996	1137
RSMI	6,20	7,10	8,35
%G Braços	38,00	41,00	38,50
%G Pernas	24,10	36,50	34,80
%G Tronco	43,20	37,90	48,50
%G Androide	45,20	41,50	49,60
%G Ginoide	28,50	38,80	48,40
A/G	1,59	1,07	1,01

Fonte: elaborado pelo autor.

Notas: %GC, Percentual de gordura corporal; A/G, Androide/ginoide; IMC, Índice de massa corporal; IMG, Índice de massa gorda; RSMI, índice músculo esquelético relativo; TAV, tecido adiposo visceral

## 5.6 Correlação entre as medidas de composição corporal e pancreatite

As análises de correlação das características de composição corporal e PA são demonstradas na Tabela 8.

O número de PA mostrou correlação negativa regular significativa entre IMC e %GC e correlação negativa forte e significativa com o VAT. Apesar de não significativo, o valor máximo de TG mostrou correlação positiva regular com o número de PA.

Tabela 8 – Correlação entre o número de episódios de pancreatite e variáveis de composição corporal

Variáveis	Número de pancreatites	
	r	p
<b>IMC</b>	-0,667	0,050
<b>%GC</b>	-0,684	0,042
<b>TAV</b>	-0,760	0,018
<b>IMG</b>		
<b>Níveis de TG máximo</b>	0.462	0.211

Fonte: elaborado pela autora.

Notas: %GC, Percentual de gordura corporal; IMC, índice de massa corporal; IMG, índice de massa gorda; TAV, Tecido adiposo visceral; TG, Triglicerídeos.

## 6 DISCUSSÃO

Por se tratar de uma síndrome rara, não há descrições referentes à avaliação antropométrica desses pacientes e os estudos com essa população perfazem apenas características fenotípicas, genéticas e clínicas não se detendo a muitos detalhes relacionados à composição corporal. Assim, os achados desta pesquisa além de descreverem os aspectos clínicos e fenotípicos incluem achados antropométricos, bem como suas associações com parâmetros clínicos.

A prevalência mundial de SQF é estimada em aproximadamente 1 a 2 a cada 1 milhão de indivíduos (CARRASQUILLA; CHRISTIANSEN; KILPELÄINEN, 2021; MOULIN et al., 2018), tendo predominância elevada em algumas áreas geográficas, devido a um efeito fundador, incluindo o Canadá francês, onde a prevalência é 100 vezes maior (1:10.000), aproximadamente (GAUDET et al., 2020; MOULIN et al., 2018; NORMAND et al., 1992). De acordo com os últimos dados disponíveis do Censo, a população estimada do Ceará no ano de 2021 era de 9.240.580 habitantes, o que confere uma prevalência de SQF em nossa amostra de 0,97 pacientes por milhão, semelhante a prevalência global descrita acima (IBGE, 2022).

No estudo APPROACH de fase 3 (BLOM et al., 2018), a idade média dos participantes foi de 46 anos e a maior parte da amostra foi composta por mulheres, dados que se assemelham ao perfil desta casuística. Tal como observado neste estudo, variantes patogênicas bialélicas raras em *LPL* representam a maior parte dos casos, sendo responsáveis por 35-50% dos casos de SQF na literatura (BLOM et al., 2018; DRON; HEGELE, 2020), podendo essa frequência variar de acordo com a existência de efeito fundador no território (MOULIN et al., 2018; NORMAND et al., 1992). A minoria dos casos é retratada por variantes patogênicas bialélicas em homozigose ou em heterozigose composta nos outros quatro genes (*APOC2*, *APOA5*, *LMF1* e *GPIHBP1*), ou por dupla heterozigosidade para uma variante *LPL*, mais uma variante em outro gene (BLOM et al., 2018; DRON; HEGELE, 2020).

A análise genética por sequenciamento de nova geração investigou a existência de variantes patogênicas para HTG monogênica, sendo identificadas as variantes de codificação comuns em *LPL*, *GPIHBP1* e *APOA5*. O estudo de Surendran e colaboradores (2012) identificou variantes genômicas raras em 54% pacientes com HTG grave mediante o sequenciamento dos cinco genes canônicos envolvidos na função da *LPL*. No total, foram identificadas 19 variantes conhecidas (comuns) e 16 novas variantes em *LPL*, *APOC2*, *APOA5* e *GPIHBP1*.

No presente estudo, foram identificadas duas variantes na posição Chr8:19.811.733 e duas variantes na posição Chr8:19.954.222 com variação G>A, que promove a substituição do aminoácido glicina no códon 215 por glutamato (p.Gly215Glu). A glicina na posição 215 é altamente conservada nas espécies biológicas, contudo quando há substituição por glutamato pode ser potencialmente deletéria, sendo previamente descrita na literatura associada ao quadro de deficiência de LPL de aspecto patogênico (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2023). Também foram detectadas quatro variantes na posição chr8:19.954.279 com variação C>T, que comuta o aminoácido prolina no códon 234 por leucina (p.Pro234Leu), sendo relativa ao quadro de deficiência de LPL (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2023). Ainda foi encontrada uma variante na posição Chr8:19.955.870 com variação G>A, que promove a permutação do aminoácido glutamato no códon 269 por lisina (p.Glu269Lys). Na posição 269 o glutamato é altamente preservado nas diversas espécies biológicas. Entretanto, quando há sua substituição por lisina torna-se potencialmente deletério para a funcionalidade da proteína, estando associado a quadros de HTG (EL-KOOFY et al., 2021).

Também foram listadas duas variantes nas posições chr8:143.215.057 e chr8:143.215.286 com variação C>T que proporcionam a substituição do aminoácido arginina no códon 76 por cisteína (p.Arg76Cys) e do aminoácido treonina no códon 108 por metionina (p.Thr108Met), respectivamente. A arginina na posição 76 é pouco preservada nas espécies biológicas, contudo sugere-se que sua substituição por cisteína seja potencialmente patogênica. A treonina na posição 108 também é pouco conservada nas espécies biológicas e sua substituição por metionina também pode ser considerada potencialmente deletéria (NAPIER et al., 2020). A última descrição encontrada foi na posição chr11:116790235 com variação CTGTT>C. Trata-se de uma variante *nonsense* que substitui o aminoácido aspartato no códon 332 por valina, causando uma mudança da matriz de leitura criando um códon de parada prematuro (p.Asp332Valfs\*5), resultando em interrupção precoce da tradução proteica e patogenicidade; estando previamente descrita na literatura associada a quadros de HTG (MENDOZA-BARBERÁ et al., 2013).

A SQF segue um padrão de herança autossômico recessivo e sua incidência é mais frequente quando existe consanguinidade (IZAR et al., 2023). Ainda que não haja relato de consanguinidade familiar em três casos, a SQF pode se manifestar por meio de variantes heterozigotas duplas/compostas nos genes canônicos, dados que são condizentes com a ausência de consanguinidade, quando é esperado a herança paterna e materna de variantes

genéticas semelhantes (BAASS et al., 2019; DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014; IZAR et al., 2023).

Quanto a idade de detecção da HTG, a elevação de TG séricos foi identificada na maioria dos indivíduos antes dos 20 anos de idade, sendo a idade de detecção ainda mais precoce nos pacientes SQF-LPL. Foi identificada uma mediana de 44 anos no momento do diagnóstico, em estudos anteriores a média de idade variou entre 9 a 24 anos (BLOM et al., 2018; DAVIDSON et al., 2018). A SQF geralmente é diagnosticada na infância devido à presença de episódios de dor abdominal, pancreatite recorrente, xantomatose cutânea eruptiva, hepatoesplenomegalia e déficit de crescimento (BAASS et al., 2019; MOULIN et al., 2018). A determinação diagnóstica específica, nesses casos, é ainda mais importante, tendo em vista as orientações dietéticas que devem ser seguidas (WILLIAMS et al., 2018).

O estudo IN-FOCUS descreveu alguns sintomas físicos mais comumente relatados por pacientes com SQF, dentre estes estavam dor abdominal generalizada, distensão abdominal, astenia, indigestão e fadiga, tendo relatos de ocorrência, pelo menos duas vezes por semana ou uma vez a cada duas semanas (DAVIDSON et al., 2018). Na descrição desta casuística foi possível perceber diferenças nas apresentações clínicas dos indivíduos avaliados, especialmente em pacientes com variantes bialélicas em homozigose, que frequentemente relataram mais sintomas, níveis mais elevados de TG e complicações associadas. Indivíduos homozigotos geralmente apresentam o fenótipo mais grave, enquanto variantes heterozigotas duplas/compostas possuem, geralmente, um fenótipo mais brando, porque nestes últimos ainda é possível algum catabolismo lipídico (HEIDEMANN et al., 2022).

Houve heterogeneidade nos níveis de séricos TG mínimos e máximos alcançados, tendo os SQF-LPL apresentado os maiores valores da casuística. Além disso, os níveis de TG em indivíduos com deficiência de *APOA5* e *APOC2*, assim como nos demais genes reguladores da LPL, apresentam valores um pouco mais baixos do que aqueles com deficiência de *LPL*, como mostrado no estudo de Hegele e colaboradores (2018). Descrições na literatura sugerem que a frequência e gravidade dos sintomas está diretamente relacionada aos níveis de TG séricos, podendo variar entre os pacientes, especialmente em quadros de PA (O'DEA et al., 2019). A prevalência de PA na população SQF pode variar entre 4 a 20% (JO et al., 2019; LINARES et al., 2008; SANDHU et al., 2011), embora o estudo de Paquette e colaboradores (2019) tenha encontrado uma prevalência próxima a 67%, semelhante à descrita neste estudo (66,7%). A média relatada de episódios de PA por paciente com SQF ao longo da vida é 14, superior ao identificado em nossa casuística (GAUDET et al., 2020); vale ressaltar que, nesta amostra, os episódios foram registrados apenas em pacientes SQF-LPL.

Um estudo prévio buscou diferenciar as manifestações clínicas de acordo com a variante identificada nos genes nos casos de SQF, e evidenciou maiores valores de TG séricos e maior incidência de PA em pacientes com determinada mutação LPL quando comparou dois grupos, sugerindo variabilidade fenotípica dentro de um mesmo diagnóstico genético (POUWELS et al., 2008). Um estudo que avaliou 103 pacientes com TG  $\geq$  500mg/dL identificou variantes patogênicas em *LPL* com maior frequência no grupo com PA prévia se comparado ao grupo sem pancreatite (27,8% vs 4,7%, respectivamente,  $p = 0,007$ ). O mesmo estudo também avaliou a presença de variantes patogênicas nos genes relacionados à ativação, transporte e maturação da LPL (*APOC2*, *APOA5*, *LMF1* e *GPIHBP1*), não identificando diferença significativa entre os grupos com e sem PA (JIN et al., 2018). Tal achado sugere maior gravidade de apresentação clínica nos pacientes com mutação em LPL se comparados aos pacientes com mutações em genes reguladores, como descritos neste estudo.

Uma possível hipótese que explicaria a maior incidência de PA nos pacientes SQF-LPL é o maior impacto na metabolização de TG quando há prejuízo na via comum final da hidrólise intravascular. A apresentação clínica e o prognóstico podem variar amplamente entre os pacientes, dependendo do gene envolvido, do número de variantes e da presença de outros fatores de risco (HEIDEMANN et al., 2022). Um estudo que comparou aspectos clínicos de pacientes SQF com variante patogênica em LPL e pacientes SQF com variante patogênica nos genes reguladores da LPL, evidenciou níveis significativamente mais elevados de quilomícrons e TG em pacientes SQF-LPL como também atividade da LPL mais baixa pós heparina, sugerindo que a deficiência da LPL pode manifestar-se com uma quilomicronemia mais grave do que a SQF resultante de variantes patogênicas em genes não LPL (HEGELE et al., 2018).

A maior recorrência de episódios de PA em um mesmo paciente (L5.1) parece ter relação com a manutenção de valores persistentemente elevados de TG, que pode ser observado pelo elevado valor de TG mínimo alcançado. Este mesmo paciente apresentou mais de 10 episódios de PA durante a vida, até o encerramento da captação de dados para o estudo. Os valores mais elevados de TG séricos nos pacientes com SQF podem ter relação, além do grave distúrbio genético, com a baixa resposta terapêutica a fibratos, que ainda são um dos principais tratamentos nos casos de HTG (HEGELE et al., 2014).

Pacientes com SQF geralmente apresentam múltiplas comorbidades associadas ao quadro de quilomicronemia, como evidenciado neste estudo, tendo uma incidência relatada de duas ou mais comorbidades relacionadas como transtornos alimentares, diabetes, pancreatite crônica, hepatoesplenomegalia, hipertensão arterial sistêmica, ansiedade, neuropatia periférica, entre outras (DAVIDSON et al., 2018). A presença dessas comorbidades pode aumentar ainda

mais a carga física e emocional imposta aos pacientes (DAVIDSON et al., 2018; IZAR et al., 2023). Em estudos anteriores, cerca de 25% dos pacientes com SQF manifestaram complicações clínicas antes de 1 ano de idade, e a maioria antes dos 10 anos, comprometendo a qualidade de vida (POUWELS et al., 2008).

Dentre os nove indivíduos, dois não foram classificados como eutróficos, apresentando estado nutricional de sobrepeso e obesidade. Tal achado pode ser reflexo das orientações alimentares restritas que precisam ser seguidas para o adequado controle metabólico (WILLIAMS et al., 2018). Outros fatores que podem estar relacionados ao menor IMC é a associação, por parte dos pacientes, dos numerosos sintomas recorrentes, como o relato de dor pós-prandial e a necessidade de uma dieta extremamente pobre em gorduras (MOULIN et al., 2018; O'DEA et al., 2019).

Como foi observado no estudo APPROACH de fase 3 (BLOM et al., 2018), o peso corporal reduzido e o IMC dentro da faixa de eutrofia são achados frequentes em pacientes com SQF. O IMC basal médio encontrado na população que participou deste estudo foi de 23,9 Kg/m<sup>2</sup>. Já outro estudo que buscou diagnosticar e diferenciar pacientes com diagnóstico de SQF daqueles com HTG grave comum baseado em dados clínicos, demonstrou que, características clínicas como o IMC mais baixo e o número de PA, podem apresentar precisão e atuarem como ferramentas de diagnóstico diferencial preliminar entre SQF e HTG grave comum (O'DEA et al., 2019), corroborando com as breves descrições na literatura que tais pacientes tendem a ter menor peso e IMC quando comparados a outros diagnósticos de dislipidemia.

Um estudo prévio que investigou a base molecular da HTG grave de 86 pacientes, identificou 43 indivíduos com diagnóstico de SQF com variantes patogênicas em *LPL* e nos seus genes reguladores. Das características clínicas descritas, a média de IMC dos pacientes com SQF foi de 26 Kg/m<sup>2</sup>, variando entre valores de 20 a 35 Kg/m<sup>2</sup> (SURENDRAN et al., 2012). Quando estratificado por características clínicas e variantes patogênicas foi possível perceber que, a maioria dos indivíduos SQF-LPL tinham um IMC eutrófico, equiparando-se com a descrição desta casuística. Foi observado um IMC de sobrepeso (27 Kg/m<sup>2</sup>) no paciente SQF-APOA5 em heterozigose composta, similar ao perfil da nossa paciente L6, embora esta seja homozigótica. Também foi demonstrado um IMC de obesidade (45 Kg/m<sup>2</sup>) na paciente SQF-GPIHBP1 do referido estudo, dado que corrobora com a descrição da nossa paciente L7.

A medida da CC é habitualmente utilizada na prática clínica para avaliação do risco cardiovascular e metabólico, por possuir forte associação com o TAV. Os pacientes com SQF são considerados com baixo risco cardiometabólico pela baixa circulação de lipoproteínas aterogênicas (DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014). Assim, conforme descrito neste

estudo, a maioria não apresentou a CC elevada de acordo com os pontos de corte definidos atualmente, especialmente aqueles SQF-LPL, embora duas pacientes tenham demonstrado valores acima do ponto de corte de normalidade, exibindo maior TAV, mesmo diante de um IMC de eutrofia. As pacientes que tinham IMC de sobrepeso e obesidade também exibiram maior CC e eram caracterizadas como SQF-não LPL.

A avaliação por DEXA possui alta acurácia para detecção de tecido adiposo, possibilitando o cálculo do percentual de gordura corporal e do IMG, além da relação A/G (CHAVES et al., 2022). Avaliando a composição corporal por meio da DEXA foi observado %GC dentro dos valores normais, para a maioria dos indivíduos avaliados. Entretanto, nas pacientes L4, L5.2, L6 e L7 foi encontrado um %GC elevado para o gênero feminino ( $> 30\%$ ), não sendo possível identificar um padrão de %GC nesta casuística, tendo em vista a apresentação heterogênea. Ainda que não tenha sido possível realizar testes estatísticos para inferir diferenças entre os indivíduos SQF-LPL e os SQF-não LPL, devido ao número reduzido de pacientes com variante patogênica não LPL, foi possível notar que os indivíduos SQF-LPL tendem a ter valores percentuais menores ( $< 22\%$ ) enquanto àqueles SQF-não LPL mostraram percentuais elevados ( $> 35\%$ ). Contudo, duas pacientes SQF-LPL apresentaram %GC  $> 35\%$ , fato que podemos relacionar a idade, já que se tratam das duas pacientes mais velhas, pois à medida que a idade avança é possível perceber maior quantidade e %GC nos indivíduos, o que fisiologicamente já é esperado no envelhecimento (BORGA et al., 2018; KURIYAN, 2018; ROSSI, 2015).

O IMG é considerado um bom índice para avaliação de quadros de sobrepeso e obesidade, pois avalia apenas a gordura corporal e a classifica de acordo com valores de referência já estabelecidos (KELLY; WILSON; HEYMSFIELD, 2009). Assim, corroborando com a avaliação do peso corporal total obtida pelo IMC e o %GC obtido pela DEXA, as pacientes SQF-não LPL apresentaram excesso de gordura corporal, pela classificação do IMG. Em contrapartida, os indivíduos SQF-LPL foram classificados como déficit leve, moderado e quantidade de gordura adequada, demonstrando que esses pacientes, de fato, não possuem tendência de excesso de adiposidade corporal, ainda que possam apresentar elevado %GC.

No que se refere a distribuição da gordura corporal, é possível destacar dois parâmetros: relação A/G e TAV. A distribuição de gordura ginoide se concentra na região da pelve e coxas e tal característica confere menor risco cardiovascular enquanto a distribuição de gordura androide se concentra em região abdominal, também sendo conhecida como gordura centrípeta, e está associada a maior risco cardiovascular e de complicações metabólicas. Quando se calcula a relação entre essas duas distribuições (relação A/G) e são encontrados

valores  $\geq 1$ , interpreta-se um fenótipo andróide-visceral que está associado a importantes complicações fisiopatológicas e clínicas em todas as idades (BORGA et al., 2018; BOSELLO; VANZO, 2021; WIKLUND et al., 2008).

Nesta casuística, a maioria dos pacientes SQF-LPL apresentam um fenótipo ginoide, corroborando com os achados da literatura de que estes pacientes apresentam baixo risco cardiovascular (DRON; HEGELE, 2020; HEGELE et al., 2014), pois o acúmulo de gordura na região inferior do corpo tem um perfil protetor para complicações cardiovasculares e metabólicas (OSSENS, 2017). Todavia, as pacientes SQF-não LPL mostraram um padrão de distribuição androide. Duas pacientes SQF-LPL tiveram uma relação  $A/G > 1$ , contudo essas duas pacientes tinham idade  $> 50$  anos e estudos prévios trazem que, o processo de envelhecimento gera mudanças na composição corporal, principalmente o aumento na massa gorda e, de modo particular na área abdominal (BORGA et al., 2018; BOSELLO; VANZO, 2021; ST-ONGE; GALLAGHER, 2010; WESTBURY et al., 2020).

Apenas alguns modelos de DEXA permitem o cálculo do TAV (CHAVES et al., 2022; MAEDA et al., 2022). A medida do TAV é comumente realizada por métodos de imagem axiais, como a TC e RM, executado ao nível da terceira vértebra da lombar (L3) (MURRAY; WILLIAMS; LEE, 2017). Na DEXA, esse parâmetro é avaliado em uma área de 5 cm de espessura situada 1 cm acima da crista ilíaca, próximo ao nível da L4, sendo estimado mediante a subtração da gordura subcutânea da gordura androide (MAEDA et al., 2022). A área do TAV com valores  $> 100 \text{ cm}^3$  estão associados a risco cardiovascular e valores  $> 160 \text{ cm}^3$  estão associados a um risco ainda maior (CHAVES et al., 2022; NICKLAS et al., 2003). No que se refere ao TAV encontrado nesta casuística, os valores foram bem heterogêneos, com mediana de  $293 \text{ cm}^3$ , variando de 0 a  $1137 \text{ cm}^3$ , com aqueles pacientes SQF-LPL mais velhos e os SQF-não LPL apresentando os valores mais elevados.

Também é possível avaliar a adequação da massa muscular do RSMI através da DEXA. Na descrição da casuística deste estudo foi possível perceber que a maior parte dos indivíduos apresentavam massa muscular adequada enquanto três indivíduos possuíam baixa massa muscular, fato que pode estar relacionado a inatividade física relatada por estes pacientes. Comportamentos sedentários recorrentes podem promover alterações metabólicas como resistência à insulina e disfunção vascular como também ocasionarem modificações nas fibras musculares do tipo oxidativo para glicolítico, redução da aptidão cardiorrespiratória e perda de massa e força muscular (PINTO et al., 2023; WALOWSKI et al., 2020).

Na perspectiva de determinar a associação entre os parâmetros de composição corporal citados anteriormente e características clínicas relacionadas à PA nos indivíduos com

SQF desta casuística, foram realizados testes de correlação a fim de mensurar o grau de relacionamento entre essas variáveis.

Perante o exposto, o número de PA mostrou-se significativamente e inversamente proporcional aos valores de IMC, %GC e VAT, desse modo é possível inferir que quanto maior o IMC, %GC e VAT menos episódios de PA estarão relacionados. Tal resultado pode sugerir que os poucos dados descritos acerca do fenótipo de massa corporal de pacientes com SQF é devido aos numerosos sintomas, como a PA (O'DEA et al., 2019). Não foi encontrada correlação entre o valor máximo de TG com o número de PA nesta casuística, embora seja descrito na literatura que quadros de HTG causam liberação de ácidos graxos livres provenientes da lipólise parcial de lipoproteínas que ativam prematuramente enzimas pancreáticas, causando autodigestão pancreática (HEIDEMANN et al., 2022). Também é descrito que, o nível de TG e a PA possuem uma relação de significância, de modo que, para cada elevação de 100 mg/dL o risco de PA aumenta em 4% (MOULIN et al., 2018; MURPHY et al., 2013).

Como limitações deste estudo, podemos citar: o tipo de estudo e a coleta de dados por prontuários; não foi descrito o consumo alimentar dos participantes, dados sabidamente relacionados a elevação de TG e modificações na composição corporal. O tamanho da amostra é pequeno, mas trata-se de uma doença rara, e pode não ter sido suficiente para refletir os padrões de apresentação atribuíveis às etiologias identificadas; e o número insuficiente de indivíduos para subdividir de acordo com a etiologia genética ou tipo de variante patogênica para comparações.

Diante dos achados, nossas descobertas têm implicações importantes. Ainda que não existam valores de referência para classificação dos parâmetros antropométricos ou avaliação específica voltada para os indivíduos com SQF, neste estudo foram realizadas as aferições a fim de compreender o padrão desses parâmetros nesses indivíduos. Uma correlação direta entre os episódios de PA, comorbidade prevalente, e dados de composição corporal entre indivíduos com quilomicronemia monogênica relacionada e não relacionada à LPL não foi relatada até o momento, geralmente porque esses pacientes são muito raros e métodos harmonizados consistentes não foram usados em um grupo maior de indivíduos.

## 7 CONCLUSÃO

Este é o primeiro estudo sobre avaliação da composição corporal em indivíduos com SQF. Entre os indivíduos avaliados, a presença de variante patogênica no gene *LPL* teve maior prevalência, também sendo identificadas variantes patogênicas nos genes reguladores da *LPL*: *GPIHBP1* e *APOA5*. Os pacientes SQF-*LPL* tiveram a apresentação clínica mais grave dentre as etiologias genéticas avaliadas, tendo detecção de HTG mais precoce, relatos recorrentes de sintomas e comorbidades e manutenção de níveis mais altos de TG séricos. Também foi observado que estes pacientes manifestaram elevada proporção de PA, com maior taxa de recorrência em um mesmo indivíduo, se comparados aos SQF-não *LPL*. Sugerindo que, a variante patogênica em *LPL* está relacionada a piores desfechos clínicos, manutenção de valores persistentemente elevados de TG e maior frequência de PA.

Este estudo também encontrou diferenças de composição corporal entre as etiologias genéticas avaliadas descrevendo que, os indivíduos SQF-não *LPL* tenderam a ter excesso de gordura corporal, percebida desde parâmetros antropométricos simples como o IMC e CC como por avaliação minuciosa realizada pela DEXA, mostrando maior acúmulo de gordura visceral (VAT) com tendência a um fenótipo de distribuição androide. Posto isto, propõe-se que os indivíduos SQF-*LPL* podem não apresentar tendência de excesso de adiposidade corporal e mostrarem um padrão de distribuição ginoide.

A partir da análise de correlação foi possível observar que maiores valores de IMC, %GC e VAT estão relacionados a menor frequência de PA, destacando assim que as pacientes SQF-não *LPL*, classificadas como sobrepeso e obesidade e %GC elevado, não apresentaram nenhum episódio enquanto aqueles eutróficos relataram ocorrência e maior frequência de PA. Ainda, a elevação de TG mostrou associação direta com a ocorrência de PA, sugerindo que quanto maior elevação dos níveis de TG maior a ocorrência de episódios de PA, especialmente nos indivíduos SQF-*LPL*, que exibem níveis permanentemente elevados de TG.

Desse modo, pacientes SQF-não *LPL*, que são formas mais raras de SQF, parecem apresentar fenótipo distinto daqueles com variantes patogênicas no gene *LPL*, tanto em quantidade quanto em distribuição de adiposidade corporal. Novos estudos com casuísticas maiores serão necessários para confirmar tais diferenças.

## REFERÊNCIAS

- BAASS, A. *et al.* Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. **Journal of Internal Medicine**, v. 287, p. 340-348, 2020.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução N° 466. **Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. Brasília, DF. 12p, dez. 2012.
- BLOM, D. J. *et al.* Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 12, n. 5, p. 1234-1243.e5, 2018.
- BORGA, M. *et al.* Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. **Journal of Investigative Medicine**, v.66, n.5, p.1-9, 2018.
- BOSELLO, O.; VANZO, A. Obesity paradox and aging. **Eat Weight Disord**, v. 26, p. 27-35, 2021.
- CARRASQUILLA, G. D.; CHRISTIANSEN, M. R.; KILPELÄINEN, T. O. The genetic basis of hypertriglyceridemia. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 23, n. 39, p. 1-10, 2021.
- CHAVES, L. G. C. M. *et al.* Avaliação da composição corporal pela densitometria de corpo inteiro: o que os radiologistas precisam saber. **Radiologia Brasileira**, v. 55, n. 5, p. 305-311, 2022.
- CHYZHYK, V. *et al.* Extreme hypertriglyceridemia: Genetic diversity, pancreatitis, pregnancy, and prevalence. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 13, n. 1, p. 89-99, 2019.
- DAVIDSON, M. *et al.* The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 12, p. 898-907, 2018.
- DRON, J. S. *et al.* Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 13, n. 1, p. 80-88, 2019.
- DRON, J. S.; HEGELE, R. A. Genetics of hypertriglyceridemia. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, n. 455, p. 1-11, 2020.
- DUBÉ, J. B.; HEGELE, R. A. Genetics 100 for cardiologists: basics of genome-wide association studies. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 29, n.1, p. 10-17, 2013.
- EL-KOOFY, N. M. *et al.* Management strategy and novel ophthalmological findings in neonatal severe hypertriglyceridemia: a case report and literature review. **Lipids in Health and Disease**, v. 20, n. 1, p. 20-38, 2021.
- FALUDI, A. A. *et al.* Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, Supl.1, p. 18-39, 2017.
- FREDRICKSON, D. S.; LEES, R. S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. **Circulation**, v. 31, p. 321-327, 1965.

GAUDET, D. *et al.* The burden of familial chylomicronemia syndrome in Canadian patients. **Lipids in Health and Disease**, v. 19, n. 120, p. 1-13, 2020.

HEGELE, R. A. *et al.* Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 12, n. 4, p. 920-927, 2018.

HEGELE, R. A. *et al.* Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. **Current Opinion in Lipidology**, v. 26, n. 2, p. 103-113, 2015.

HEGELE, R. A. *et al.* The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 2, n. 8, p. 655-666, 2014.

HEIDEMANN, B. E. *et al.* Clinical heterogeneity in monogenic chylomicronaemia. **BMJ Case Reports**, v. 15, n. 11, p. e251411, 2022.

HOLT, L. E.; AYLWARD, F. X.; TIMBERS, H. G. Idiopathic familial lipemia. **Bulletin of Johns Hopkins Hospital**, v. 64, p. 279-314, 1939.

IBGE. **Censo demográfico brasileiro 2022**, 2022.

IZAR, M. C. O. *et al.* Posicionamento Brasileiro sobre Síndrome da Quilomicronemia Familiar – 2023. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 120, n. 4, 20230203, 2023.

JIN, J. *et al.* Intensive genetic analysis for Chinese patients with very high triglyceride levels: Relations of mutations to triglyceride levels and acute pancreatitis. **eBioMedicine**, v. 38, p. 171-177, 2018.

JO, S. I. *et al.* Subsets associated with developing acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia and the severity of pancreatitis. **Pancreatology**, v. 19, n. 6, p. 795-800, 2019.

KELLY, T. L.; WILSON, K. E.; HEYMSFIELD, S. B. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. **PLoS One**, v. 15, n. 4, e7038, 2009.

KERSTEN, S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1841, n. 7, p. 919-933, 2014.

KURIYAN, R. Body composition techniques. **Indian Journal of Medical Research**, v. 148, p. 648-658, 2018.

LAUFS, U. *et al.* Clinical review on triglycerides. **European Heart Journal**, v. 41, n. 1, p. 99-109, 2020.

LEWIS, G. F.; XIAO, C.; HEGELE, R. A. Hypertriglyceridemia in the Genomic Era: A New Paradigm. **Endocrine Reviews**, v. 36, n. 1, p. 131-147, 2015.

LINARES, C. L. *et al.* Acute Pancreatitis in a Cohort of 129 Patients Referred for Severe Hypertriglyceridemia. **Pancreas**, v. 37, n. 1, p. 13-22, 2008.

LOHMAN T.G. *et al.* Anthropometric standardization reference manual: a bridged edition. **Human Kinetics Books, Champaign**, p. 90, 1991.

MAEDA, S. S. *et al.* Official Position of the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO) on the evaluation of body composition by densitometry—part II (clinical aspects): interpretation, reporting, and special situations. **Advances In Rheumatology**, [S.L.], v. 62, n. 1, p. 1-25, 2022.

MENDOZA-BARBERÁ, E. *et al.* Structural and functional analysis of APOA5 mutations identified in patients with severe hypertriglyceridemia. **Journal of Lipid Research**, v. 54, n. 3, p. 649-661, 2013.

MOULIN, P. *et al.* Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an “ FCS score ”. **Atherosclerosis**, v. 275, p. 265-272, 2018.

MURPHY, M. J. *et al.* Hypertriglyceridemia and Acute Pancreatitis. **JAMA Internal Medicine**, v. 173, n. 2, p. 162-164, 2013.

MURRAY, T. E.; WILLIAMS, D.; LEE, M. J. Osteoporosis, obesity, and sarcopenia on abdominal CT: a review of epidemiology, diagnostic criteria, and management strategies for the reporting radiologist. **Abdominal Radiology** (NY), v. 42, 2376-2386, 2017.

NAPIER, K. R. *et al.* Design, development and deployment of a web-based patient registry for rare genetic lipid disorders. **Pathology**, v. 52, n. 4, p. 447-452, 2020.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **ClinVar**; [VCV000001522.24]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000001522.24>. Acesso em: 01 dez. 2023.

NÉMETH, Á. *et al.* Identifying Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome Using FCS Score-Based Data Mining Methods. **Journal of Clinical Medicine**, v. 25, n. 11, 4311, 2022.

NICKLAS, B. J. *et al.* Visceral adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women. **Diabetes Care**, v. 26, p. 1413-1420, 2003.

NORDESTGAARD, B. G.; FREIBERG, J. J. Clinical Relevance of Non-Fasting and Postprandial Hypertriglyceridemia and Remnant Cholesterol. **Current Vascular Pharmacology**, v. 9, n. 3, p. 281-286, 2011.

NORMAND, T. *et al.* Geographic distribution and genealogy of mutation 207 of the lipoprotein lipase gene in the French Canadian population of Québec. **Human Genetics**, v. 89, n. 6, p. 671-675, 1992.

O'DEA, L. S. L. *et al.* Differentiating Familial Chylomicronemia Syndrome From Multifactorial Severe Hypertriglyceridemia by Clinical Profiles. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 12, p. 2397-2410, 2019.

OOSSENS, G. H. The Metabolic Phenotype in Obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. **Obesity Facts**, v. 10, n. 3, p. 207-215, 2017.

PAQUETTE, M. *et al.* Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. **Atherosclerosis**, v. 283, p. 137-142, 2019.

PINTO, A. J. *et al.* Physiology of sedentary behavior. *Physiological Reviews*, v. 103, n. 4, p. 2561-2622, 2023.

POUWELS, E. D. *et al.* Severe hypertriglyceridaemia as a result of familial chylomicronaemia: the Cape Town experience. **South African Medical Journal**, v. 98, n. 2, p. 105–108, 2008.

RAMASAMY, I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. **Clinica Chimica Acta**, v. 454, p. 143-185, 2016.

ROSENSON, R. S.; ECKEL, R. H. **Hypertriglyceridemia in adults: Management**. UpToDate, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/hypertriglyceridemia-in-adults-management#H2496982241>. Acesso em: 16 nov. 2023.

ROSSI, L. **Avaliação nutricional: novas perspectivas** / Luciana Rossi, Lúcia Caruso, Andrea Polo Galante. - 2. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

RYGIEL, K. Hypertriglyceridemia - common causes, prevention and treatment strategies On the crossroads of high TG and CV risk - a safe passage for our patients. **Current Cardiology Reviews**, v. 14, 2018.

SANDHU, S. *et al.* Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, n. 1, p. 157, 2011.

SHEPHERD, J. *et al.* Body Composition by DXA. **Bone**, v. 104, p. 101-105, 2017.

SIMHA, V. Management of hypertriglyceridemia. **BMJ**, v. 371, n. m3109, p. 1-19, 2020.

ST-ONGE, M. P.; GALLAGHER, D. Body composition changes with aging: the cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? **Nutrition**, v. 26, n. 2, p. 152-155, 2010.

SURENDRAN, R. P. *et al.* Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia. **Journal of Internal Medicine**, v. 272, n. 2, p. 185-196, 2012.

VALDIVIELSO, P.; RAMÍREZ-BUENO, A.; EWALD, N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. **European Journal of Internal Medicine**, v. 25, n. 8, p. 689-694, 2014.

VIÑALS, C. *et al.* Hipertrigliceridemias secundarias. **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis**, v. 33, p. 29–36, 2021.

WALOWSKI, C. O. *et al.* Reference Values for Skeletal Muscle Mass - Current Concepts and Methodological Considerations. **Nutrients**, v. 12, n. 755, 2020.

WARD, L; Human body composition: yeasterday, yoday and tomorrow. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, p. 1201-1207, 2018.

WEN, Y.; CHEN, Y. Q.; KONRAD, R. J. The Regulation of Triacylglycerol Metabolism and Lipoprotein Lipase Activity. **Advanced Biology (Weinh)**, v. 10, p. e2200093, 2022.

WESTBURY, L. D. *et al.* Long-term rates of change in musculoskeletal aging and body composition: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. **Calcified Tissue International**, v. 106, n. 6, p. 616-624, 2020.

WHO, World Health Organization. **Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity.** Geneva, 1997.

WIKLUND, P. *et al.* Abdominal and gynoid fat mass are associated with cardiovascular risk factors in men and women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, p. 4360-4366, 2008.

WILLIAMS, L. *et al.* Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 12, n. 4, p. 908-919, 2018.

WU, S. A.; KERSTEN, S.; QI, L. Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story. **Trends Endocrinology and Metabolism**, v. 32, n. 1, p. 48-61, 2021.

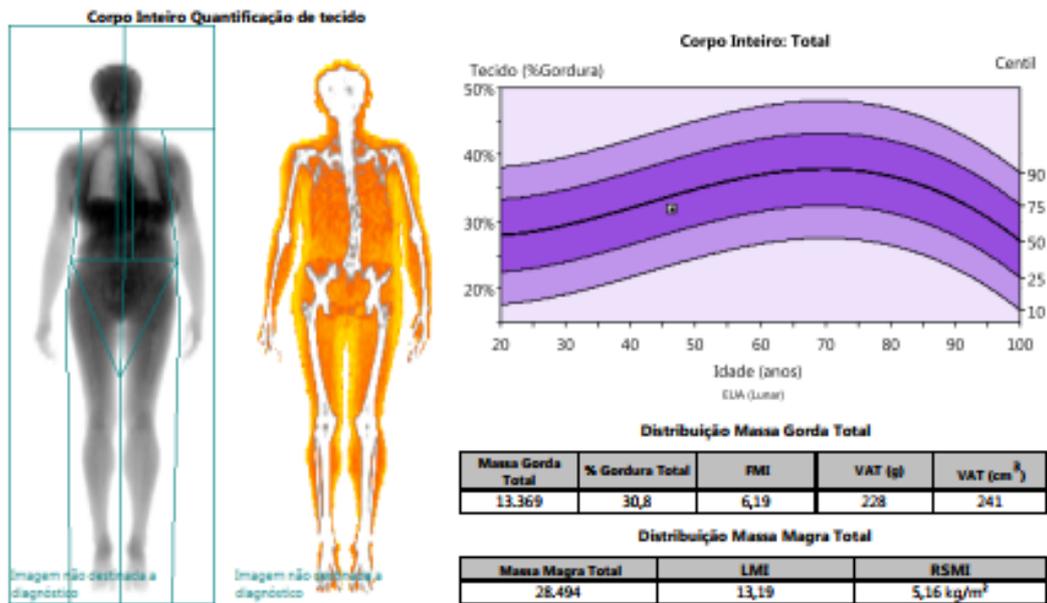
YANG, A. L.; MCNABB-BALTAR, J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. **Pancreatology**, v. 20, n. 5, p. 795-800, 2020.

## APÊNDICE A – MODELO DO RELATÓRIO DE CORPO INTEIRO COMPOSIÇÃO CORPORAL

Centro de Pesquisa

Telefone: ( ) - -

Paciente:		Médico que encaminhou: (não especificado)	
Data de Nascimento:	Idade:	ID Paciente:	(não especificado)
Altura:	Peso:	Medido:	
Sexo:	Etnia:	Analisado:	



Taxa Metabólica Basal: 1.127 cal/dia (Harris-Benedict)

Composição (Análise otimizada)					
Região	Região (%Gordura)	Massa Total (kg)	Massa Gorda (g)	Massa Magra (g)	BMC (g)
Braços	35,4	5,1	1.823	3.119	207
Pernas	29,8	12,2	3.645	8.038	561
Tronco	32,0	22,6	7.224	14.872	496
Andróide	31,6	3,4	1.077	2.294	35
Ginóide	34,9	5,9	2.068	3.709	143
<b>Total</b>	<b>30,8</b>	<b>43,4</b>	<b>13.369</b>	<b>28.494</b>	<b>1.580</b>

EUA (Combinação NHANES/Lunar) Tendência: Distribuição de gordura (Análise otimizada)					
Data da Medida	Idade (anos)	Andróide (% Gordura)	Ginóide (% Gordura)	Taxa A/G	Total (% Gordura)
30/04/2021	46,4	31,9	35,8	0,89	31,9



## **APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Este termo de consentimento livre e esclarecido está sendo aplicado antes de qualquer procedimento do estudo. Solicitamos que você leia todas as informações nele contidas e retire todas as suas dúvidas. Caso concorde em participar desta pesquisa, uma via será dada a você e a outra permanecerá com a pesquisadora principal.

Você está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa intitulada “COMPOSIÇÃO CORPORAL NAS DIFERENTES ETIOLOGIAS DA SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR”.

Esta pesquisa tem o objetivo de avaliar a composição corporal de indivíduos com Síndrome da Quilomicronemia Familiar (SQF).

O processo vai funcionar da seguinte maneira: Por meio de entrevista e revisão do seu prontuário, e utilizando formulário padronizado serão coletadas informações, como história de aumento de TG na família, história de consanguinidade, presença de comorbidades e histórico de pancreatite, além da evolução dos seus valores de TG.

Seus dados serão tratados de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o nome em qualquer fase do estudo. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ou revistas científicas.

Esta pesquisa trará como benefício o auxílio para guiar o tratamento adequado dos pacientes com Síndrome da Quilomicronemia Familiar e o suporte para identificar pacientes com maior risco de evoluir para pancreatite, tornando possível a prevenção da complicação através da ação precoce e assertiva.

Um possível risco desse estudo é a quebra de sigilo das informações contidas no prontuário, no entanto, há compromisso do pesquisador responsável em manter a confidencialidade das informações contidas no prontuário. Além disso, o (a) Sr (a) poderá obter informações sobre o andamento da pesquisa, obtendo inclusive dados parciais, através do contato do responsável da pesquisa pelo telefone (85) 997048321. O Sr. (a) poderá interromper o procedimento se assim desejar. A participação é de caráter voluntária, isto é, a qualquer momento o (a) Sr. (a) pode desistir da participação da pesquisa e retirar seu consentimento, entrando em contato com a responsável pela pesquisa pelo telefone (85) 997048321. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Dra Lorena Taúsz Tavares Ramos, que pode ser encontrada no endereço Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo, telefone (85) 997048321.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é formado de um grupo de profissionais de diversas áreas, cuja função é avaliar as pesquisas com seres humanos. O CEP foi criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa e do pesquisador.

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

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

\_\_\_\_\_. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo

\_\_\_\_\_. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura de testemunha

## ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DA PREVALÊNCIA, PADRÕES DE MUTAÇÕES GENÉTICAS E RELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO EM PACIENTES COM FORMAS GRAVES DE HIPERTRIGLICERIDEMIA

**Pesquisador:** Camila Lopes do Amaral

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 41766820.2.0000.5045

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.500.872

#### Apresentação do Projeto:

##### INTRODUÇÃO

A hipertrigliceridemia atinge elevadas proporções nos dias de hoje, em decorrência da maior prevalência de diabetes melito, obesidade e outros componentes da síndrome metabólica, e aumenta o risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Pode acontecer sem associação a outras dislipidemias, quando é fenotipicamente classificada como hipertrigliceridemia isolada, ou em associação a valores aumentados de LDL-c, quando é dita dislipidemia mista.

A hipertrigliceridemia é classificada em primária, quando decorrente de distúrbios genéticos, e secundária, quando ocorre em consequência de outras patologias ou uso de determinados tipos de medicamentos.

As causas secundárias são mais frequentes, tais como obesidade, diabetes, alcoolismo, hipotireoidismo, terapia estrogênica, uso de beta-bloqueadores, ou inibidores da protease.

As causas primárias, menos comuns, porém usualmente mais graves, se dividem em hiperquilomicronemia familiar, hipertrigliceridemia familiar, disbetalipoproteinemia e hiperlipidemia combinada familiar, sendo as duas primeiras associadas a aumentos mais significativos de triglicerídeos. Os genes que, quando mutados, são classicamente responsáveis

**Endereço:** Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-270

**UF:** CE **Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8589

**Fax:** (85)99267-4630

**E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

## ANEXO B – TRABALHO APRESENTADO NO ENDORECIFE 2023



# Certificado

CERTIFICAMOS QUE

**CAMILA LOPES DO AMARAL COSTA, LORENA TAÚSZ TAVARES RAMOS TAÚSZ TAVARES RAMOS, JESSICA SILVEIRA ARAÚJO, MARIA HELANE COSTA GURGEL CASTELO, VICTOR REZENDE VERAS, MARIANA PINHO PESSOA DE VASCONCELOS, ANA PAULA DIAS RANGEL MONTENEGRO, ANNELISE CORREA WENGERKIEVICZ BARRETO, VIRGINIA OLIVEIRA FERNANDES, RENAN MAGALHÃES MONTENEGRO JUNIOR**

Participaram do **ENDORECIFE 2023**, realizado no período de 29 de junho a 01 de julho de 2023, no Mar Hotel Conventions, em Recife - Pernambuco, **como AUTORES** do Trabalho: **SINDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR E PANCREATITE – O GENÓTIPO IMPORTA?**

  
ÉRICO HIGINO  
PRESIDENTE

  
Recife, 01 de julho de 2023  
LUCIANO ALBUQUERQUE  
SECRETÁRIO EXECUTIVO

## ANEXO C – TRABALHO APRESENTADO NO CONGRESSO BRASILEIRO DE ATUALIZAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA - 2023



### CERTIFICAMOS QUE

CAMILA LOPES DO AMARAL; LORENA TAÚSZ TAVARES RAMOS; JÉSSICA SILVEIRA ARAÚJO;  
MELINA MARIA BATISTA SILVA; ANA BEATRIZ DA COSTA GUERREIRO HENRIQUES; MARIA  
HELANE COSTA GURGEL; MARIANA PINHO PESSOA DE VASCONCELOS; ANA PAULA DIAS  
RANGEL MONTENEGRO; ANNELISE CORREA WENGERKIEWICZ BARRETO; VIRGINIA OLIVEIRA  
FERNANDES; RENAN MAGALHAES MONTENEGRO JUNIOR

Participou do **Congresso Brasileiro de Atualização em Endocrinologia e Metabolgia - CBAEM 2023**, realizado no período de 06 a 09 de setembro de 2023, no Centro de Convenções de João Pessoa - Paraíba, como **AUTORES** do Trabalho: **ACUTE PANCREATITIS IN PATIENTS WITH SEVERE HYPERTRIGLYCERIDEMIA GENETICALLY EVALUATED.**

João Pessoa, 09 de setembro de 2023

Para validar este certificado, acesse:  
<https://kongressos.sbem.org.br/certificadobusq/validar> - Código de validação: nftfscam15

*Paulo Miranda*  
Paulo Miranda  
Presidente da SBEM  
2023-2024

*Newton Dornelas Gomes*  
Newton Dornelas Gomes  
Presidente da Comissão  
Científica CBAEM 2023

*João Modesto Filho*  
João Modesto Filho  
Presidente do CBAEM 2023



**ANEXO D – TRABALHO APRESENTADO E PREMIADO NO CONGRESSO  
BRASILEIRO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES – 2023 –  
MODALIDADE PÔSTER ELETRÔNICO**

CERTIFICADO PREMIAÇÃO

XXIV Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes

Conferimos ao trabalho

**BODY ADIPOSITY ASSESSED BY DUAL EMISSION X-RAY ABSORPTIOMETRY (DEXA) IN  
FAMILIAL CHYLOMICRONEMIA SYNDROME (FQS)**

dos autores LORENA TAÚSZ TAVARES RAMOS; CAMILA LOPES DO AMARAL; FÁBIA KARINE DE MOURA LOPES; MARIA HELANE GURGEL CASTELO; JÉSSICA SILVEIRA ARAÚJO; VIRGÍNIA OLIVEIRA FERNANDES; RENAN MAGALHÃES MONTENEGRO JÚNIOR o "Melhor trabalho na modalidade Pôster Eletrônico - 1 lugar" pelo trabalho apresentado na modalidade Pôster Eletrônico, durante o XXIV CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, realizado de 25 a 28 de outubro de 2023 na modalidade Expominas.

28 de outubro de 2023

Para validar, acesse <http://www.comcongressos.com.br/validacao?codigo=65412170>



**RODRIGO NUNES LAMOUNIER**  
Presidente do Congresso



**LEVIMAR ROCHA ARAÚJO**  
Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes

Realização:

