



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

LANA LÍVIA PEIXOTO LINARD

**A JORNADA DO PACIENTE COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA
CONGÊNITA: ASPECTOS CLÍNICOS E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA**

FORTALEZA

2026

LANA LÍVIA PEIXOTO LINARD

A JORNADA DO PACIENTE COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA:
ASPECTOS CLÍNICOS E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

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

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior

FORTALEZA

2026

Página reservada para ficha catalográfica que deve ser confeccionada após apresentação e alterações sugeridas pela banca examinadora.

Para solicitar a ficha catalográfica de seu trabalho, acesse o site: www.biblioteca.ufc.br, clique no banner Catalogação na Publicação (Solicitação de ficha catalográfica)

LANA LÍVIA PEIXOTO LINARD

A JORNADA DO PACIENTE COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA:
ASPECTOS CLÍNICOS E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

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

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Beatriz Amorim Beltrão
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Tatiana Rebouças Moreira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Minha família e amigos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, pela força e por me sustentar em todos os momentos desta caminhada.

À minha mãe, tias, avós, familiares e ao Lucas, pelo apoio e pelas orações. Vocês são minha base e minha maior motivação.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, pela atenção, confiança, paciência e dedicação, e por compartilhar seu conhecimento com generosidade. Agradeço também por todos os esforços e oportunidades que pude vivenciar durante esse ciclo, graças à sua generosidade, entusiasmo e bom coração.

Ao Dr. Renan Montenegro por toda sabedoria e conhecimentos compartilhados, incentivos e aprendizados.

À Dra. Virginia, pela sua humanidade, dedicação total aos pacientes e por todas as vezes em que, de forma gentil, me ajudou e acolheu durante este processo.

À Tatiana Rebouças, por todo o ensinamento desde a residência, pelas suas palavras, amizade, carinho e aprendizados ao longo dos anos.

À minha amiga Amanda Flor, pelo papel fundamental neste processo e por ser um importante ponto de acolhimento aos pacientes. À minha amiga Karine Moura, pela paciência, dedicação e por sempre ter as palavras certas.

À Natasha Albuquerque, minha amiga e dupla de pesquisa, por todo o apoio e acolhimento nesta jornada e, sobretudo, pela amizade e orações. À minha amiga Larissa Luna, pelas palavras sábias e momentos de leveza. À minha amiga Lorena Taúsz, pela amizade sincera e pelas orações. À Jéssica Silveira, pela amizade, humildade, paciência e dedicação. À Natalia Boris, pela amizade, espontaneidade e determinação.

Aos pacientes e suas famílias, cujas trajetórias, possibilitaram este estudo e inspiram a busca por um cuidado mais humano e qualificado.

À equipe do ambulatório de Lipodistrofia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), pelo acolhimento, colaboração e por contribuírem diretamente para a realização deste estudo. À equipe da Unidade de Pesquisa Clínica, em nome de Marcos, Magno, Luciana e Gorete, por todo o carinho e disponibilidade.

Por fim, a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

A lipodistrofia generalizada congênita (LGC) é uma doença rara caracterizada pela ausência quase completa de tecido adiposo desde o nascimento, associada a alterações metabólicas precoces e graves. A trajetória assistencial desses pacientes é frequentemente marcada por atraso diagnóstico e dificuldades de acesso a serviços especializados. Este estudo teve como objetivo analisar a jornada diagnóstica de pacientes com LGC atendidos em um centro de referência, identificando barreiras assistenciais e aspectos relacionados ao acesso e à continuidade do cuidado. Trata-se de um estudo transversal, realizado com pacientes com diagnóstico de LGC acompanhados em centro de referência no Ceará. Foram analisadas variáveis sociodemográficas, clínicas e relacionadas à trajetória assistencial. A jornada diagnóstica foi definida como o intervalo entre o surgimento das primeiras manifestações clínicas e o início do acompanhamento especializado. As análises incluíram estatística descritiva e testes não paramétricos, com nível de significância de 5%. Foram incluídos 27 pacientes, com predominância do subtipo LGC1 (66,7%) e do sexo feminino (63%). A idade média de percepção das alterações clínicas foi de aproximadamente 2 anos, enquanto o diagnóstico ocorreu, em média, aos 8 anos, evidenciando atraso diagnóstico. O início do acompanhamento em centro de referência ocorreu aos 13 anos, indicando intervalo adicional após o diagnóstico. Observou-se associação entre maior distância geográfica e maior dependência de transporte institucional ($p=0,001$). A jornada dos pacientes com LGC caracteriza-se por atraso diagnóstico e fragmentação do cuidado, influenciada por fatores geográficos e organizacionais. Os achados reforçam a necessidade de estratégias voltadas à qualificação da rede assistencial, com fortalecimento da Atenção Primária à Saúde, ampliação do rastreamento familiar e organização de fluxos assistenciais, com vistas à redução do tempo até o diagnóstico e à melhoria da continuidade do cuidado.

Palavras-chave: Lipodistrofia; Doenças raras; Jornada do paciente; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Congenital generalized lipodystrophy (CGL) is a rare disease characterized by the near-complete absence of adipose tissue from birth, associated with early and severe metabolic abnormalities. The healthcare trajectory of these patients is often marked by diagnostic delay and limited access to specialized services. This study aimed to analyze the diagnostic journey of patients with CGL followed at a referral center, identifying healthcare barriers and factors related to access to and continuity of care. This cross-sectional study included patients diagnosed with CGL who were followed at a referral center in Ceará, Brazil. Sociodemographic, clinical, and healthcare trajectory-related variables were analyzed. The diagnostic journey was defined as the interval between the onset of the first clinical manifestations and the initiation of specialized follow-up. Statistical analyses included descriptive statistics and non-parametric tests, adopting a significance level of 5%. A total of 27 patients were included, with a predominance of the CGL1 subtype (66.7%) and female sex (63%). The mean age at the first recognition of clinical changes was approximately 2 years, whereas the mean age at diagnosis was 8 years, demonstrating a substantial diagnostic delay. Follow-up at the referral center began at a mean age of 13 years, indicating an additional interval after diagnosis before specialized care was initiated. A significant association was observed between greater geographic distance and increased reliance on institutional transportation ($p = 0.001$). The diagnostic journey of patients with CGL is characterized by diagnostic delay and fragmented care, influenced by geographic and organizational factors. These findings highlight the need for strategies aimed at strengthening the healthcare network, particularly Primary Health Care, expanding family cascade screening, and organizing integrated care pathways to reduce the time to diagnosis and improve continuity of care.

Keywords: Congenital generalized lipodystrophy; Rare diseases; Patient journey; Diagnostic delay; Primary Health Care; Unified Health System.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Distribuição geoespacial dos pacientes segundo a distância em relação ao centro de referência. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	30
Figura 2 - Distribuição geoespacial dos pacientes conforme subtipo de lipodistrofia generalizada congênita (LGC). Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	31
Figura 3 - Distância geográfica, meio de transporte e associações com a jornada assistencial de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (LGC). Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	33
Figura 4 - Representação esquemática comparativa da jornada do paciente com doenças de alta prevalência e doenças raras. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	36
Figura 5 - Linha do tempo da jornada diagnóstica de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	38
Figura 6 - Distribuição da idade ao diagnóstico de lipodistrofia generalizada congênita segundo a distância ao centro de referência. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	39
Figura 7 - Matriz de correlação entre variáveis clínicas e idades relacionadas aos eventos da doença em pacientes com LGC1 e LGC2. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	43
Figura 8 - Idade da primeira manifestação clínica em pacientes com LGC1 e LGC2. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	44
Figura 9 - Idade da percepção da alteração da composição corporal em pacientes com LGC1 e LGC2. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	44
Quadro 1 - Características clínicas e causas de óbito dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	45
Figura 10 - Curva de sobrevida de Kaplan–Meier estratificada por subtipo de lipodistrofia generalizada congênita. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	46
Figura 11 - Linha de cuidado da lipodistrofia generalizada congênita no Sistema Único de Saúde: fluxo assistencial, diagnóstico e estratégias de rastreamento. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	61
Figura 12 - Fluxo operacional do apoio matricial para reconhecimento precoce e manejo da lipodistrofia generalizada congênita na Rede de Atenção à Saúde. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	62
Figura 13 - Fluxo operacional do apoio matricial para reconhecimento precoce e manejo da lipodistrofia generalizada congênita na Rede de Atenção à Saúde. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas de pacientes com LGC1 e LGC2. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	28
Tabela 2 - Distribuição dos meios de transporte segundo a distância até o centro de referência em pacientes com LGC. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	32
Tabela 3 - Variantes genéticas observadas nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita acompanhados na unidade BRAZLIPO - CE. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	33
Tabela 4 - Idade de percepção do padrão lipodistrófico e da primeira manifestação clínica em pacientes com LGC1 e LGC2. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	34
Tabela 5 - Caracterização do diagnóstico, acompanhamento e encaminhamento para a BRAZLIPO em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	37
Tabela 6 - Características fenotípicas iniciais prévias ao diagnóstico em pacientes com LGC1 e LGC2. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	39
Tabela 7 - Frequência de alterações clínicas e metabólicas em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	40
Tabela 8 - Idade de início das alterações clínicas e metabólicas em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	41
Tabela 9 - Correlações entre variáveis clínicas e idades relacionadas aos eventos da doença nos subtipos LGC1 e LGC2. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APS	Atenção Primária à Saúde
AGPAT2	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2
BSCL2	Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy 2
BRAZLIPO	Grupo Brasileiro para o Estudo das Lipodistrofias Herdadas e Adquiridas
CAV1	Caveolin 1
CAVIN1	Caveolae Associated Protein 1
CE	Ceará
DM	Diabetes Mellitus
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
LGC	Lipodistrofia Generalizada Congênita
LGC1	Lipodistrofia Generalizada Congênita Tipo 1
LGC2	Lipodistrofia Generalizada Congênita Tipo 2
MASLD	Doença Hepática Esteatótica Associada À Disfunção Metabólica
PTRF	Polymerase I and Transcript Release Factor
OMS	Organização Mundial da Saúde
RAS	Redes de Atenção à Saúde
REDCap	Research Electronic Data Capture
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
SUS	Sistema Único de Saúde
TFD	Tratamento Fora do Domicílio
UFC	Universidade Federal do Ceará

LISTA DE SÍMBOLOS

ρ	Coeficiente de correlação de Spearman
p	Valor de p (nível de significância estatística)
n	Número de indivíduos (tamanho da amostra)
$\%$	Porcentagem
$\leq$	Menor ou igual
$\geq$	Maior ou igual
$<$	Menor que
$>$	Maior que
$\pm$	Mais ou menos (desvio padrão)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Jornada diagnóstica e doenças raras	12
1.2 Lipodistrofias e Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC)	15
1.2.1 Fisiopatologia	16
1.2.2 Classificação da Lipodistrofia Generalizada Congênita	17
1.2.3 Leptina	18
1.2.4 Tratamento da Lipodistrofia Generalizada Congênita	19
1.2.5 Diagnóstico	20
1.2.6 Relevância	21
2 JUSTIFICATIVA	22
3 OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo geral	23
3.2 Objetivos específicos	23
4 MÉTODO	24
4.1 Natureza e local do estudo	24
4.2 População e amostra	24
4.3 Coleta de dados	24
4.4 Análise dos dados	25
4.5 Aspectos éticos	27
5 RESULTADOS	28
5.1 Características sociodemográficas	28
5.1.1 Distribuição geográfica e deslocamento	29
5.2 Características genéticas	33
5.3 Jornada diagnóstica e assistencial	34
5.3.1 Percepção de padrão lipodistrófico e primeira manifestação clínica	34
5.3.2 Características fenotípicas prévias ao diagnóstico	39
5.4 Manifestações clínicas e metabólicas	40
5.5 Correlações entre variáveis clínicas e idades relacionadas aos eventos da doença	41
5.6 Mortalidade e análise de sobrevida em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita	45
6 DISCUSSÃO	47
6.1 Implicações para a prática e organização da linha de cuidado	60
6.2 Organização do cuidado e apoio matricial	62
7 CONCLUSÃO	65
REFERÊNCIAS	66
APÊNDICE A -Termo de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 Jornada diagnóstica e doenças raras

A jornada do paciente corresponde ao percurso assistencial vivenciado desde a percepção dos primeiros sinais e sintomas até o diagnóstico, tratamento e acompanhamento em saúde. Sua análise permite compreender a organização dos fluxos assistenciais, identificar barreiras de acesso e avaliar a efetividade da coordenação do cuidado, sendo particularmente relevante no contexto das doenças raras, em que atrasos diagnósticos permanecem frequentes (ALLEN et al., 2023a; DEMIR et al., 2020; ADACHI et al., 2023).

Embora individualmente apresentem baixa frequência na população, as doenças raras constituem um grupo amplo e heterogêneo de condições que compartilham desafios relacionados ao reconhecimento clínico, ao diagnóstico e ao acesso ao cuidado especializado. A diversidade de manifestações clínicas e a reduzida familiaridade dos profissionais de saúde com essas condições dificultam sua identificação precoce e favorecem trajetórias assistenciais prolongadas, frequentemente descritas como *odisseias diagnósticas* (ADACHI et al., 2023; EUROPEAN ORGANISATION FOR RARE DISEASES, 2024). Segundo a Orphanet (2024), existem milhares de doenças raras descritas, afetando aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo.

A trajetória até a confirmação diagnóstica de pessoas com doenças raras costuma envolver um percurso assistencial longo e complexo, marcado por sucessivos encaminhamentos entre diferentes serviços de saúde e dificuldades para acesso oportuno à atenção especializada. Esse cenário pode retardar o início do tratamento, comprometer a continuidade do cuidado e produzir repercussões clínicas, emocionais e sociais para pacientes e familiares (NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS, 2024; RARE DISEASES INTERNATIONAL, 2025). Diante desse contexto, a organização de redes de atenção integradas, centradas na pessoa e capazes de articular os diferentes níveis assistenciais, constitui uma estratégia essencial para qualificar o cuidado e reduzir barreiras ao diagnóstico e ao acompanhamento longitudinal (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Em âmbito internacional, evidências demonstram que pacientes com doenças raras frequentemente percorrem diferentes níveis de atenção antes da confirmação diagnóstica, com trajetórias marcadas por fragmentação do cuidado, baixa suspeição clínica e acesso limitado a recursos especializados (ADACHI et al., 2023; BAYNAM et al., 2017). Embora iniciativas

como as *European Reference Networks* busquem integrar o cuidado e reduzir atrasos diagnósticos, persistem desafios relacionados à coordenação assistencial e à distribuição desigual de serviços (EUROPEAN ORGANISATION FOR RARE DISEASES, 2024; BULTO et al., 2024).

Pacientes com doenças raras frequentemente enfrentam longos períodos até a confirmação diagnóstica, vivenciando trajetórias permeadas por incertezas, sofrimento emocional e impactos na dinâmica familiar (EUROPEAN ORGANISATION FOR RARE DISEASES, 2024; JONES; STURM; LOHSE et al., 2018). Nesse contexto, a experiência do paciente ultrapassa a dimensão estritamente assistencial, envolvendo repercussões clínicas, sociais e emocionais relacionadas tanto à organização dos sistemas de saúde quanto à disponibilidade de recursos diagnósticos especializados (ALLEN et al., 2023b; JONES; STURM; LOHSE et al., 2018).

Estudos qualitativos têm ampliado a compreensão da jornada do paciente ao incorporar a perspectiva da experiência vivida, evidenciando que esse percurso não se restringe a eventos clínicos ou fluxos assistenciais, mas envolve dimensões subjetivas, sociais e emocionais. Essas investigações demonstram que a trajetória em saúde frequentemente ocorre de forma não linear, marcada por múltiplos pontos de contato com os serviços, sensação de desorientação no sistema e impacto significativo na vida cotidiana dos pacientes. Além disso, destacam que o diagnóstico muitas vezes ocorre apenas após o surgimento de complicações, reforçando o caráter prolongado e complexo da jornada, especialmente em condições crônicas e raras (MAAS et al., 2023; SOLBERG, M.; BERG, G. V.; ANDREASSEN, H. K., 2023; BERR et al., 2024).

A jornada do paciente pode apresentar características distintas conforme o perfil da condição de saúde e a organização dos sistemas assistenciais. Em doenças crônicas de alta prevalência, como o Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), observa-se um percurso geralmente mais estruturado, com maior capacidade de identificação precoce na Atenção Primária à Saúde (APS) e fluxos de cuidado mais consolidados. De maneira semelhante, condições contempladas por programas de rastreamento neonatal, como a fenilcetonúria, tendem a apresentar trajetórias diagnósticas mais breves, favorecendo o diagnóstico precoce e o início oportuno do acompanhamento clínico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016; THOMPSON et al., 2019).

Em contrapartida, nas doenças raras, a jornada frequentemente se caracteriza por maior complexidade e fragmentação assistencial. Nesses casos, os pacientes costumam percorrer diferentes serviços e níveis de atenção até a confirmação diagnóstica, vivenciando múltiplos encaminhamentos e atrasos relacionados à baixa suspeição clínica, à limitada familiaridade

profissional e às dificuldades de integração entre os serviços de saúde (ADACHI et al., 2023).

Essa comparação evidencia que a complexidade da jornada do paciente não depende exclusivamente da gravidade clínica da condição, mas também da capacidade do sistema de saúde de reconhecer precocemente sinais de alerta, coordenar os fluxos assistenciais e garantir acesso oportuno aos serviços especializados.

No Brasil, a organização da assistência às doenças raras ocorre no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), estruturado por meio das Redes de Atenção à Saúde (RAS), que visam integrar os diferentes níveis assistenciais e garantir a continuidade do cuidado (BRASIL, 2014; MENDES, 2011; TOFANI et al., 2021). A Atenção Primária à Saúde exerce papel central como ordenadora dessas redes, sendo responsável pela coordenação do cuidado e pelo reconhecimento inicial dos agravos. No entanto, persistem desafios na operacionalização dessas redes, incluindo fragilidades nos fluxos de encaminhamento, limitações na comunicação entre serviços e descontinuidade assistencial (CHAVES et al., 2024; CORREIA et al., 2026).

Essas limitações impactam diretamente a jornada dos pacientes com doenças raras, resultando em percursos prolongados, múltiplos encaminhamentos e atraso no diagnóstico. Nesse contexto, a análise da jornada do paciente permite compreender como a organização ou desorganização do sistema de saúde influencia o acesso ao diagnóstico e ao cuidado especializado, conforme proposto pela European Reference Network for Rare Neurological Diseases (ERN-RND) propõe a utilização da jornada do paciente como ferramenta para identificar gargalos assistenciais, atrasos diagnósticos e oportunidades de melhoria na organização do cuidado (ERN-RND, 2023).

No contexto das doenças raras, a efetividade do cuidado depende menos de intervenções isoladas e mais da capacidade do sistema de saúde em organizar fluxos assistenciais integrados. A articulação entre os diferentes níveis de atenção, associada à coordenação do cuidado, à comunicação entre os serviços e ao envolvimento dos pacientes e familiares nas decisões relacionadas ao tratamento, favorece maior continuidade assistencial e acesso oportuno aos serviços especializados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Esses princípios são particularmente relevantes para a lipodistrofia generalizada congênita, cuja complexidade clínica demanda acompanhamento multiprofissional, acesso oportuno a centros especializados e integração efetiva da Rede de Atenção à Saúde.

Entre as doenças raras de origem genética, destacam-se as lipodistrofias, que constituem um modelo clínico relevante para análise da jornada diagnóstica devido à sua apresentação precoce e elevada carga de complicações metabólicas (ADACHI et al., 2023). A lipodistrofia generalizada congênita (LGC), em particular, apresenta fenótipo marcante desde o nascimento,

com ausência quase completa de tecido adiposo, embora o reconhecimento clínico precoce nem sempre ocorra (GARG, 2004).

Evidências indicam que a jornada diagnóstica nas lipodistrofias é frequentemente prolongada, com diagnóstico estabelecido apenas após o surgimento de complicações metabólicas, refletindo baixa suspeição clínica e atraso no acesso ao cuidado especializado (PATNI; GARG, 2015; ADACHI et al., 2023). Além disso, essas condições estão associadas a elevada carga de morbidade, incluindo diabetes mellitus de difícil controle, dislipidemia grave e comprometimento hepático, com repercussões clínicas e psicossociais relevantes (FOURMAN; GRINSPOON, 2022; AKINCI et al., 2019).

Apesar dos avanços no conhecimento sobre doenças raras, ainda são limitados os estudos que analisam de forma sistematizada a jornada diagnóstica, especialmente em países de baixa e média renda. No Brasil, observa-se escassez de investigações que descrevam os caminhos percorridos pelos pacientes até o diagnóstico e as barreiras enfrentadas no acesso ao cuidado especializado, evidenciando uma lacuna relevante na literatura (ADACHI et al., 2023; JONES; STURM; LOHSE BRASIL, 2014; GUPTA; KAUR, 2021).

1.2 Lipodistrofias e Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC)

No contexto das doenças raras, as lipodistrofias constituem um subtipo heterogêneo de condições caracterizadas pela deficiência parcial ou total de tecido adiposo, na ausência de desnutrição ou estado catabólico. Podem ser classificadas quanto à etiologia, em genéticas ou adquiridas, e quanto à extensão da perda adiposa, em formas parciais ou generalizadas (GARG, 2000; BROWN et al., 2016).

Entre os subtipos, destaca-se a Síndrome de Berardinelli-Seip, ou lipodistrofia generalizada congênita (LGC), considerada uma das formas mais graves desse espectro. Trata-se de uma condição autossômica recessiva caracterizada pela ausência quase completa de tecido adiposo, com manifestações clínicas desde os primeiros anos de vida (BROWN et al., 2016). Descrita inicialmente por Berardinelli, em 1954, e posteriormente por Seip, em 1959, a LGC teve sua denominação consolidada a partir dessas observações clínicas pioneiras (BERARDINELLI, 1954; SEIP, 1959).

A prevalência estimada é de aproximadamente um caso para cada 10 milhões de indivíduos, podendo variar conforme fatores como consanguinidade (GARG, 2004; BROWN et al., 2016). No Brasil, registros indicam maior concentração de casos na região Nordeste, sugerindo frequência superior à observada em outras populações e reforçando a necessidade de

estratégias voltadas ao diagnóstico precoce e à organização de redes assistenciais especializadas (MONTENEGRO JÚNIOR et al., 2019; CRAVEIRO SARMENTO et al., 2020).

A ausência de tecido adiposo compromete funções essenciais de armazenamento energético e regulação metabólica, resultando em múltiplas alterações, como resistência à insulina, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia grave, deficiência de leptina e deposição ectópica de gordura, especialmente no fígado e na musculatura esquelética (GARG, 2000; GARG, 2011; CHAN; ORAL, 2010).

1.2.1 Fisiopatologia

A lipodistrofia generalizada congênita (LGC) caracteriza-se por alterações profundas na biologia do tecido adiposo decorrentes de variantes patogênicas em genes essenciais à adipogênese e ao metabolismo lipídico, como AGPAT2 (LGC1) e BSCL2 (LGC2). A principal consequência fisiopatológica é a incapacidade de formação e manutenção de adipócitos funcionais, resultando em ausência quase completa de tecido adiposo desde o nascimento ou início da vida. Essa deficiência compromete o armazenamento adequado de lipídios e favorece o acúmulo ectópico de gordura em órgãos como fígado e músculo esquelético, associado ao desenvolvimento de resistência insulínica acentuada (FOSS-FREITAS et al., 2020; PATNI; GARG, 2015).

Essas alterações fisiopatológicas contribuem para manifestações clínicas precoces e características, que, quando não reconhecidas oportunamente, podem influenciar diretamente a trajetória diagnóstica dos pacientes, favorecendo o prolongamento da jornada até o diagnóstico (PATNI; GARG, 2015; ADACHI et al., 2023).

A ausência de tecido adiposo funcional também implica redução significativa de adipocinas, especialmente leptina e adiponectina, fundamentais para a regulação do metabolismo energético e da sensibilidade à insulina. A hipoleptinemia contribui para hiperfagia, agravamento da resistência insulínica e intensificação de alterações metabólicas, como hipertrigliceridemia e diabetes mellitus precoce, enquanto a redução da adiponectina reforça a disfunção metabólica sistêmica (BROWN et al., 2016; PATNI; GARG, 2015).

Esse conjunto de disfunções metabólicas, frequentemente presente desde a infância, pode ser inicialmente interpretado de forma isolada ou inespecífica, dificultando a suspeição diagnóstica e contribuindo para atrasos no reconhecimento da doença (ADACHI et al., 2023; FOURMAN; GRINSPOON, 2022).

O acúmulo ectópico de triglicerídeos eleva metabólitos lipídicos intracelulares, que

interferem na via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), reduzindo a captação de glicose pelos tecidos periféricos. Adicionalmente, o aumento de ácidos graxos livres compromete a expressão e a translocação do transportador GLUT-4, intensificando a resistência à insulina (SAAD; CARVALHEIRA; ZECCHIN, 2022; CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

A deposição ectópica de gordura no pâncreas pode levar ao acúmulo de amiloide e à atrofia das células beta, comprometendo a secreção de insulina. Embora inicialmente possa haver normoglicemia, há elevado risco de progressão para diabetes mellitus lipotrófico, caracterizado por resistência insulínica acentuada, difícil controle glicêmico e maior risco de complicações precoces quando comparado ao diabetes tipo 2 (AKINCI et al., 2016; GARG, 2011).

Dessa forma, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da LGC não apenas esclarece a complexidade clínica da doença, mas também contribui para o reconhecimento de sinais precoces que podem reduzir atrasos diagnósticos e qualificar a trajetória assistencial desses pacientes (ADACHI et al., 2023; GUPTA; KAUR, 2021).

1.2.2 Classificação da Lipodistrofia Generalizada Congênita

Atualmente, a lipodistrofia generalizada congênita (LGC) é classificada em quatro subtipos, definidos pelas mutações nos genes AGPAT2, BSCL2, CAV1 e CAVIN1, correspondendo aos subtipos LGC1 a LGC4, respectivamente. Aproximadamente 95% dos casos estão associados aos genes AGPAT2 e BSCL2 (PATNI; GARG, 2015).

A LGC1 resulta de mutações no gene AGPAT2, localizado no cromossomo 9 (9q34), que codifica uma enzima envolvida na biossíntese de triglicerídeos e fosfolipídeos, essencial para a diferenciação adipocitária. Clinicamente, caracteriza-se pela perda de tecido adiposo metabolicamente ativo em diferentes compartimentos, com preservação da gordura de função mecânica. A deficiência adipocitária leva à redução de adipocinas, especialmente leptina, favorecendo hiperfagia e agravamento das alterações metabólicas. Esses achados evidenciam o impacto das alterações nas vias lipídicas na desorganização metabólica sistêmica e reforçam a importância do diagnóstico precoce e de terapias direcionadas, como a reposição de leptina recombinante (GARG, 2011; PATNI; GARG, 2015; BROWN et al., 2016).

A LGC2, causada por mutações no gene BSCL2 (11q13), envolve a deficiência da seipina, proteína essencial para a adipogênese e a homeostase lipídica. Sua ausência compromete a formação adequada das gotículas lipídicas, resultando em perda quase completa do tecido adiposo. Esse subtipo apresenta manifestações mais precoces e graves, com intensa

resistência insulínica, hipertrigliceridemia e desenvolvimento precoce de diabetes mellitus, além de maior frequência de cardiomiopatia e alterações cognitivas. Clinicamente, os pacientes costumam apresentar sinais desde a infância, como hipertrofia muscular aparente, acantose nigricans e hepatomegalia, com maior gravidade metabólica em comparação à LGC1 (AGARWAL et al., 2003; PATNI; GARG, 2015).

Avanços no diagnóstico molecular, especialmente com o uso de sequenciamento de nova geração, têm permitido identificar variantes no gene BSCL2 com maior precisão, contribuindo para o reconhecimento precoce da doença e melhor compreensão de sua heterogeneidade clínica. A integração entre dados clínicos e genéticos tem se mostrado fundamental para orientar o manejo e fortalecer a necessidade de acompanhamento em centros especializados (RAJAN et al., 2024).

A LGC3, associada a mutações no gene CAV1 (7q31), envolve alterações na caveolina-1, proteína estrutural das cavéolas, importantes no metabolismo lipídico. Trata-se de forma extremamente rara, associada, além das alterações metabólicas, a baixa estatura, distúrbios do metabolismo do cálcio e alterações esofágicas (GARG; AGARWAL, 2008; PATNI; GARG, 2015).

Por fim, a LGC4 decorre de mutações no gene CAVIN1 (PTRF), no cromossomo 17q21.2, que codifica a cavina-1, essencial para a formação das cavéolas. Esse subtipo apresenta manifestações sistêmicas graves, incluindo miopatia, alterações esqueléticas, arritmias cardíacas e risco de morte súbita, além de perda de tecido adiposo metabolicamente ativo (AKINCI et al., 2024; GARG, 2011).

1.2.3 Leptina

A leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo que exerce papel central na regulação do apetite e do metabolismo energético, ao sinalizar as reservas energéticas ao sistema nervoso central. Além disso, apresenta efeito protetor contra o acúmulo de triglicerídeos no fígado e no músculo esquelético, contribuindo para a melhora da sensibilidade à insulina. Alterações em sua secreção ou ação estão associadas a diversas anormalidades metabólicas (RODRIGUEZ; MASTRONARDI; PAZ-FILHO, 2015).

Na LGC, a redução da leptina e de outras adipocitocinas, como a adiponectina, desempenha papel central na patogênese. A perda de tecido adiposo funcional favorece o acúmulo de gordura ectópica, especialmente no fígado e no músculo esquelético, intensificando as alterações metabólicas características da doença (FOSS-FREITAS et al., 2020).

A incapacidade de armazenamento lipídico adequado leva à diminuição da utilização periférica de glicose, associada ao aumento da produção hepática de glicose e do fluxo de ácidos graxos livres. Esse conjunto de alterações contribui para esteatose hepática, dislipidemia e agravamento da resistência à insulina, podendo evoluir para diabetes mellitus e, em casos mais graves, para fibrose e cirrose hepática (GARG, 2006; PATNI; GARG, 2015; LIMA et al., 2018).

Para auxiliar o reconhecimento clínico, Patni e Garg (2015) propuseram critérios baseados na história clínica e no exame físico, destacando alterações na distribuição de gordura corporal, como ausência generalizada de tecido adiposo e hipertrofia muscular aparente, associadas às manifestações metabólicas típicas. Esses achados permitem direcionar a investigação diagnóstica e viabilizar intervenção precoce e acompanhamento especializado.

1.2.4 Tratamento da Lipodistrofia Generalizada Congênita

O tratamento da lipodistrofia generalizada congênita (LGC) é complexo e fundamenta-se no controle das complicações metabólicas decorrentes da ausência de tecido adiposo funcional. A abordagem terapêutica combina medidas não farmacológicas e farmacológicas, destacando-se dieta hipocalórica com restrição de gorduras e açúcares simples, associada à prática regular de atividade física, com o objetivo de reduzir a lipotoxicidade e melhorar a sensibilidade à insulina. Embora essenciais e mantidas ao longo da vida, essas intervenções isoladamente costumam ser insuficientes para o adequado controle metabólico (BROWN et al., 2016; PATNI; GARG, 2015).

O manejo clínico inclui ainda o uso de agentes para controle da hiperglicemia e dislipidemia, como insulina, metformina e, em alguns casos, tiazolidinedionas. Devido à intensa resistência insulínica característica da LGC, frequentemente são necessárias altas doses de insulina. A hipertrigliceridemia, muitas vezes grave, pode requerer fibratos, ácidos graxos ômega-3 e outras terapias hipolipemiantes, visando reduzir o risco de pancreatite e complicações cardiovasculares (BROWN et al., 2016).

A reposição de leptina recombinante (metreleptina) representa a principal terapia específica para a LGC, atuando na correção da deficiência de leptina e promovendo melhora da resistência insulínica, redução dos triglicerídeos, da esteatose hepática e melhor controle glicêmico. Evidências indicam que seu uso pode reduzir a necessidade de insulina e de outros medicamentos, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes (AKINCI; GULAR; ORAL, 2024; BROWN et al., 2016).

O manejo da LGC requer acompanhamento multidisciplinar contínuo, com monitoramento das complicações hepáticas, cardiovasculares e endócrinas. A identificação precoce e o tratamento adequado dessas manifestações são fundamentais para reduzir a morbimortalidade. Entretanto, o acesso a centros de referência e a terapias específicas, como a metreleptina, ainda constitui um desafio, especialmente em países de baixa e média renda, reforçando a necessidade de estratégias que ampliem o diagnóstico precoce e o acesso ao cuidado especializado (PATNI; GARG, 2015).

1.2.5 Diagnóstico

A identificação da lipodistrofia generalizada congênita (LGC) baseia-se, inicialmente, na avaliação clínica, sendo o reconhecimento do fenótipo característico e das alterações metabólicas precoces fundamental para o estabelecimento da hipótese diagnóstica. A ausência quase completa de tecido adiposo desde o nascimento ou nos primeiros anos de vida constitui o principal achado clínico da doença, frequentemente acompanhada por hipertrofia muscular aparente, veias superficiais proeminentes, face acromegaloide, hepatomegalia e acantose nigricans (AKINCI et al., 2016; BROWN et al., 2016).

Essas manifestações, associadas à presença de hipertrigliceridemia e resistência à insulina em idades precoces, devem despertar a suspeita clínica, sobretudo em indivíduos com alterações marcantes na distribuição da gordura corporal e comprometimento metabólico incompatível com a faixa etária. O reconhecimento desses sinais permite direcionar precocemente a investigação diagnóstica e o encaminhamento para avaliação especializada (PATNI; GARG, 2015).

A confirmação diagnóstica envolve a integração de dados clínicos, laboratoriais e, quando disponível, testes genéticos. Do ponto de vista laboratorial, destacam-se achados como hipoleptinemia acentuada, hipertrigliceridemia grave, resistência insulínica e alterações hepáticas, incluindo elevação de transaminases e evidências de esteatose hepática. Exames de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, podem ser utilizados para documentar a ausência de tecido adiposo subcutâneo e a presença de deposição ectópica de gordura em órgãos como fígado e músculo, contribuindo para o diagnóstico diferencial com outras condições metabólicas (BROWN et al., 2016).

A análise molecular representa o padrão-ouro para a confirmação do subtipo de LGC, permitindo a identificação de variantes patogênicas em genes como AGPAT2 (LGC1) e BSCL2 (LGC2), entre outros. O diagnóstico genético não apenas confirma a etiologia da doença, mas

também possibilita aconselhamento genético familiar, identificação de casos por rastreamento em cascata e melhor compreensão do prognóstico clínico. No entanto, o acesso a testes genéticos ainda é limitado em muitos contextos, o que reforça a importância da suspeita clínica e da avaliação fenotípica detalhada na prática assistencial (AGARWAL et al., 2003; JÉRU et al., 2016; HAGHIGHI et al., 2016).

Além disso, o diagnóstico precoce da LGC é fundamental para o início oportuno do manejo terapêutico e prevenção de complicações metabólicas graves. Contudo, devido à raridade da doença e à baixa familiaridade dos profissionais de saúde com suas manifestações, muitos pacientes enfrentam atrasos diagnósticos significativos, caracterizando uma verdadeira *odisseia diagnóstica*.

Nesse sentido, estratégias que promovam maior conhecimento sobre a doença e ampliem o acesso a centros de referência são essenciais para melhorar o reconhecimento precoce e a qualidade do cuidado ofertado a esses pacientes (ADACHI et al., 2023; BROWN et al., 2016).

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar a jornada diagnóstica de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita atendidos em um centro de referência no Ceará, identificando barreiras assistenciais e potenciais estratégias para qualificação da rede de atenção.

1.2.6 Relevância

Nesse contexto, o reconhecimento precoce da doença é essencial, pois possibilita a instituição oportuna de terapias específicas capazes de modificar o curso clínico e reduzir o risco de complicações metabólicas graves (FOURMAN; GRINSPOON, 2022).

Adicionalmente, a escassez de estudos que analisem de forma sistematizada a trajetória diagnóstica e assistencial de pacientes com LGC, especialmente no contexto de sistemas públicos de saúde, reforça a relevância desta investigação. Ao explorar essa temática em um centro de referência, o presente estudo contribui para ampliar o conhecimento sobre a doença, subsidiar a prática clínica baseada em evidências e apoiar o desenvolvimento de estratégias que favoreçam o diagnóstico oportuno e o cuidado integral.

2 JUSTIFICATIVA

As lipodistrofias generalizadas congênicas constituem um grupo de doenças raras de elevada complexidade clínica e metabólica, cuja trajetória assistencial é frequentemente marcada por descontinuidades, atrasos diagnósticos e dificuldades de acesso ao cuidado especializado. Embora manifestações clínicas estejam presentes desde os primeiros anos de vida, o percurso até o diagnóstico tende a ser prolongado, refletindo uma jornada fragmentada, com múltiplos atendimentos e baixa suspeição clínica, o que favorece a progressão de complicações e o manejo tardio (ADACHI et al., 2023; EURORDIS, 2009).

Nesse sentido, mapear a jornada do paciente com lipodistrofia generalizada congênita ultrapassa a descrição clínica da doença e se configura como ferramenta estratégica para identificar lacunas assistenciais e orientar a reorganização do cuidado. A partir dessa compreensão, torna-se possível propor uma linha de cuidado estruturada, articulando a Atenção Primária à Saúde, os serviços especializados e os centros de referência, em consonância com os princípios das Redes de Atenção à Saúde e com a necessidade de integração entre os níveis assistenciais (BRASIL, 2014; MENDES, 2011).

Além disso, a análise da jornada possibilita identificar oportunidades de intervenção em etapas-chave do percurso, como o fortalecimento da suspeição clínica na Atenção Primária, a organização de fluxos de encaminhamento mais resolutivos e a ampliação do rastreamento familiar em cascata. Essas estratégias são fundamentais para reduzir o intervalo entre a suspeita e a confirmação diagnóstica, aspecto amplamente reconhecido como crítico na assistência às doenças raras (JONES; STURM; LOHSE et al., 2018; NGUENGANG WAKAP et al., 2020).

Dessa forma, a investigação da jornada diagnóstica na lipodistrofia generalizada congênita justifica-se não apenas pela escassez de estudos no contexto brasileiro, mas sobretudo pelo seu potencial de subsidiar a qualificação da Rede de Atenção à Saúde. Ao evidenciar os pontos de ruptura e as possibilidades de reorganização do cuidado, este estudo contribui para o fortalecimento da integralidade assistencial e para a melhoria dos desfechos clínicos desses pacientes

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Caracterizar a jornada do paciente com lipodistrofia generalizada congênita.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever as características sociodemográficas, clínicas e genéticas dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita;
- Analisar a trajetória diagnóstica dos pacientes, incluindo o intervalo entre o surgimento das primeiras manifestações clínicas, o diagnóstico da doença e o encaminhamento para acompanhamento em centro especializado;
- Apresentar as alterações fenotípicas observadas nos subtipos e analisar sua correlação com variáveis clínicas e sociodemográficas;
- Comparar as características da jornada diagnóstica entre pacientes com lipodistrofia generalizada congênita subtipo LGC1 e LGC2;
- Analisar as implicações da jornada diagnóstica para a organização da Rede de Atenção à Saúde no cuidado às pessoas com lipodistrofia generalizada congênita.

4 MÉTODO

4.1 Natureza e local do estudo

Trata-se de um estudo transversal, com coleta retrospectiva de dados, baseado na análise de dados secundários provenientes de prontuários clínicos e registros assistenciais no ambulatório de Lipodistrofia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC), com a coleta realizada no período de junho de 2025 a janeiro de 2026.

O ambulatório é um dos centros de referência no Brasil para a assistência dessa condição clínica, e é conduzido por profissionais que compõem o Grupo Brasileiro para o Estudo das Lipodistrofias Herdadas e Adquiridas (BRAZLIPO). O cenário corresponde ao centro coordenador do projeto, que tem por objetivo a integração de centros no Brasil com expertise em lipodistrofias para fornecer apoio clínico aos profissionais de saúde, registrar casos e orientar pacientes e familiares.

4.2 População e amostra

Foram incluídos pacientes acompanhados no centro coordenador do BRAZLIPO com diagnóstico clínico e/ou genético de lipodistrofia generalizada congênita. Consideraram-se elegíveis aqueles com confirmação molecular da doença, bem como irmãos biológicos com quadro clínico compatível e história familiar confirmada, mesmo na ausência de teste genético individual, em função do padrão de herança autossômica recessiva.

A amostra foi do tipo conveniência, composta por todos os casos em seguimento no serviço durante o período do estudo, estratégia compatível com investigações em doenças raras. Foram excluídos pacientes que não apresentavam informações mínimas necessárias para reconstrução da jornada diagnóstica.

4.3 Coleta de dados

Por se tratar de estudo com utilização de dados secundários provenientes de prontuários e registros clínicos, sem contato direto com os participantes, foi solicitada e aprovada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo Comitê de Ética em Pesquisa (APÊNDICE A).

A coleta de dados foi realizada por meio da revisão dos prontuários e do protocolo BRAZLIPO, a partir de registros assistenciais previamente documentados por profissionais de saúde. Foram obtidas informações relacionadas à jornada diagnóstica, incluindo idade ao diagnóstico, idade de percepção da doença, primeiros sinais e sintomas e idade de diagnóstico das comorbidades.

O protocolo BRAZLIPO integra a rotina clínica de avaliação e acompanhamento dos pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC), reunindo dados relevantes para a identificação de padrões na trajetória até o diagnóstico.

A trajetória diagnóstica foi reconstruída com base nessas informações, considerando as principais etapas do percurso assistencial desde o surgimento dos primeiros sinais e sintomas até o início do acompanhamento em serviço especializado.

4.4 Análise dos dados

Para fins deste estudo, a jornada diagnóstica foi definida como o intervalo entre o surgimento das primeiras manifestações clínicas e o início do acompanhamento em centro de referência. Casos índice foram definidos como os primeiros indivíduos diagnosticados na família, enquanto os casos identificados por rastreamento familiar (rastreamento em cascata) corresponderam àqueles diagnosticados após a identificação do caso índice. Optou-se por análise por casos disponíveis sem imputação de dados, considerando a natureza exploratória do estudo.

A distribuição geoespacial dos pacientes foi representada por meio de mapa descritivo elaborado na plataforma Google My Maps, considerando o município de residência registrado em prontuário. Adicionalmente, foi elaborado um mapa esquemático ilustrativo por meio de script desenvolvido na linguagem Python, com finalidade exclusivamente descritiva para facilitar a visualização da distribuição espacial dos casos, sem realização de análises geoespaciais inferenciais.

A distância (em quilômetros) e o tempo estimado de deslocamento entre o município de procedência do paciente e o centro de referência BRAZLIPO/HUWC, localizado em Fortaleza-CE, foram obtidos a partir do trajeto rodoviário sugerido pela plataforma Google Maps, considerando o trajeto rodoviário padrão sugerido pela plataforma. Posteriormente, as distâncias foram categorizadas em: 0 km (Fortaleza), ≤ 50 km, 51–200 km e > 200 km. O tempo estimado de deslocamento foi utilizado de forma descritiva e exploratória para contextualizar possíveis barreiras geográficas e logísticas relacionadas ao acesso ao cuidado especializado.

Quando não havia registro do município de procedência no prontuário, essa informação foi classificada como sem registro. As categorias de distância foram posteriormente analisadas quanto à sua associação com o meio de transporte utilizado pelos pacientes para acesso ao centro especializado, utilizando-se o teste exato de Fisher.

As variáveis sociodemográficas incluíram raça/cor, naturalidade, escolaridade, local de residência e renda familiar. As categorias foram definidas conforme os critérios do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), quando aplicável.

Após a coleta, os dados foram organizados em planilhas eletrônicas, armazenados e gerenciados na plataforma REDCap (Research Electronic Data Capture), vinculada à Unidade de Pesquisa Clínica do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará (UFC/HU Brasil), sendo posteriormente exportados para análise estatística.

As variáveis quantitativas foram descritas por meio de média e desvio-padrão para distribuições normais e mediana e intervalo interquartil para distribuições não normais, conforme a distribuição dos dados, avaliada pelo teste de Shapiro–Wilk, considerando o tamanho amostral reduzido. As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos e percentuais.

Optou-se pelo uso de testes não paramétricos em razão do tamanho amostral reduzido e da ausência de normalidade na maioria das variáveis. Para a comparação entre variáveis contínuas independentes, foi utilizado o teste de Mann–Whitney.

As associações entre variáveis categóricas foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado de independência ou do teste exato de Fisher, especialmente nos casos com frequências esperadas inferiores a cinco.

A correlação entre variáveis contínuas foi avaliada por meio do coeficiente de Spearman. Os dados ausentes foram mantidos como não informados, sem realização de imputação estatística, sendo adotada análise por casos disponíveis. Foi adotado teste bicaudal, com nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$). Todas as análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software Jamovi (versão 2.3).

Para apoio à organização visual das informações, foram utilizadas as ferramentas de inteligência artificial generativa NotebookLM (Google LLC) e ChatGPT (OpenAI, modelo GPT-5.5), exclusivamente no apoio à elaboração de representações visuais de figuras, fluxogramas e infográficos apresentados neste estudo. Todos os materiais produzidos foram posteriormente revisados, adaptados e validados criticamente pela autora, que permaneceu responsável pela elaboração final, interpretação dos dados e conteúdo científico do trabalho.

O uso dessas ferramentas restringiu-se ao apoio na organização visual das informações,

não sendo empregado para análise estatística, interpretação dos resultados ou redação das conclusões, em conformidade com as orientações institucionais da Universidade Federal do Ceará (UFC) sobre o uso ético e transparente de inteligência artificial em atividades acadêmicas.

4.5 Aspectos éticos

Os princípios éticos foram rigorosamente observados em todas as fases do estudo, em conformidade com a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012), e demais normativas aplicáveis. Por se tratar de um estudo com utilização de dados secundários provenientes de prontuários médicos, sem contato direto com os participantes, foi solicitada e aprovada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Os dados foram obtidos a partir de registros assistenciais previamente documentados, garantindo-se o anonimato dos participantes por meio da codificação das informações, sem identificação nominal. As informações foram armazenadas em ambiente seguro, com acesso restrito à equipe de pesquisa, assegurando a confidencialidade dos dados. Recursos digitais foram utilizados para apoio na organização e visualização dos dados, sem interferência na análise estatística ou nos resultados apresentados.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio e aprovado sob o parecer nº 4.500.872.

5 RESULTADOS

A amostra foi composta por 27 pacientes com diagnóstico de lipodistrofia generalizada congênita, com predomínio do subtipo LGC1 (n=18) em relação ao LGC2 (n=9). As características demográficas, clínicas e socioeconômicas dos participantes foram analisadas no conjunto total da amostra e de forma estratificada entre os subtipos, conforme apresentado na Tabela 1.

5.1 Características sociodemográficas

A idade média da amostra foi de 24 ± 12 anos. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os subtipos quanto à idade ($p=0,471$), embora se observe maior idade no subtipo LGC1.

Houve predomínio do sexo feminino (63%), sem diferença estatisticamente significativa entre os subtipos ($p>0,999$) sugerindo ausência de associação entre sexo e subtipo de LGC. A consanguinidade foi frequente na amostra (63%), mantendo distribuição semelhante entre os subtipos ($p=0,683$).

Tabela 1 - Características sociodemográficas de pacientes com LGC1 e LGC2. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.

Variáveis	Todos (n=27) ¹	LGC1 (n=18) ¹	LGC2 (n=9) ¹	p ²
Idade (anos)	24 $\pm$ 12 (22)	26 $\pm$ 14 (27)	21 $\pm$ 7 (18)	0,471
Sexo feminino, n (%)	17 (63%)	11 (61%)	6 (67%)	>0,999
Consanguinidade, n (%)	17 (63%)	12 (67%)	5 (56%)	0,683
Naturalidade, n (%)				0,126
Capital	8 (29%)	4 (22%)	4 (44%)	
Interior do Ceará	17 (63%)	14 (78%)	3 (34%)	
Outro estado (RN ³)	2 (8%)	0 (0%)	2 (22%)	
Escolaridade, n (%)⁴				0,005
Ensino fundamental	6 (22%)	5 (28%)	1 (11%)	
Ensino médio	13 (48%)	10 (55%)	3 (34%)	
Ensino superior	2 (8%)	1 (6%)	1 (11%)	
Não informado em prontuário	6 (22%)	2 (11%)	4 (44%)	
Renda familiar, n (%)				0,005
Até 1 salário-mínimo	9 (34%)	8 (44%)	1 (11%)	
De 1 a 2 salários-mínimos	3 (11%)	2 (11%)	1 (11%)	
> 2 salários-mínimos	8 (29%)	7 (39%)	1 (11%)	
Não informado em prontuário	7 (26%)	1 (6%)	6 (67%)	
Distância ao centro de referência, n (%)				0,144
≤ 50 km	11 (41%)	7 (39%)	4 (44%)	
51–200 km	6 (22%)	4 (22%)	2 (22%)	
> 200 km	10 (37%)	7 (39%)	3 (34%)	

Nota: RN: Rio Grande do Norte. ¹ Dados apresentados em média $\pm$ desvio padrão e mediana para variáveis contínuas e em número absoluto (n) e percentual (%) para variáveis categóricas. ² Valores de p obtidos pelo teste de Mann–Whitney para variáveis contínuas e pelo teste do qui-quadrado de independência ou teste exato de Fisher. As proporções foram calculadas com base no total de cada subtipo. Valores apresentados em média $\pm$ DP (mediana)

Fonte: Elaborada pela autora.

Em relação à origem geográfica, a maioria dos pacientes era proveniente do interior do estado do Ceará (63%), com menor proporção oriunda da capital (29%) e de outros estados (8%), sem diferença significativa entre os subtipos ($p=0,126$).

Quanto às variáveis socioeconômicas, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os subtipos em relação à escolaridade e à renda familiar ($p=0,005$ para ambas). Destaca-se maior proporção de dados não informados no subtipo LGC2.

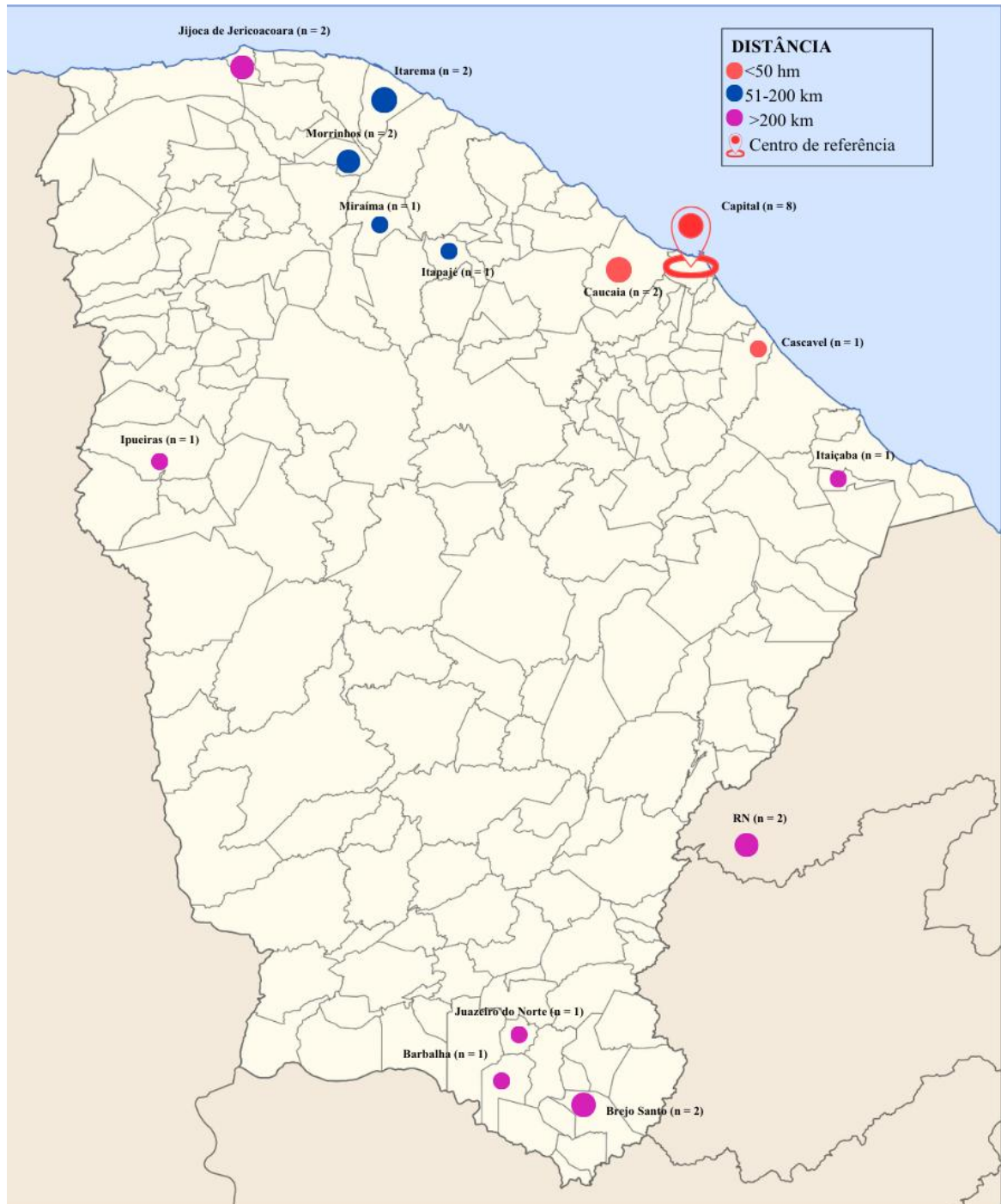
Entre os dados disponíveis, predominou o ensino médio e renda familiar de até dois salários-mínimos.

5.1.1 Distribuição geográfica e deslocamento

A análise da distância em relação ao centro de referência demonstrou que parcela expressiva dos pacientes residia a mais de 200 km do serviço especializado (37%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os subtipos ($p= 0,144$). Entretanto, observou-se ampla dispersão territorial dos pacientes, com proporção expressiva residindo a mais de 200 km do centro de referência, tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento.

As Figuras 1 e 2 ilustram a distribuição geoespacial dos pacientes, destacando a distância dos municípios de origem em relação ao centro de referência e a distribuição dos casos segundo o subtipo de LGC.

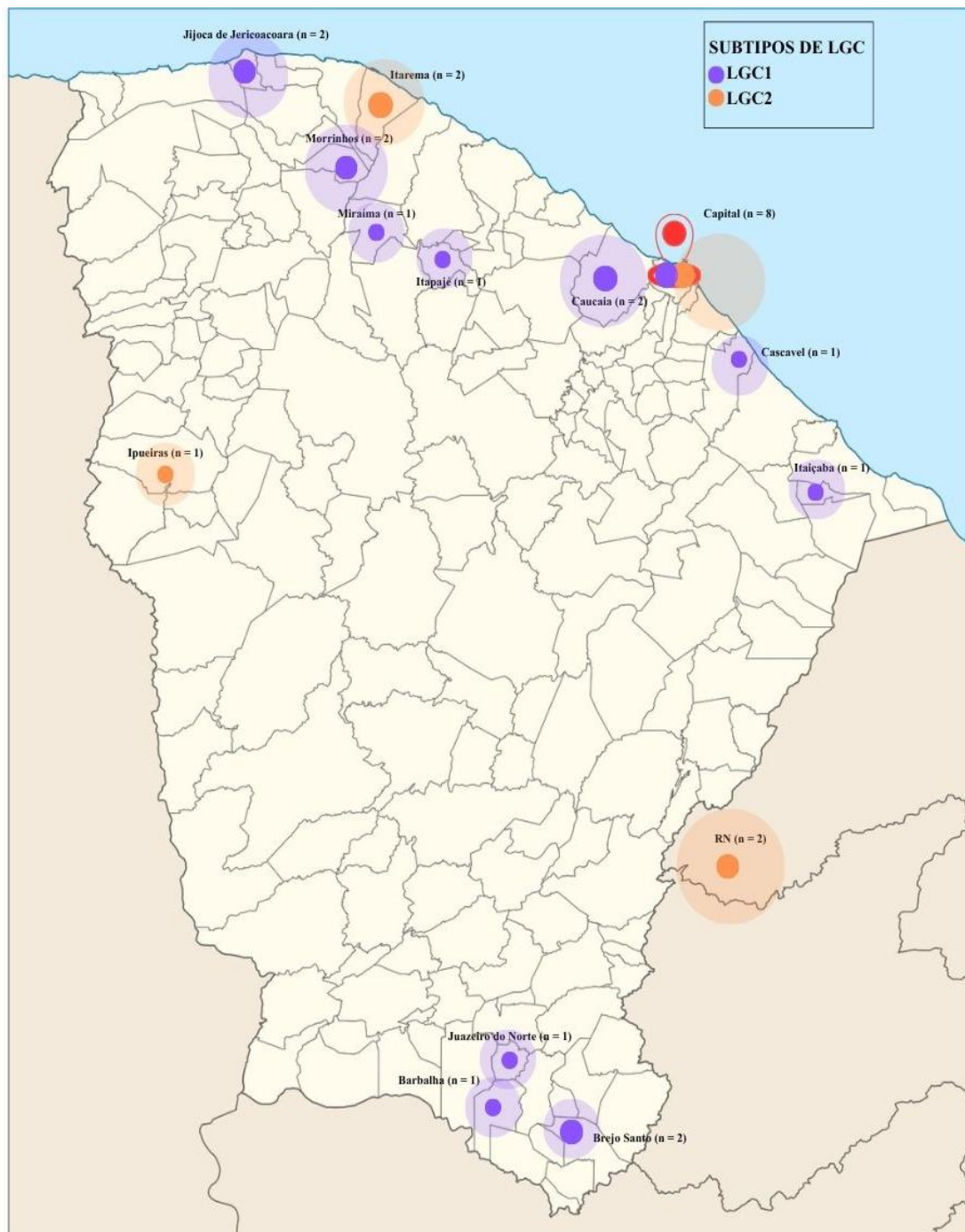
Figura 1 - Distribuição geoespacial dos pacientes segundo a distância em relação ao centro de referência. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.



Nota: Os municípios de procedência dos pacientes são representados por marcadores coloridos conforme a distância aproximada ao centro de referência: azul claro (≤ 50 km), azul escuro (51–200 km) e verde escuro (> 200 km). O centro de referência (BRAZLIPO/HUWC) está destacado por marcador vermelho em formato de estrela.

Fonte: Elaborada pela autora com apoio de ferramentas de inteligência artificial generativa NotebookLM (Google LLC) e ChatGPT (OpenAI, modelo GPT-5.5), 2026.

Figura 2 - Distribuição geoespacial dos pacientes conforme subtipo de LGC. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.



Nota: A figura apresenta a distribuição geográfica dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (LGC), segundo município de residência e subtipo (LGC1 e LGC2). Os pontos centrais indicam a localização dos pacientes, diferenciados por cor conforme o subtipo da doença. Os círculos ao redor (halos) representam a concentração de casos em cada localidade, sendo o tamanho proporcional ao número de pacientes residentes naquele município.

Fonte: Elaborada pela autora com apoio de ferramentas de inteligência artificial generativa NotebookLM (Google LLC) e ChatGPT (OpenAI, modelo GPT-5.5), 2026.

De modo geral, os pacientes com os dois subtipos de LGC apresentaram distribuição semelhantes quanto à idade, sexo, consanguinidade, naturalidade e distância em relação ao centro de referência, diferindo apenas quanto à escolaridade e à renda familiar.

Observou-se associação estatisticamente significativa entre a distância até o centro de referência e o meio de transporte utilizado pelos pacientes ($p = 0,001$), com maior dependência do transporte institucional entre aqueles residentes em regiões mais distantes (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos meios de transporte segundo a distância até o centro de referência em pacientes com LGC. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.

Transporte	0 km	≤50 km	51–200 km	>200 km	Sem registro	Total	p ¹
Carro da prefeitura	0	1	5	10	0	16	
Meios próprios	4	0	2	0	0	6	
Ônibus	2	1	0	0	0	3	
Sem informação	0	0	0	0	2	2	
Total	6	2	7	10	2	27	0,001²

Nota: Dados apresentados em número absoluto (n).

¹ Comparação entre os grupos realizada pelo teste exato de Fisher.

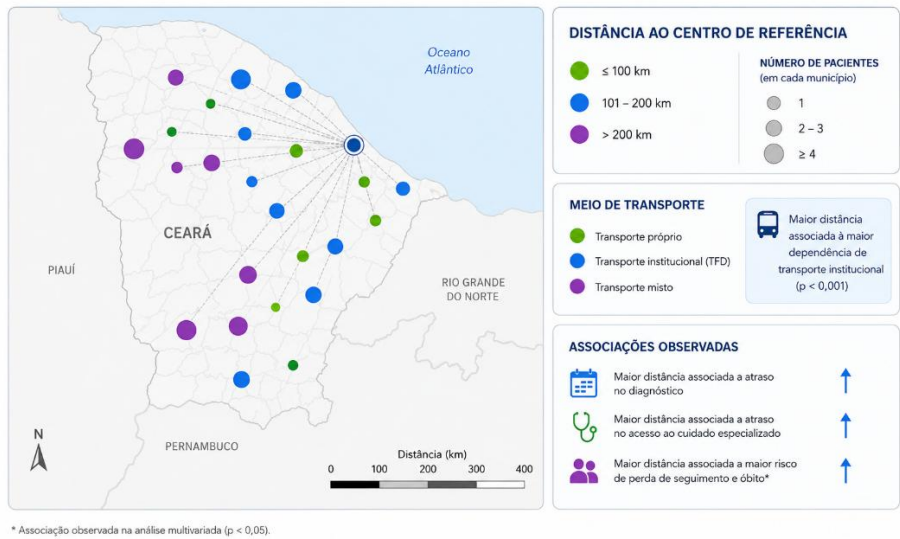
² $p < 0,05$ indica associação estatisticamente significativa entre distância e meio de transporte.

Fonte: Elaborada pela autora.

Com base na distância geográfica, o tempo de deslocamento foi estimado entre menos de uma hora e aproximadamente 4 a 8 horas para pacientes provenientes de regiões mais distantes (>200 km), podendo ser ainda maior conforme as condições de transporte e logística local.

Observou-se ampla dispersão territorial, com predomínio de indivíduos residentes fora da capital e a distâncias superiores a 200 km do centro de referência, evidenciando barreiras geográficas relevantes no acesso ao cuidado especializado. Nesse contexto, a Figura 3 sintetiza a jornada do paciente com LGC, integrando dimensões temporais, geográficas e assistenciais por meio de representação esquemática elaborada com auxílio de ferramentas de inteligência artificial generativa, incluindo o NotebookLM (Google LLC) e o ChatGPT (OpenAI, modelo GPT-5.5).

Figura 3 - Distância geográfica, meio de transporte e associações com a jornada assistencial de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (LGC). Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.



Nota: A figura integra dimensões geográficas e assistenciais da jornada do paciente, evidenciando a relação entre maior distância ao centro de referência e maior dependência de transporte institucional ($p= 0,001$). Observa-se que pacientes provenientes de regiões mais distantes apresentam maior vulnerabilidade no acesso ao cuidado especializado, com tendência a maior tempo até o diagnóstico e início do acompanhamento

Fonte: Elaborada pela autora com apoio de ferramentas de inteligência artificial generativa NotebookLM (Google LLC) e ChatGPT (OpenAI, modelo GPT-5.5), 2026.

A figura reforça a relação entre distância ao centro de referência e dificuldades de acesso, evidenciando o aumento da dependência de transporte institucional à medida que se ampliam as distâncias, bem como sua associação com atraso no diagnóstico e no início do acompanhamento especializado.

5.2 Características genéticas

As variantes genéticas identificadas concentraram-se principalmente nos genes AGPAT2 e BSCL2, conforme apresentado na Tabela 3. Entre os pacientes com LGC1, verificou-se maior frequência de variantes no gene AGPAT2, com destaque para c.299G>A (p.Ser100Asn) e c.493-1G>C (p.Leu165_Gln196del), ambas identificadas em maior número de indivíduos. Outras variantes, como c.589-2A>G (p.Gln196fs228) e c.366-588+534del (p.Gly106fs188), também foram frequentemente observadas, enquanto c.369_372delGCTC (p.Leu124Serfs26) e c.646A>C (p.Lys216) apresentaram menor ocorrência.

Tabela 3 - Variantes genéticas observadas nos pacientes com LGC acompanhados na unidade BRAZLIPO - CE. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.

Gene / Subtipo	Variante genética	N
AGPAT2 (LGC1)	c.299G>A (p.Ser100Asn)	6
LGC1	c.493-1G>C (p.Leu165_Gln196del)	6

LGC1	c.589-2A>G (p.Gln196fs*228)	5
LGC1	c.366-588+534del (p.Gly106fs*188)	5
LGC1	c.369_372delGCTC (p.Leu124Serfs*26)	3
LGC1	c.646A>C (p.Lys216*)	1
BSCL2 (LGC2)	c.325dupA (p.Thr109Asnfs*5)	6
LGC2	c.412C>T (p.Arg138*)	2
LGC2	c.301_302insAA (p.Met101Lysfs*11)	1

Legenda: AGPAT2: gene 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferase 2; BSCL2: gene da biogênese de gotículas lipídicas; LGC1: lipodistrofia generalizada congênita tipo 1; LGC2: lipodistrofia generalizada congênita tipo 2.

Nota: Os valores correspondem ao número de pacientes que apresentaram cada variante. Uma participante foi incluída com base em diagnóstico clínico, sem confirmação molecular.

Fonte: Elaborada pela autora.

No subtipo LGC2, as variantes concentraram-se no gene BSCL2, com predomínio da variante c.325dupA (p.Thr109Asnfs5), seguida por c.412C>T (p.Arg138) e c.301_302insAA (p.Met101Lysfs*11). Esse padrão de distribuição genética está em consonância com a classificação molecular dos subtipos de lipodistrofia generalizada congênita. Destaca-se que, em um dos casos, não foi possível a realização de análise molecular em virtude de óbito prévio à coleta de material genético. Ainda assim, o paciente foi incluído na análise com base em diagnóstico clínico compatível, conforme critérios previamente estabelecidos no método.

5.3 Jornada diagnóstica e assistencial

5.3.1 Percepção de padrão lipodistrófico e primeira manifestação clínica

A percepção do padrão lipodistrófico ocorreu predominantemente nos primeiros anos de vida, com média de $2,2 \pm 6,7$ anos, sem diferença estatisticamente significativa entre os subtipos ($p=0,119$). Observou-se ocorrência mais precoce no subtipo LGC2, frequentemente ainda no período neonatal, enquanto no subtipo LGC1 houve maior variabilidade na idade de percepção.

Tabela 4 - Idade de percepção de padrão lipodistrófico por paciente e familiares, associado a primeira manifestação clínica de pacientes com LGC1 e LGC2. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.

Variáveis	Todos (n=27) ¹	LGC1 (n=18) ¹	LGC2 (n=9) ¹	p ²
Idade de percepção do padrão lipodistrófico (anos)	2,2 ± 6,7	3,3 ± 8,0	0,0 ± 0,1	0,119
Primeira manifestação clínica, n (%)				0,122

Dificuldade em ganhar peso	11 (41%)	9 (50%)	2 (22%)
Diabetes mellitus	3 (11%)	3 (17%)	0 (0%)
DM + hipertrigliceridemia	11 (41%)	6 (33%)	5 (56%)
Hipertrigliceridemia isolada	1 (3,7%)	0 (0%)	1 (11%)
Atraso do DNPM	1 (3,7%)	0 (0%)	1 (11%)

Nota: DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor; DM: diabetes mellitus. ¹ Dados apresentados em média $\pm$ desvio padrão para variáveis contínuas e em número absoluto (n) e percentual (%) para variáveis categóricas. ² Valores de p obtidos pelo teste de Mann–Whitney para variáveis contínuas e pelo teste do qui-quadrado de independência ou teste exato de Fisher, sendo este utilizado quando as frequências esperadas foram inferiores a cinco. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Fonte: Elaborada pela autora.

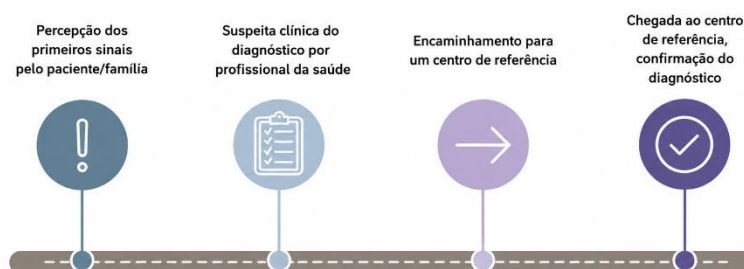
Em relação à primeira manifestação clínica, as apresentações mais frequentes na amostra total foram dificuldade em ganhar peso (41%) e a associação entre diabetes mellitus e hipertrigliceridemia (41%). Também foram observadas, em menor frequência, apresentações isoladas de diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Na análise entre os subtipos, verificou-se que a dificuldade em ganhar peso foi mais frequente no subtipo LGC1, enquanto no subtipo LGC2 predominou a associação entre diabetes mellitus e hipertrigliceridemia. Embora essas diferenças não tenham alcançado significância estatística ($p = 0,122$), observa-se padrão distinto de apresentação inicial entre os subgrupos.

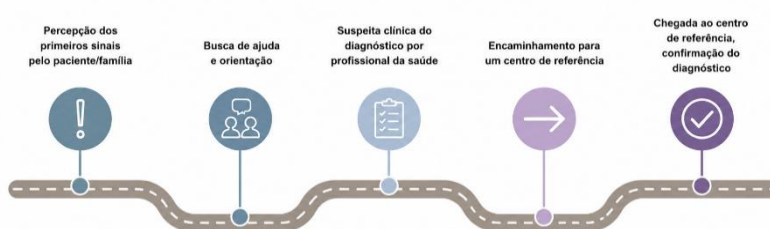
A Figura 4 evidencia a diferença estrutural entre trajetórias assistenciais, destacando a linearidade nas doenças prevalentes e a fragmentação nas doenças raras. Na Figura 4A, observa-se trajetória mais linear, com sequência organizada entre percepção dos sintomas, suspeita clínica e confirmação diagnóstica. Em contraste, a Figura 4B ilustra trajetória não linear, caracterizada por múltiplos atendimentos e encaminhamentos ao longo do tempo até o diagnóstico.

Figura 4 - Representação esquemática comparativa da jornada do paciente com doenças de alta prevalência e com doenças raras, destacando diferenças quanto à linearidade do cuidado, número de encaminhamentos e tempo até o diagnóstico. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.

A) Jornada do paciente com doenças de alta prevalência populacional



B) Jornada do paciente com doenças raras



Nota: Em doenças de alta prevalência, observa-se trajetória mais linear e menor número de encaminhamentos até o diagnóstico. Em contraste, nas doenças raras, a jornada é frequentemente fragmentada, com múltiplos encaminhamentos e maior tempo até a confirmação diagnóstica.

Fonte: Elaborada pela autora com apoio de ferramentas de inteligência artificial generativa NotebookLM (Google LLC) e ChatGPT (OpenAI, modelo GPT-5.5), 2026.

A análise da trajetória diagnóstica evidenciou intervalo entre a percepção inicial das alterações e o estabelecimento do diagnóstico definitivo. De modo geral, as primeiras manifestações ocorreram na infância, com reconhecimento das alterações corporais nos primeiros anos de vida.

O diagnóstico foi estabelecido, em média, aos 8 ± 13 anos, seguido por início do acompanhamento em centro de referência por volta dos 13 ± 13 anos.

Observou-se variabilidade nas idades relacionadas aos eventos da trajetória diagnóstica, com distribuição assimétrica dos dados. Nesse contexto, as medianas mostraram-se mais representativas da tendência central.

Embora tenha sido identificada tendência a diagnóstico mais precoce no subtipo LGC2 em comparação ao LGC1 ($p=0,053$), não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos.

A Tabela 5 apresenta os aspectos relacionados ao diagnóstico, acompanhamento e encaminhamento dos pacientes. A idade ao diagnóstico e a idade de início do acompanhamento no centro de referência mostraram valores médios semelhantes entre os subtipos, sem

diferenças estatisticamente significativas.

Em relação ao profissional responsável pelo encaminhamento ao centro de referência, observou-se predominância de endocrinologistas e pediatras. No subtipo LGC1, houve maior frequência de encaminhamentos realizados por endocrinologistas, enquanto no subtipo LGC2 a distribuição entre os profissionais foi mais heterogênea, incluindo gastroenterologista, estudante de medicina e casos sem registro.

Em relação ao seguimento assistencial, observou-se que os pacientes realizavam acompanhamento regular no centro de referência, com periodicidade média trimestral em condições de estabilidade clínica.

Nos casos que demandavam maior controle metabólico ou ajustes terapêuticos, o intervalo entre as consultas era reduzido para acompanhamento mensal ou quinzenal, conforme a avaliação da equipe assistencial. Observou-se que a maioria dos pacientes compareceu às consultas acompanhada por familiares.

O tempo médio de seguimento foi de $9,1 \pm 4,8$ anos, sem diferença entre os subgrupos ($p=0,517$). Quanto à forma de identificação dos casos, predominou a identificação como caso índice (78%), em comparação ao rastreamento em cascata (22%), com distribuição semelhante entre os subtipos ($p=0,628$).

Tabela 5 - Caracterização do diagnóstico, acompanhamento e encaminhamento para a BRAZLIPO em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (LGC1 e LGC2). Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.

Variáveis	N	Todos ¹ (n=27)	LGC1 ¹ (n=18)	LGC2 ¹ (n=9)	p ²
Idade ao diagnóstico de LGC (anos)	27	8 ± 13 (1)	10 ± 14 (2)	4 ± 9 (1)	0,053
Idade de início do acompanhamento na BRAZLIPO (anos)	27	13 ± 13 (8)	15 ± 14 (12)	10 ± 11 (8)	0,857
Profissional responsável pelo encaminhamento, n (%)	27				0,18
Endocrinologista		12 (44,4%)	11 (61,1%)	1 (11,1%)	
Pediatra		11 (40,7%)	7 (38,9%)	4 (44,4%)	
Gastroenterologista		1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	
Estudante de medicina		1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	
Sem registro em prontuário		2 (7,4%)	0 (0,0%)	2 (22,2%)	
Tempo de seguimento (anos)	27	9,1 ± 4,8 (7,0)	8,6 ± 4,7 (7,0)	10,0 ± 5,1 (11,0)	0,517
Forma de identificação do caso, n (%)	27				0,628
Cascata		6 (22%)	5 (28%)	1 (11%)	
Índice		21 (78%)	13 (72%)	8 (89%)	

Nota: ¹ Dados apresentados em média ± desvio padrão (mediana) ou número absoluto (n) e percentual (%).

² Valores de p obtidos pelo teste de Mann–Whitney para variáveis contínuas e teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Fonte: Elaborada pela autora.

A Figura 5 apresenta a linha do tempo da jornada diagnóstica, destacando três marcos

principais: a percepção inicial das alterações corporais, o diagnóstico clínico e o início do acompanhamento no centro de referência.

Figura 5 - Linha do tempo da jornada diagnóstica de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, evidenciando lacunas assistenciais entre a percepção inicial, o diagnóstico clínico e o acesso ao cuidado especializado. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.

**A Anatomia da Odisseia Diagnóstica:
O Vazio Assistencial**



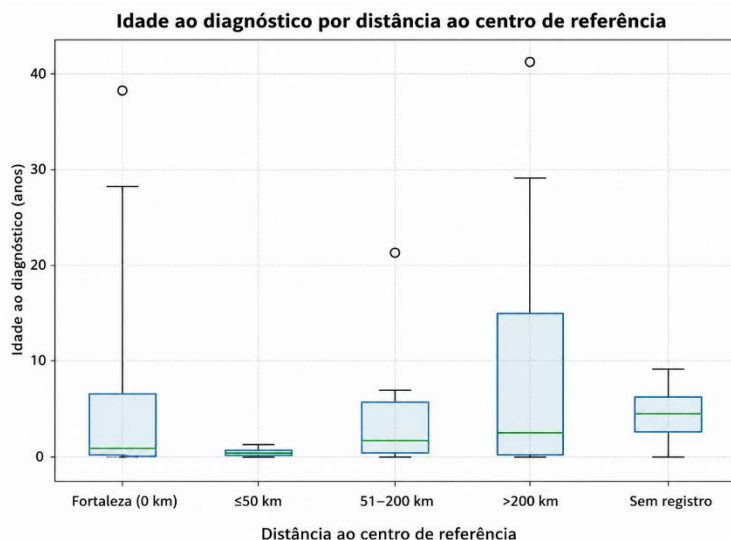
Nota: A linha do tempo representa os principais marcos da jornada diagnóstica dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, incluindo a idade média de percepção das alterações corporais (≈ 2 anos), o diagnóstico clínico (≈ 8 anos) e o início do acompanhamento em centro de referência (≈ 13 anos). Os intervalos médios entre essas etapas correspondem a aproximadamente seis anos entre a percepção inicial e o diagnóstico e cinco anos entre o diagnóstico e o acesso ao centro de referência.

Fonte: Elaborada pela autora com apoio de ferramentas de inteligência artificial generativa NotebookLM (Google LLC) e ChatGPT (OpenAI, modelo GPT-5.5), 2026.

Observa-se intervalo aproximado de 6 anos entre a percepção inicial e o diagnóstico, seguido por período adicional de cerca de 5 anos até o acesso ao acompanhamento especializado.

A análise da idade ao diagnóstico segundo a distância ao centro de referência (Figura 6) demonstrou tendência a maior mediana de idade ao diagnóstico entre pacientes residentes a mais de 200 km, embora com ampla variabilidade entre os grupos.

Figura 6 - Distribuição da idade ao diagnóstico de lipodistrofia generalizada congênita segundo a distância ao centro de referência. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.



Nota: A idade ao diagnóstico está expressa em anos. Os boxplots representam a mediana e o intervalo interquartil (IQR), com as caixas delimitadas pelo primeiro (Q1) e terceiro quartis (Q3). Os “bigodes” correspondem à variação dos dados até 1,5 vezes o IQR, e os pontos indicam valores extremos (outliers). A comparação entre os grupos foi realizada de forma descritiva.

Fonte: Elaborada pela autora.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa na idade ao diagnóstico entre os grupos analisados, embora se observe tendência a valores mais elevados entre pacientes residentes em maiores distâncias do centro de referência.

5.3.2 Características fenotípicas prévias ao diagnóstico

Na avaliação dos achados fenotípicos na primeira consulta, foi possível observar elevada frequência de alterações clínicas características da lipodistrofia generalizada congênita, destacando-se hipertrofia muscular aparente, acantose nigricans, flebomegalia e fácies acromegaloide.

Tabela 6 - Características fenotípicas iniciais prévias ao diagnóstico em pacientes com LGC1 e LGC2. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.

Variáveis	Todos ¹ (n=27)	LGC1 ¹ (n=18)	LGC2 ¹ (n=9)	p ²
Fácies acromegaloide, n (%)	24 (89%)	15 (83%)	9 (100%)	0,529
Gordura de Bichat, n (%)	18 (67%)	18 (100%)	0 (0%)	<0,001
Acantose nigricans, n (%)	27 (100%)	18 (100%)	9 (100%)	—

Nota: LGC: lipodistrofia generalizada congênita; LGC1: lipodistrofia generalizada congênita tipo 1; LGC2: lipodistrofia generalizada congênita tipo 2. ¹ Dados apresentados em número absoluto (n) e percentual (%). ² Valores de p obtidos pelo teste do qui-quadrado de independência ou teste exato de Fisher, sendo este utilizado quando as frequências esperadas foram inferiores a cinco. Valores de p < 0,05 foram considerados estatisticamente

significativos.

Fonte: Elaborada pela autora.

A fácies acromegaloide esteve presente na maioria dos pacientes (89%), sem diferença significativa entre os subtipos ($p=0,529$), enquanto a acantose nigricans foi observada em 100% dos casos.

Por outro lado, a presença de gordura de Bichat diferiu significativamente entre os subtipos ($p<0,001$), sendo identificada em todos os pacientes com LGC1 e ausente nos pacientes com LGC2. Esse resultado evidencia uma diferença fenotípica marcante, sugerindo padrões distintos de distribuição da adiposidade facial.

Essas diferenças fenotípicas indicam padrões distintos entre os subtipos e indicam que características relacionadas à distribuição da adiposidade, especialmente em face, podem contribuir para a distinção entre subtipos ainda na avaliação clínica inicial.

5.4 Manifestações clínicas e metabólicas

As alterações clínicas e metabólicas foram frequentes na amostra, com destaque para elevada prevalência de diabetes mellitus (81%) e hipertrigliceridemia (96%), indicando elevada frequência de alterações metabólicas associadas à doença.

Tabela 7 - Frequência de alterações clínicas e metabólicas em pacientes com LGC. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.

Variáveis	Todos (n=27) ¹	LGC1 (n=18) ¹	LGC2 (n=9) ¹	p ²
Diagnóstico de DM, n (%)	22 (81%)	14 (78%)	8 (89%)	0,636
Uso de insulina, n (%)	19 (70%)	11 (61%)	8 (89%)	0,201
Retinopatia, n (%)	10 (45%)	8 (57%)	2 (25%)	0,204
Nefropatia, n (%)	13 (59%)	7 (50%)	6 (75%)	0,380
Neuropatia, n (%)	13 (59%)	9 (64%)	4 (50%)	0,662
Hipertrigliceridemia, n (%)	26 (96%)	18 (100%)	8 (89%)	0,333
Pancreatite, n (%)	2 (7,4%)	1 (5,6%)	1 (11,1%)	>0,999
Esteatose hepática, n (%)	19 (70%)	11 (61%)	8 (89%)	0,201
MASLD, n (%)	20 (74%)	13 (72%)	7 (78%)	>0,999
Cirrose, n (%)	4 (15%)	0 (0%)	4 (44%)	0,007

Nota: DM: diabetes mellitus; MASLD: doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica. ¹ Dados apresentados em número absoluto (n) e percentual (%). ² Valores de p obtidos pelo teste do qui-quadrado de independência ou teste exato de Fisher, sendo este utilizado quando as frequências esperadas foram inferiores a cinco. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Fonte: Elaborada pela autora.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os subtipos quanto à frequência de diabetes mellitus ($p=0,636$) ou uso de insulina ($p=0,201$), embora se observe tendência a maior uso de insulina no subtipo LGC2. Foram analisadas idades relacionadas ao início de manifestações clínicas e metabólicas específicas da doença.

Tabela 8 - Idade de início das alterações clínicas e metabólicas em pacientes com LGC. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.

Variáveis	Todos (n=27) ¹	LGC1 (n=18) ¹	LGC2 (n=9) ¹	p ²
Idade de diagnóstico de DM (anos)	10 ± 9 (8)	10 ± 8 (11)	11 ± 10 (8)	>0,999
Dose de insulina (UI/kg/dia)	1,83 ± 2,28 (0,61)	1,37 ± 1,87 (0,16)	2,68 ± 2,82 (0,90)	0,133
Idade de início da retinopatia (anos)	29 ± 9 (29)	32 ± 8 (32)	19 ± 10 (19)	0,190
Idade de início da nefropatia (anos)	19 ± 9 (15)	24 ± 8 (25)	13 ± 6 (10)	0,014
Idade de início da neuropatia (anos)	21 ± 10 (16)	24 ± 10 (26)	14 ± 3 (15)	0,234
Idade de início da hipertrigliceridemia (anos)	9 ± 11 (4)	11 ± 12 (6)	5 ± 9 (1)	0,090

Nota: DM: diabetes mellitus. ¹ Dados apresentados em média ± desvio padrão e mediana para variáveis contínuas.

² Valores de p obtidos pelo teste de Mann–Whitney. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Fonte: Elaborada pela autora.

As complicações microvasculares foram frequentes. Verificou-se diferença estatisticamente significativa apenas para a idade de início da nefropatia ($p=0,014$), sendo mais precoce no subtipo LGC2.

O acometimento hepático também foi relevante, com alta prevalência de esteatose hepática (70%) e MASLD (74%). Destaca-se que a presença de cirrose diferiu significativamente entre os subtipos ($p=0,007$), sendo observada exclusivamente no subtipo LGC2 (44%), enquanto ausente no LGC1.

5.5 Correlações entre variáveis clínicas e idades relacionadas aos eventos da doença

A análise de correlação permitiu explorar a relação entre idade atual, idade de percepção das alterações corporais, idade de diagnóstico da lipodistrofia generalizada congênita e idade de diagnóstico do diabetes mellitus nos subtipos LGC1 e LGC2.

No subtipo LGC1, observaram-se correlações positivas estatisticamente significativas entre idade atual e idade de diagnóstico de LGC ($p=0,59$; $p=0,01$), entre idade atual e idade de diagnóstico de diabetes mellitus ($p=0,72$; $p<0,001$), bem como entre idade de diagnóstico de LGC e idade de diagnóstico de diabetes mellitus ($p=0,76$; $p<0,001$).

Esses achados indicam que, nesse subtipo, os eventos clínicos tendem a manter relação temporal entre si, sugerindo associação temporal entre os eventos clínicos analisados.

Tabela 9 - Correlações entre variáveis clínicas e idades relacionadas aos eventos de doença nos subtipos LGC1 e LGC2, Fortaleza, Ceará, 2026.

Subtipo	Parâmetro 1	Parâmetro 2	ρ	p	N
LGC1	Idade (anos)	Idade de percepção da alteração de gordura	0,17	0,50	18
LGC1	Idade (anos)	Idade de diagnóstico de LGC	0,59	0,01	18
LGC1	Idade (anos)	Idade de diagnóstico de DM	0,72	<0,001	14
LGC1	Idade de percepção da alteração de gordura	Idade de diagnóstico de LGC	0,31	0,21	18
LGC1	Idade de percepção da alteração de gordura	Idade de diagnóstico de DM	0,28	0,33	14
LGC1	Idade de diagnóstico de LGC	Idade de diagnóstico de DM	0,76	<0,001	14
LGC2	Idade (anos)	Idade de percepção da alteração de gordura	-0,41	0,27	9
LGC2	Idade (anos)	Idade de diagnóstico de LGC	0,49	0,19	9
LGC2	Idade (anos)	Idade de diagnóstico de DM	0,49	0,26	7
LGC2	Idade de percepção da alteração de gordura	Idade de diagnóstico de LGC	0,41	0,27	9
LGC	Idade de percepção da alteração de gordura	Idade de diagnóstico de DM	0,10	0,82	7
LGC2	Idade de diagnóstico de LGC	Idade de diagnóstico de DM	0,61	0,15	7

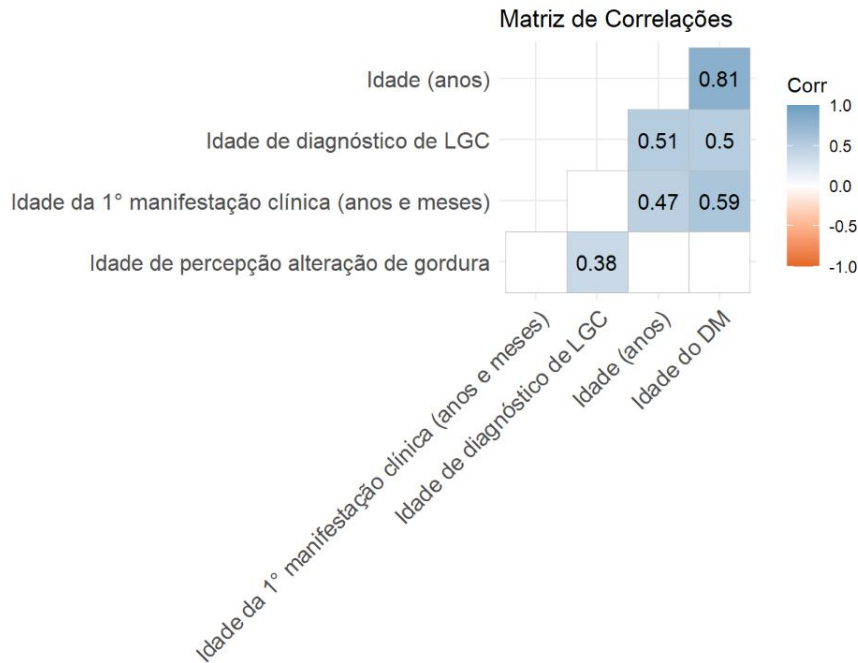
Nota: ρ : coeficiente de correlação de Spearman; p: valor de p associado ao teste de correlação; N: número de observações incluídas em cada análise. Valores positivos de ρ indicam correlação direta, enquanto valores negativos indicam correlação inversa entre as variáveis. Considerou-se nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$). O número de observações pode variar entre as análises devido à disponibilidade de dados para cada variável.

Fonte: Elaborada pela autora.

Por outro lado, no subtipo LGC2, não foram identificadas correlações estatisticamente significativas entre as variáveis analisadas. As correlações observadas foram mais consistentes no subtipo LGC1, enquanto no LGC2 não foi identificado padrão definido. Os achados devem ser interpretados com cautela devido ao tamanho amostral reduzido.

A Figura 7 apresenta, de forma esquemática, a matriz de correlação entre as variáveis analisadas nos subtipos LGC1 e LGC2.

Figura 7 - Matriz de correlação entre variáveis clínicas e idades relacionadas aos eventos da doença em pacientes com LGC1 e LGC2. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.

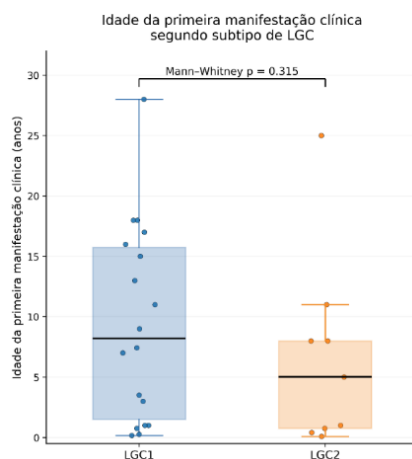


Nota: Coeficientes de correlação de Spearman (ρ), variando de -1 a $+1$. Valores positivos indicam associação direta entre as variáveis. A intensidade da coloração representa a magnitude da correlação.

De modo geral, os achados da análise correlacional sugerem que, no subtipo LGC1, há maior encadeamento temporal entre idade, diagnóstico da doença e aparecimento de diabetes mellitus, enquanto no subtipo LGC2 esse comportamento se mostra menos uniforme. Considerando o pequeno tamanho amostral e a variação do número de pacientes incluídos em cada correlação, esses resultados devem ser interpretados com cautela, sendo mais apropriado entendê-los como indicativos de tendência clínica do que como evidência conclusiva.

As Figuras 8 e 9 apresentam, respectivamente, a distribuição das idades da primeira manifestação clínica e da percepção da alteração da composição corporal. Em ambas, observa-se tendência à ocorrência mais precoce desses eventos no subtipo LGC2.

Figura 8 - Idade da primeira manifestação clínica em pacientes com LGC1 e LGC2, Fortaleza, Ceará, 2026.



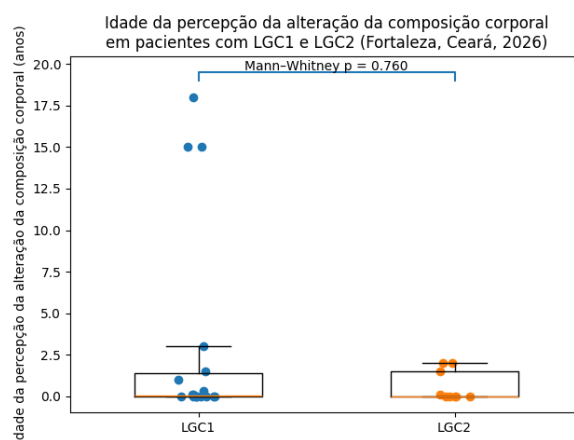
Nota: Boxplots representam a mediana e o intervalo interquartil da idade da primeira manifestação clínica. Cada ponto representa um paciente individual. Comparação entre os subtipos realizada pelo teste de Mann–Whitney ($p = 0,315$).

Fonte: Elaborada pela autora.

Conforme ilustrado na Figura 8, observa-se ampla variação na idade da primeira manifestação clínica entre os subtipos, com manifestações ocorrendo desde o nascimento até fases mais tardias da vida.

No subtipo LGC1, foi possível observar maior heterogeneidade na distribuição, com percepção ocorrendo desde o nascimento até fases mais tardias da vida, embora com maior concentração nos primeiros meses. Já no subtipo LGC2, a percepção ocorreu predominantemente nos primeiros anos de vida, com menor variabilidade entre os pacientes (Figura 9).

Figura 9 - Idade da percepção da alteração da composição corporal em pacientes com LGC1 e LGC2, Fortaleza, Ceará, 2026.



Nota: Boxplots representam a mediana e o intervalo interquartil da idade de percepção da alteração da composição corporal. Cada ponto representa um paciente individual. Comparação entre os subtipos realizada pelo teste de Mann–Whitney ($p = 0,760$).

Fonte: Elaborada pela autora.

Apesar das diferenças observadas no padrão de distribuição, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os subtipos.

5.6 Mortalidade e análise de sobrevida em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita

Durante o período de acompanhamento no serviço especializado, cinco pacientes evoluíram para óbito. Foi identificado predominância de indivíduos do sexo feminino e pertencentes ao subtipo LGC2. As causas imediatas de óbito incluíram sepse, hemorragia digestiva alta por varizes esofágicas e infecção por citomegalovírus pós-transplante hepático, em um contexto de elevada carga de complicações metabólicas e comprometimento multissistêmico.

Quadro 1 - Características clínicas e causas de óbito dos pacientes com LGC, Fortaleza - CE, 2026.

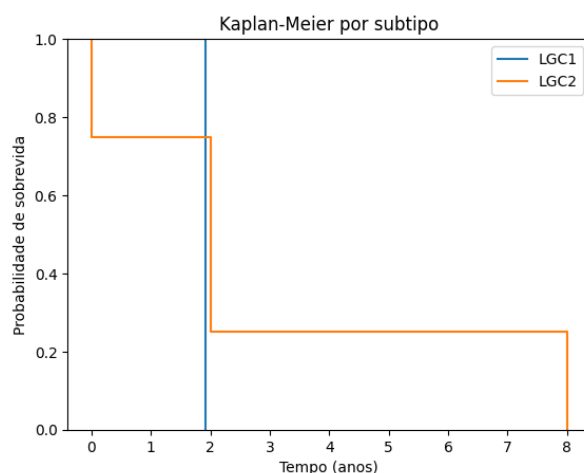
Subtipo	Sexo	Idade diagnóstico (anos)	Comorbidades	Idade óbito (anos)	Causa imediata do óbito	Tempo sobrevida após diagnóstico (anos)
LGC1	♂	0.08	DM, Hipertrigliceridemia, MASLD	2	Sepse secundária a volvo intestinal	1.92
LGC2	♀	16	DM, PNP, NA, Cardiomiopatia, Hipertrigliceridemia, Cirrose	18	Sepse secundária a abscesso cerebral	2
LGC2	♀	9	DM, Retinopatia, PNP, Nefropatia, Cardiomiopatia, Hipertrigliceridemia, MASH	15	Sepse relacionada a infecção urinária de repetição	0
LGC2	♀	8	DM, PNP, Nefropatia, Cardiomiopatia, Hipertrigliceridemia, Pancreatite, Cirrose	16	Hemorragia digestiva alta por varizes esofágicas	8
LGC2	♀	24	DM, Retinopatia, Nefropatia, Hipertrigliceridemia, Cirrose	26	Infecção por citomegalovírus pós transplante hepático	2

Legenda: ♀ feminino. ♂ masculino. LGC1: lipodistrofia generalizada congênita do tipo 1, LGC2: lipodistrofia generalizada congênita do tipo 2, DM: Diabetes mellitus, MASLD: Doença hepática esteatótica metabólica, PNP: polineuropatia periférica, MASH: Esteatohepatite associada à doença metabólica, NA: neuropatia autonômica.

Fonte: Elaborada pela autora.

A análise descritiva dos tempos de sobrevida demonstrou heterogeneidade na evolução clínica, com variação no intervalo entre o diagnóstico e o óbito. Observou-se ocorrência de eventos precoces em parte dos pacientes, enquanto outros apresentaram maior tempo de sobrevida.

Figura 10 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier estratificada por subtipo de LGC. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.



Nota: Curvas de Kaplan-Meier representando a probabilidade de sobrevida após o diagnóstico para os subtipos LGC1 e LGC2. A análise possui caráter descritivo, considerando o reduzido número de eventos e a ausência de observações censuradas, o que limita comparações estatísticas entre os grupos.

Fonte: Elaborada pela autora.

A análise de sobrevida por meio do método de Kaplan-Meier revelou redução progressiva da probabilidade de sobrevida ao longo do tempo, com concentração de eventos nos primeiros anos após o diagnóstico. A estratificação por subtipo sugeriu variação no tempo até o óbito entre os pacientes. No subtipo LGC1, representado por um único paciente, o óbito ocorreu aproximadamente dois anos após o diagnóstico. No subtipo LGC2, foi verificado maior heterogeneidade nos tempos de sobrevida, com eventos precoces e tardios, incluindo um caso de maior sobrevida.

Entretanto, devido ao reduzido tamanho amostral e à ausência de dados censurados, não é possível realizar comparações estatísticas robustas entre os subtipos, devendo os achados ser interpretados com cautela devido ao pequeno tamanho amostral.

6 DISCUSSÃO

Este estudo analisou a jornada diagnóstica de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita em um centro de referência, evidenciando um percurso marcado pela presença precoce de alterações clínicas, porém com atraso na confirmação diagnóstica e no acesso ao cuidado especializado. Além disso, foram observadas diferenças fenotípicas entre os subtipos e elevada carga de complicações metabólicas desde idades precoces.

Os achados são consistentes com o padrão descrito para outras doenças raras, nas quais a *odisseia diagnóstica* se caracteriza por múltiplos contatos com os serviços de saúde, baixa suspeição clínica e demora no acesso a centros de referência (ADACHI et al., 2023; EUROPEAN ORGANISATION FOR RARE DISEASES, 2024).

Essa realidade é reforçada pelos resultados do levantamento internacional Rare Barometer, que demonstrou que a jornada diagnóstica das pessoas com doenças raras permanece um processo prolongado e fragmentado. O estudo identificou tempo médio de 4,7 anos até o diagnóstico, enquanto 73% dos participantes relataram ter recebido pelo menos um diagnóstico incorreto, 22% consultaram oito ou mais profissionais de saúde e aproximadamente 40% nunca foram encaminhados para um centro de expertise (FAYE et al., 2024).

De forma semelhante, na presente casuística, embora os primeiros sinais da lipodistrofia generalizada congênita tenham sido percebidos precocemente, a confirmação diagnóstica ocorreu apenas anos mais tarde, evidenciando oportunidades perdidas para o reconhecimento precoce da doença, prevenção de complicações metabólicas e encaminhamento oportuno para serviços especializados.

No entanto, ao comparar essa trajetória com a de doenças crônicas de alta prevalência, como o Diabetes Mellitus tipo 2 e a Hipertensão Arterial Sistêmica, observa-se que estas se beneficiam de fluxos assistenciais mais estruturados, com protocolos bem estabelecidos e maior incorporação de estratégias de rastreamento e manejo na Atenção Primária à Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016; BRASIL, 2022).

Condições contempladas por estratégias estruturadas de rastreamento populacional, como a fenilcetonúria, demonstram que a organização sistemática do cuidado é capaz de reduzir significativamente o tempo até o diagnóstico e o início do acompanhamento, com impacto direto na prevenção de complicações (THOMPSON et al., 2019). A ausência de fluxos estruturados e de estratégias de identificação precoce contribui para trajetórias assistenciais prolongadas na LGC, evidenciando a necessidade de organização de linhas de cuidado específicas.

Nesse contexto, a representação esquemática da jornada do paciente apresentada na Figura 3 dialoga com modelos internacionais de *patient journey*, ao ilustrar o percurso entre os primeiros sinais da doença, a busca por assistência e a confirmação diagnóstica. Nas doenças raras, esse percurso é frequentemente prolongado e fragmentado, diferentemente das doenças mais prevalentes, que costumam seguir fluxos assistenciais mais estruturados. Enquanto o *patient journey* permite compreender a experiência do paciente e identificar barreiras ao diagnóstico e ao acesso ao cuidado, os *care pathways* visam organizar e padronizar a assistência, reduzindo a variabilidade do cuidado (ERN-RND, 2023; KINSMAN et al., 2010; MENDES, 2011).

No contexto do Sistema Único de Saúde, esses modelos reforçam a importância da organização das Redes de Atenção à Saúde, com fortalecimento da Atenção Primária à Saúde e da articulação com centros de referência para doenças raras (BRASIL, 2014; TOFANI et al., 2021). Do ponto de vista clínico, os dados são consistentes com o fenótipo clássico da lipodistrofia generalizada congênita (LGC), com elevada frequência de fácies acromegaloide e presença universal de acantose nigricans, manifestações que refletem o desenvolvimento precoce de resistência insulínica grave (BROWN et al., 2021; CHIQUETTE et al., 2017).

Outro achado relevante foi a diferença na presença de gordura de Bichat entre os subtipos, observada em todos os pacientes com LGC1 e ausente nos indivíduos com LGC2. Esse resultado sugere relativa preservação de compartimentos adiposos mecanicamente protegidos no subtipo LGC1, em consonância com a fisiopatologia associada ao gene AGPAT2, enquanto no LGC2, relacionado ao gene BSCL2, observa-se perda mais extensa e precoce do tecido adiposo (PATNI; GARG, 2015; BROWN et al., 2021).

Para além das manifestações fenotípicas, a análise das complicações metabólicas é essencial para compreender a gravidade da LGC. A ausência de tecido adiposo funcional compromete o armazenamento adequado de triglicerídeos, promovendo aumento de ácidos graxos livres circulantes e deposição ectópica de lipídios em órgãos como fígado e músculo esquelético, mecanismo central na fisiopatologia da doença. Esse processo está diretamente relacionado ao desenvolvimento de resistência insulínica grave, principal determinante das alterações metabólicas observadas (PATNI; GARG, 2015).

A elevada prevalência de diabetes mellitus observada nesta amostra (81%) reforça esse mecanismo, estando associada principalmente à resistência insulínica grave, podendo evoluir com disfunção progressiva das células beta pancreáticas. Além disso, a deficiência de adipocinas, especialmente leptina e adiponectina, contribui para a desregulação metabólica, favorecendo hiperglicemia persistente, hiperfagia e agravamento do acúmulo de gordura

ectópica (BROWN et al., 2021; AKINCI et al., 2019).

A hipertrigliceridemia, presente em 96% dos pacientes, representa uma das manifestações metabólicas mais frequentes da doença. A incapacidade de armazenamento lipídico no tecido adiposo resulta em aumento da produção hepática de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, associada à redução da depuração plasmática dessas partículas. Esse desequilíbrio metabólico está relacionado não apenas à piora da resistência insulínica, mas também ao risco de complicações graves, como pancreatite aguda (GARG, 2011; PATNI; GARG, 2015; CHIQUETTE et al., 2017).

Como consequência desse desequilíbrio metabólico, o desenvolvimento de doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica, é observada em elevada frequência nesta casuística. A progressão desse quadro pode culminar em fibrose e cirrose, sendo este último desfecho mais frequente no subtipo LGC2 (44%), o que pode refletir maior comprometimento metabólico sistêmico nesse subtipo (PATNI; GARG, 2015; BROWN et al., 2021).

Adicionalmente, a ocorrência de complicações microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia, evidencia o impacto do diabetes associado à resistência insulínica grave. A exposição prolongada à hiperglicemia, associada à resistência insulínica extrema, favorece o desenvolvimento precoce dessas complicações, contribuindo para morbidade significativa em idades relativamente jovens (CHIQUETTE et al., 2017).

Nessa conjuntura, as complicações metabólicas na LGC não apenas refletem a fisiopatologia da doença, mas também constituem importantes determinantes do prognóstico clínico. Os achados deste estudo sugerem que o atraso diagnóstico pode estar associado à progressão silenciosa dessas alterações, permitindo o estabelecimento de complicações antes do início do manejo especializado. Dessa forma, o reconhecimento precoce da doença e o encaminhamento oportuno para centros de referência podem contribuir para reduzir a progressão dessas complicações e melhorar os desfechos clínicos.

Nesse sentido, a avaliação da gravidade na lipodistrofia generalizada congênita tem sido tradicionalmente baseada em marcadores clínicos e metabólicos considerados individualmente, como a presença de diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, resistência insulínica e comprometimento hepático. Diretrizes internacionais destacam esses elementos como centrais na caracterização da doença e na definição de estratégias terapêuticas, evidenciando a elevada carga metabólica associada à ausência de tecido adiposo funcional (BROWN et al., 2016).

Estudos clínicos demonstram que a gravidade do fenótipo na LGC está relacionada à precocidade das manifestações clínicas e à progressão das complicações metabólicas ao longo do tempo, especialmente nos subtipos genéticos mais severos (AKINCI et al., 2016; AKINCI

et al., 2019). Desse modo, alterações metabólicas como diabetes mellitus, dislipidemia e comprometimento hepático têm sido amplamente utilizadas como marcadores de gravidade e progressão clínica da doença (PATNI; GARG, 2015; GARG, 2000).

A mortalidade observada nesta série deve ser interpretada à luz da elevada carga de complicações sistêmicas associadas à LGC. A progressão das alterações metabólicas pode culminar em desfechos potencialmente fatais, incluindo pancreatite aguda, insuficiência hepática, cardiomiopatia e infecções graves (GARG, 2011).

Para além das fragilidades assistenciais e das barreiras de acesso discutidas, a análise dos dados também evidencia diferenças regionais na distribuição dos subtipos de LGC. No Brasil, o estado do Ceará apresentou predominância do subtipo LGC1, achado semelhante ao descrito em outras populações, como na Turquia (YILDIRIM SIMSIR et al., 2023). Em contraste, no estado do Rio Grande do Norte, foi descrita uma extensa série de pacientes na qual o LGC2 se mostrou mais frequente (AZEVEDO MEDEIROS et al., 2017).

As características demográficas observadas nesta amostra devem ser interpretadas considerando o contexto genético e assistencial da lipodistrofia generalizada congênita, particularmente em regiões onde a elevada frequência de consanguinidade e a ocorrência de efeito fundador influenciam a distribuição da doença. Esse contexto evidencia a necessidade de fortalecer estratégias voltadas ao reconhecimento precoce da LGC, à ampliação do acesso aos serviços especializados e à oferta de aconselhamento genético para pacientes e seus familiares (BROWN et al., 2016; MONTENEGRO JÚNIOR et al., 2019; CRAVEIRO SARMENTO et al., 2020).

Fatores genéticos e familiares também são fundamentais para compreender a distribuição da LGC. A consanguinidade foi observada em 63% da amostra, sendo identificada em 67% dos pacientes com LGC1 e em 56% daqueles com LGC2, sem diferença estatisticamente significativa entre os subtipos ($p = 0,683$). Esse achado é compatível com o perfil epidemiológico descrito para populações em que a elevada frequência de casamentos consanguíneos, associada ao efeito fundador, contribui para o aumento da ocorrência da LGC (AL YAARUBI et al., 2024; RAJAN et al., 2024; CRAVEIRO SARMENTO et al., 2019).

Nesse sentido, a consanguinidade favorece a expressão de variantes patogênicas em homozigose e pode contribuir para a concentração regional dessas variantes, particularmente em populações marcadas por isolamento geográfico e endogamia, fenômenos já descritos em diferentes coortes de pacientes com LGC (AGARWAL; GARG, 2006; PATNI; GARG, 2015; AZEVEDO MEDEIROS et al., 2017).

Associado a esses aspectos genéticos, o padrão de distribuição geográfica e o fluxo em

direção ao centro de referência evidenciam a centralização da assistência, característica comum no cuidado às doenças raras. Esse padrão pode representar barreiras ao acesso ao cuidado especializado, especialmente em regiões com menor disponibilidade de especialistas (EURORDIS, 2009; GUPTA; KAUR, 2021). Observou-se maior concentração de indivíduos com LGC1 provenientes do interior do estado, embora sem diferença estatisticamente significativa entre os subtipos ($p=0,126$).

No que se refere às características demográficas, particularmente à idade, os achados indicaram distribuição etária semelhante entre os subtipos avaliados, sugerindo menor influência dessa variável nas comparações realizadas. Estudos anteriores também demonstram que, em amostras predominantemente jovens, pequenas diferenças etárias entre os subtipos tendem a exercer impacto limitado sobre desfechos clínicos e sociodemográficos (DONADILLE et al., 2024).

Em doenças raras como as lipodistrofias genéticas, a distribuição etária observada nas coortes pode refletir não apenas características demográficas, mas também o intervalo necessário para reconhecimento clínico e confirmação diagnóstica. Esse padrão reforça que, apesar da presença precoce das manifestações clínicas, o diagnóstico frequentemente ocorre de forma tardia, especialmente em contextos de baixa familiaridade com a doença.

Ainda no âmbito das características demográficas, estudos sobre lipodistrofias têm descrito maior frequência de mulheres nas coortes avaliadas, hipótese possivelmente relacionada ao maior reconhecimento clínico das alterações fenotípicas nesse grupo (AKINCI et al., 2019; GARG, 2000; YILDIRIM SIMSIR et al., 2023; DEMIR et al., 2024; COLLINS; WAGNER; WALMSLEY, 2000).

Para além dos aspectos demográficos, a análise socioeconômica evidenciou diferenças estatisticamente significativas entre os subtipos quanto à escolaridade e à renda familiar ($p=0,005$ para ambas as variáveis). Observou-se predomínio de estratos compatíveis com média ou baixa renda, fatores potencialmente relacionados ao acesso ao diagnóstico, à assistência especializada e à continuidade do cuidado. Menores níveis de escolaridade podem dificultar o reconhecimento precoce dos sinais clínicos e a navegação nas Redes de Atenção à Saúde (RAS) (OMS, 2011; SILVA, 2023; EURORDIS, 2021).

No entanto, destaca-se a elevada proporção de dados não informados, especialmente no subtipo LGC2, o que pode ter influenciado a análise das associações, devendo esses achados ser interpretados com cautela.

Evidências demonstram que pacientes com doenças raras frequentemente enfrentam atrasos diagnósticos relacionados a vulnerabilidades socioeconômicas, dificuldades de

deslocamento e concentração dos centros especializados em grandes centros urbanos (FERNANDES et al., 2021; JONES; STURM; LOHSE et al., 2018). A baixa renda pode limitar o acesso contínuo aos serviços de saúde devido aos custos indiretos relacionados ao deslocamento, alimentação, hospedagem e afastamento laboral.

A caracterização do perfil socioeconômico e territorial dos pacientes contribui para compreender fatores que influenciam o acesso ao cuidado especializado. Observou-se maior proporção de pacientes residentes em municípios mais distantes do centro de referência, especialmente no subtipo LGC2, embora sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,144$). Esse padrão pode refletir desigualdades no acesso aos serviços especializados em doenças raras e reforça a importância da análise espacial para identificar áreas de concentração de casos, lacunas assistenciais e barreiras ao acesso (FERNANDES et al., 2021; HAFFNER et al., 2020; JONES; STURM; LOHSE et al., 2018).

Embora pacientes residentes em regiões mais distantes tenham apresentado maior mediana de idade ao diagnóstico, a elevada variabilidade dos dados sugere que o atraso diagnóstico na LGC não é determinado exclusivamente pela distância geográfica. Em contrapartida, observou-se associação entre a distância até o centro de referência e o tipo de transporte utilizado ($p=0,001$), sendo os pacientes do interior predominantemente dependentes do transporte disponibilizado pelas prefeituras.

Esses achados evidenciam que o acesso ao cuidado especializado é condicionado não apenas pela distância física, mas também pela organização logística da rede de saúde. Entre os pacientes residentes a mais de 200 km do centro de referência, o tempo estimado de deslocamento pode ultrapassar 4 a 8 horas por trajeto, especialmente quando realizado por transporte institucional. Essa condição impõe sobrecarga de tempo, desgaste físico e custos indiretos para pacientes e familiares, podendo comprometer a continuidade do seguimento especializado (EURORDIS, 2009; HAFFNER et al., 2020; JONES; STURM; LOHSE et al., 2018).

Além disso, a ocorrência de diagnósticos tardios mesmo entre residentes da capital reforça que fatores como baixa suspeição clínica, fragmentação do cuidado e ausência de fluxos assistenciais estruturados também desempenham papel importante na odisseia diagnóstica. Considerando a necessidade de acompanhamento periódico em centro especializado, essas barreiras territoriais tornam-se ainda mais relevantes para pacientes provenientes de municípios distantes.

Nesse contexto, estratégias como o Tratamento Fora do Domicílio (TFD), articuladas à telessaúde e ao acompanhamento compartilhado entre os diferentes níveis de atenção, podem

ampliar o acesso ao cuidado especializado, favorecer a continuidade do seguimento e fortalecer a integração das Redes de Atenção à Saúde (BRASIL, 2014; HAFFNER et al., 2020; JONES; STURM; LOHSE et al., 2018). Destaca-se ainda que a maioria dos pacientes compareceu às consultas acompanhada por familiares, evidenciando o papel fundamental da rede de apoio na condução da doença.

Em doenças raras, a complexidade clínica, a dependência para deslocamento e a necessidade de cuidados contínuos frequentemente transferem parte significativa da responsabilidade assistencial aos cuidadores, resultando em sobrecarga emocional, social, financeira e logística, especialmente em contextos de acesso limitado aos serviços especializados (EURORDIS, 2009; NGUENGANG WAKAP et al., 2020).

Do ponto de vista analítico, as correlações entre idade, momento do diagnóstico e presença de DM podem refletir aspectos relevantes da jornada diagnóstica em pacientes com LGC. A associação observada entre idade e diagnóstico de diabetes mellitus pode estar relacionada à progressão das alterações metabólicas ao longo do tempo, sugerindo possível impacto clínico da demora diagnóstica. Adicionalmente, a ausência de correlações significativas no subtipo LGC2 pode indicar maior heterogeneidade clínica nesse grupo, em contraste com um comportamento mais homogêneo observado no LGC1.

Esses achados dialogam com a literatura recente sobre doenças raras, que descreve atrasos diagnósticos prolongados associados à baixa familiaridade clínica, heterogeneidade fenotípica e acesso limitado a serviços especializados e testes genéticos (FAEYE et al., 2024).

Na LGC, o atraso diagnóstico frequentemente ocorre após o surgimento de complicações metabólicas, reforçando a importância do reconhecimento precoce das manifestações clínicas e do encaminhamento oportuno para acompanhamento especializado, com potencial impacto sobre o manejo metabólico e a evolução clínica dos pacientes.

Em séries clínicas, causas de óbito incluem sepse, complicações hepáticas, eventos cardiovasculares e pancreatite, evidenciando a elevada carga sistêmica associada à doença (PATNI; GARG, 2015). Nesse contexto, a ocorrência de eventos fatais em diferentes fases da vida reforça a progressão clínica da LGC e a necessidade de seguimento especializado contínuo.

A maior concentração de óbitos no subtipo LGC2 pode refletir o maior comprometimento multissistêmico descrito nesse subtipo, caracterizado por manifestações metabólicas mais graves e maior risco de desfechos adversos.

A análise da trajetória temporal de sobrevida dos pacientes que evoluíram para óbito evidenciou heterogeneidade na evolução clínica da LGC ao longo do tempo. A representação individual das trajetórias permitiu identificar diferenças no intervalo entre o início das

manifestações clínicas e o desfecho, refletindo variabilidade na progressão da doença entre os pacientes.

Esse padrão evidencia variabilidade na história natural da LGC, possivelmente influenciada pelo subtipo genético, pela carga metabólica e pelo acesso ao cuidado especializado. Esses achados são consistentes com a literatura, que descreve a doença como condição de elevada complexidade clínica, na qual diabetes mellitus, hipertrigliceridemia grave e comprometimento hepático contribuem para eventos adversos e mortalidade precoce (GARG, 2011; PATNI; GARG, 2015).

A análise das trajetórias de sobrevida reforça que o curso clínico da LGC pode assumir diferentes padrões evolutivos, influenciados pelo controle metabólico e pelo manejo clínico adotado (BROWN et al., 2016). Adicionalmente, a variação no momento de início do acompanhamento especializado sugere encaminhamento tardio em parte dos casos, refletindo desafios no reconhecimento da doença.

Tais achados dialogam com a literatura sobre doenças raras, esse padrão reforça os desafios previamente discutidos na suspeição clínica (ADACHI et al., 2023; BRASIL, 2014; NGUENGANG WAKAP et al., 2020). Nesse contexto, estratégias voltadas ao fortalecimento das redes de atenção e à ampliação do reconhecimento precoce da doença podem contribuir para melhorar os desfechos clínicos.

Esse padrão assistencial não é exclusivo da lipodistrofia generalizada congênita, sendo amplamente descrito em outras doenças raras. Condições como Doença de Fabry, Síndrome de Ehlers-Danlos, Atrofia Muscular Espinhal e Mucopolissacaridoses apresentam percursos marcados por atraso diagnóstico, múltiplos atendimentos e fragmentação do cuidado, frequentemente associados à heterogeneidade clínica e à baixa familiaridade dos profissionais de saúde com essas condições (CLARKE, 2002; REISIN; PERRIN; GARCÍA-PAVÍA, 2017; MALFAIT, F. et al., 2017; MERCURI et al., 2018). Assim, os achados do presente estudo sugerem que a jornada observada na LGC se insere em um padrão mais amplo de organização do cuidado em doenças raras.

Estudos prévios indicam que pacientes com LGC2 apresentam fenótipo mais grave, incluindo maior comprometimento metabólico e, em alguns casos, alterações neurológicas, fatores que podem favorecer o reconhecimento mais precoce da doença (PATNI; GARG, 2015; MONTENEGRO et al., 2019). Ainda assim, o atraso diagnóstico permanece relevante, evidenciando limitações no reconhecimento clínico e no acesso ao cuidado especializado.

Esse padrão pode refletir diferenças fenotípicas entre os subtipos. A LGC2, associada a mutações no gene BSCL2, caracteriza-se por perda quase completa de tecido adiposo desde o

nascimento, favorecendo reconhecimento clínico mais precoce. Em contraste, a LGC1, relacionada ao gene AGPAT2, tende a apresentar manifestações mais graduais, o que pode dificultar a suspeição diagnóstica inicial (PATNI; GARG, 2015; BROWN et al., 2020).

A análise da jornada diagnóstica evidenciou tendência a reconhecimento mais precoce no subtipo LGC2 em comparação ao LGC1. A ausência de significância estatística pode estar relacionada ao reduzido tamanho amostral da coorte.

Além disso, observou-se que o início do acompanhamento em centro especializado ocorreu, em parte dos pacientes, após o diagnóstico inicial, sugerindo fragilidades no processo de encaminhamento. Esse achado está em consonância com a literatura sobre doenças raras, que descreve intervalos prolongados entre o início dos sintomas, o diagnóstico e o acesso ao cuidado especializado, frequentemente associados à progressão de complicações metabólicas antes do seguimento adequado (NGUENGANG WAKAP et al., 2020; FERREIRA, 2019).

Quanto aos encaminhamentos, observou-se predomínio de endocrinologistas e pediatras (44,4% cada), sugerindo que o reconhecimento da LGC ocorre, em geral, durante o acompanhamento de manifestações metabólicas ou no seguimento pediátrico, mais frequentemente do que pelo reconhecimento precoce do fenótipo.

Embora sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,18$), houve maior participação de endocrinologistas nos casos de LGC1 e de pediatras nos casos de LGC2, possivelmente em razão da apresentação clínica mais precoce e evidente deste subtipo. Esses achados reforçam que a suspeição diagnóstica permanece dependente da expressividade clínica da doença e da familiaridade do profissional com a condição, características frequentemente associadas à odisséia diagnóstica em doenças raras (ADACHI et al., 2023).

Em consonância, Laird et al. (2025) demonstraram que o diagnóstico das lipodistrofias frequentemente ocorre após múltiplos atendimentos e depende do contato com especialistas experientes. Embora este estudo não tenha avaliado diretamente diagnósticos incorretos prévios, a diversidade de profissionais envolvidos nos encaminhamentos, incluindo especialidades fora do eixo metabólico, sugere fragilidade nos fluxos assistenciais e um modelo de identificação predominantemente reativo, condicionado à progressão clínica da doença (BROWN et al., 2016; ADACHI et al., 2023).

Adicionalmente, a existência de registros incompletos evidencia limitações inerentes aos estudos retrospectivos e reforça a necessidade de melhor documentação clínica, aspecto relevante para compreensão da jornada do paciente em doenças raras (LAIRD et al., 2025). Nesse cenário, centros de referência, como a BRAZLIPO, desempenham papel essencial na confirmação diagnóstica e no seguimento especializado; entretanto, sua efetividade depende da

integração com os demais níveis de atenção, de modo que o diagnóstico não permaneça condicionado ao reconhecimento ocasional da doença (BROWN et al., 2016; LAIRD et al., 2025).

Além disso, a predominância de casos índice em relação aos identificados por rastreamento familiar em cascata, responsável por apenas 22% dos diagnósticos da coorte, indica que a detecção de novos casos ainda ocorre predominantemente após o aparecimento de manifestações clínicas. Considerando o padrão de herança autossômica recessiva da LGC, o rastreamento em cascata constitui estratégia importante para identificação precoce de indivíduos afetados ou em risco, possibilitando intervenção e acompanhamento antes do desenvolvimento de complicações. Sua baixa utilização pode refletir limitações no acesso à testagem genética, fragilidades na articulação da rede assistencial e baixa integração entre os níveis de atenção.

Dessa forma, a incorporação sistemática do rastreamento familiar, associada à educação permanente dos profissionais de saúde e ao fortalecimento da Atenção Primária à Saúde, pode favorecer o reconhecimento precoce da doença e qualificar a linha de cuidado desses pacientes (AKINCI et al., 2019; BROWN et al., 2021; BROWN et al., 2016; FOURMAN; GRINSPOON, 2022). Adicionalmente, o intervalo observado entre o reconhecimento inicial das alterações clínicas, o diagnóstico e o início do acompanhamento especializado evidenciam dificuldades na articulação entre os diferentes níveis de atenção. Estudos recentes demonstram que falhas de comunicação, limitações nos sistemas de informação e desorganização dos fluxos assistenciais contribuem para prolongamento da jornada diagnóstica em doenças raras (CORREIA et al., 2026).

A percepção das alterações na composição corporal ocorreu predominantemente nos primeiros meses ou anos de vida em ambos os grupos, em consonância com o fenótipo característico da LGC, frequentemente percebido por familiares devido à ausência de tecido adiposo e à musculatura proeminente (GARG, 2011; PATNI; GARG, 2015). A variabilidade na idade de percepção, especialmente na LGC1, sugere diferenças no reconhecimento dessas alterações ao longo do tempo, possivelmente relacionadas à interpretação por familiares ou profissionais e à heterogeneidade fenotípica (AGARWAL; GARG, 2006). A ausência de diferença estatisticamente significativa indica distribuição semelhante dessa característica entre os grupos.

Entretanto, apesar da percepção precoce das alterações clínicas, o diagnóstico definitivo frequentemente não ocorre de forma imediata, evidenciando dificuldades persistentes no reconhecimento da doença. A tendência de diagnóstico mais precoce observada no subtipo

LGC2, embora sem significância estatística, sugere que a maior expressividade fenotípica possa favorecer a suspeição clínica. Ainda assim, a elevada frequência de manifestações metabólicas como primeiro sinal identificado indica que o reconhecimento da doença frequentemente ocorre após o estabelecimento de complicações clínicas.

Esses resultados devem ser interpretados à luz dos desafios estruturais da assistência às doenças raras no Sistema Único de Saúde. A concentração dos centros de referência, associada à dispersão geográfica dos pacientes e à limitada familiaridade dos profissionais com essas condições, pode dificultar a suspeição clínica precoce e ampliar desigualdades no acesso ao diagnóstico e ao cuidado especializado (BRASIL, 2014; ADACHI et al., 2023; JONES; STURM; LOHSE et al., 2018).

A predominância de casos identificados como índice, em detrimento do rastreamento familiar em cascata, evidencia fragilidades na detecção precoce e na coordenação do cuidado, especialmente no âmbito da Atenção Primária à Saúde. Além disso, as diferenças no perfil de encaminhamento entre os subtipos sugerem que a trajetória diagnóstica permanece fortemente influenciada pela expressividade clínica da doença e pelo ponto de entrada no sistema de saúde.

Nesse contexto, estratégias voltadas à identificação precoce, ao rastreamento familiar e à integração entre os diferentes níveis de atenção mostram-se relevantes para reduzir a fragmentação assistencial e qualificar a trajetória do cuidado em doenças raras (BRASIL, 2014; BRASIL, 2025a).

A literatura descreve linhas de cuidado para doenças raras como estratégias organizadas desde a identificação precoce na Atenção Primária à Saúde até o acompanhamento em centros de referência, incluindo integração entre os níveis de atenção e rastreamento familiar em cascata, em consonância com os princípios das Redes de Atenção à Saúde (SILVA, 2022; BRASIL, 2010).

No âmbito operacional dessa linha de cuidado, o rastreamento na LGC é descrito como estratégia direcionada por risco clínico e familiar, e não baseada em programas populacionais amplos. A literatura descreve como prioritários para rastreamentos de indivíduos com suspeita clínica de lipodistrofia, manifestações metabólicas precoces e desproporcionais, como diabetes mellitus e hipertrigliceridemia, além de familiares de casos confirmados, especialmente em contextos de consanguinidade ou agregação familiar (GILIO; FOSS-FREITAS; ORAL, 2025; AKINCI; GULAR; ORAL, 2024). Essa abordagem pode favorecer maior eficiência na detecção de casos e melhor direcionamento dos recursos assistenciais.

Nesse contexto, a definição de critérios clínicos de suspeição acessíveis aos profissionais da rede constitui elemento central para identificação precoce da doença. Sinais

como ausência generalizada de tecido adiposo desde os primeiros anos de vida, hipertrofia muscular aparente, flebomegalia, acantose nigricans, hepatomegalia e alterações metabólicas precoces devem ser reconhecidos como sinais de alerta (GILIO; FOSS-FREITAS; ORAL, 2025). A padronização desses critérios por meio de instrumentos de triagem tem sido descrita como estratégia capaz de ampliar a capacidade diagnóstica, especialmente na Atenção Primária à Saúde.

No que se refere à organização assistencial, a definição clara das responsabilidades entre os níveis de atenção mostra-se fundamental para a condução adequada dos casos. Nesse contexto, a Atenção Primária à Saúde é descrita como responsável pela identificação de casos suspeitos, avaliação inicial e coordenação do cuidado, enquanto a atenção especializada atua no aprofundamento da investigação e validação diagnóstica. Os centros de referência concentram etapas de maior complexidade, incluindo confirmação diagnóstica, aconselhamento genético, acompanhamento especializado e rastreamento familiar (BRASIL, 2025a).

Após a identificação do caso-índice, a construção de heredogramas e a avaliação sistemática de familiares de risco representam estratégias relevantes para identificação precoce de novos casos. Entretanto, evidências indicam que estratégias baseadas apenas na comunicação intrafamiliar apresentam limitações quanto à adesão, destacando a importância de protocolos estruturados de convocação, apoio ao aconselhamento genético e ferramentas de acompanhamento (GARG, 2011; PATNI; GARG, 2015; AKINCI et al., 2019).

Além disso, a literatura destaca a relevância de ferramentas voltadas à sistematização do cuidado e ao acompanhamento longitudinal dos pacientes. Instrumentos como fichas padronizadas de triagem clínica, protocolos específicos para rastreamento familiar e bancos de dados estruturados podem contribuir para organizar os fluxos assistenciais e monitorar aspectos da trajetória dos pacientes, incluindo tempo até o diagnóstico, acesso ao serviço especializado e cobertura do rastreamento familiar (BRASIL, 2025b).

Outro aspecto frequentemente descrito refere-se à incorporação de estratégias de vigilância clínica baseadas em indicadores. O acompanhamento de parâmetros como número de casos suspeitos identificados, intervalo entre suspeita e diagnóstico, proporção de familiares rastreados e taxa de perda de seguimento permite avaliar o desempenho da assistência e identificar fragilidades na rede de cuidados. Adicionalmente, ferramentas como escores de gravidade clínica têm sido apontadas como úteis para o monitoramento da evolução da doença e para o planejamento assistencial em longo prazo (BROWN et al., 2016).

A efetividade das estratégias voltadas ao cuidado da lipodistrofia generalizada congênita

depende diretamente da qualificação dos profissionais de saúde, especialmente na Atenção Primária à Saúde, onde a limitada familiaridade com a doença permanece associada ao atraso diagnóstico. Nesse contexto, ações de educação permanente, incluindo capacitação em serviço, tele-educação, apoio matricial e utilização de materiais padronizados, têm sido descritas como relevantes para fortalecer a identificação precoce, qualificar os fluxos de encaminhamento e ampliar a resolutividade da rede assistencial (BRASIL, 2014; CHAVES et al., 2024).

Além disso, a incorporação de mecanismos de monitoramento por indicadores, conforme preconizado pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, pode contribuir para o enfrentamento dos atrasos diagnósticos e para a qualificação da continuidade do cuidado (BRASIL, 2014; BROWN et al., 2016; GILIO; FOSS-FREITAS; ORAL, 2025; BRASIL, 2025b).

Avanços recentes no sistema de saúde brasileiro, como a ampliação do acesso a exames genéticos de alta complexidade, incluindo o sequenciamento completo do exoma, evidenciam mudanças importantes no contexto assistencial das doenças raras. Nesse cenário, a articulação entre tecnologias diagnósticas, organização da rede assistencial e qualificação profissional tem sido descrita como fator relevante para a redução do atraso diagnóstico e para a melhoria dos desfechos clínicos em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (BRASIL, 2026).

Entretanto, este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. O delineamento retrospectivo, baseado na análise de dados secundários de prontuários, está sujeito à incompletude e à heterogeneidade das informações registradas, podendo introduzir viés de informação.

Adicionalmente, a ausência de informações em algumas variáveis, especialmente no subtipo LGC2, pode ter influenciado a análise das associações, exigindo cautela na interpretação dos achados. A elevada proporção de dados não informados, particularmente em variáveis socioeconômicas, pode refletir não apenas limitações inerentes ao delineamento retrospectivo, mas também fragilidades na qualidade dos registros assistenciais, frequentemente descritas em serviços que atendem populações em maior vulnerabilidade social.

A incompletude dos dados observada neste estudo pode estar relacionada tanto a barreiras estruturais de acesso e continuidade do cuidado quanto a limitações dos sistemas de informação em saúde. No contexto do Sistema Único de Saúde, a sobrecarga assistencial e a fragmentação dos registros podem comprometer a qualidade da documentação clínica e a disponibilidade de informações relevantes para o acompanhamento dos pacientes (CORREIA et al., 2026).

Assim, os dados ausentes devem ser interpretados não apenas como limitação

metodológica, mas também como possível reflexo de fragilidades na organização da rede assistencial. Adicionalmente, a utilização de informações retrospectivas obtidas de prontuários pode estar sujeita a viés de memória indireto, decorrente de relatos de pacientes ou familiares, e o fato de o estudo ter sido realizado em um único centro de referência limita a generalização dos resultados para outros contextos.

Apesar dessas limitações, este estudo apresenta uma das primeiras descrições sistematizadas da jornada diagnóstica da lipodistrofia generalizada congênita no Brasil, evidenciando desafios relacionados ao acesso ao diagnóstico, à coordenação do cuidado e à integração entre os diferentes níveis de atenção.

Esses achados reforçam a necessidade de estratégias que fortaleçam a articulação entre a Atenção Primária à Saúde e os serviços especializados, incluindo teleconsultoria, discussão de casos, matriciamento e seguimento compartilhado, com potencial para qualificar a linha de cuidado e ampliar a resolutividade da rede assistencial (TOFANI et al., 2021; SILVA, 2022; CHAVES et al., 2024; BRASIL, 2025b).

Nesse sentido, tais estratégias têm sido apontadas como relevantes para reduzir a fragmentação do cuidado e a dependência de trajetórias assistenciais prolongadas e desestruturadas, frequentemente observadas no contexto das doenças raras (ADACHI et al., 2023; NGUENGANG WAKAP et al., 2020).

6.1 Implicações para a prática e organização da linha de cuidado

À luz dos achados deste estudo, especialmente no que se refere ao atraso diagnóstico, à descontinuidade assistencial e às barreiras de acesso ao centro de referência, evidenciam-se aspectos relevantes para a qualificação do cuidado às pessoas com lipodistrofia generalizada congênita no âmbito do Sistema Único de Saúde.

A identificação de um intervalo prolongado entre a percepção inicial das alterações corporais, o diagnóstico da doença e o início do acompanhamento especializado evidencia fragilidades na organização da rede assistencial. Além disso, fatores como maior distância geográfica e dependência de transporte institucional reforçam a necessidade de fluxos assistenciais mais resolutivos e integrados.

Nesse cenário, a Figura 10 apresenta uma síntese da jornada diagnóstica dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, destacando os principais marcos temporais desde a percepção inicial das alterações corporais até o acesso ao centro de referência. Observa-se que as primeiras alterações são percebidas, em média, por volta dos dois anos de idade, enquanto o

diagnóstico ocorre aproximadamente aos oito anos e o acompanhamento especializado se inicia em torno dos treze anos, evidenciando um intervalo expressivo entre esses eventos.

Figura 11 - Síntese da jornada diagnóstica e estratégias para redução do atraso no diagnóstico da lipodistrofia generalizada congênita. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.



Nota: A figura apresenta, de forma esquemática, os principais marcos da jornada diagnóstica e assistencial dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, bem como as estratégias propostas para fortalecimento da linha de cuidado no Sistema Único de Saúde.

Fonte: Elaborada pela autora com apoio de ferramentas de inteligência artificial generativa NotebookLM (Google LLC) e ChatGPT (OpenAI, modelo GPT-5.5), 2026.

A Figura 10 também evidencia o atraso no acesso ao cuidado especializado, frequentemente associado à presença de complicações no momento da admissão ao serviço. Em contrapartida, são apresentados elementos descritos na literatura como relevantes para a qualificação dessa trajetória, incluindo o fortalecimento do reconhecimento precoce na Atenção Primária à Saúde, a utilização de marcadores clínicos de baixo custo, a ampliação do acesso ao diagnóstico molecular, a organização de fluxos assistenciais e o rastreamento familiar em cascata. Tais estratégias têm sido associadas à redução do intervalo entre a suspeita clínica e a confirmação diagnóstica.

A Figura 11 ilustra a organização do cuidado à lipodistrofia generalizada congênita no âmbito do Sistema Único de Saúde, estruturada de forma sequencial e integrada entre os diferentes níveis de atenção. O fluxo assistencial se inicia na Atenção Primária à Saúde, responsável pela identificação de sinais clínicos sugestivos e pelo encaminhamento regulado à atenção especializada, reafirmando seu papel como ordenadora do cuidado na Rede de Atenção à Saúde (BRASIL, 2014; MENDES, 2011).

Na sequência, destaca-se a confirmação diagnóstica por meio do sequenciamento genético, possibilitando a definição do subtipo da doença, seguida do acompanhamento

longitudinal e compartilhado entre o centro de referência e a rede local. Essa articulação favorece a coordenação do cuidado e a continuidade assistencial.

Figura 12 - Linha de cuidado da lipodistrofia generalizada congênita (LGC) no Sistema Único de Saúde: fluxo assistencial, diagnóstico e estratégias de rastreamento. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.

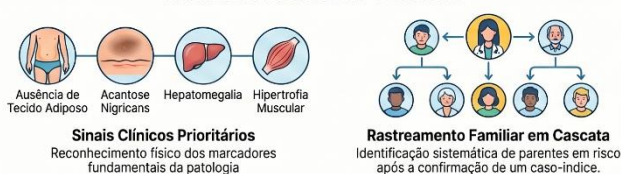
Linha de Cuidado da Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC) no SUS

Percurso do paciente com foco na redução do atraso diagnóstico através da integração entre Atenção Primária e Centros de Referência, utilizando sequenciamento genético e rastreamento familiar.

FLUXO DE ATENDIMENTO SEQUENCIAL



PILARES DO DIAGNÓSTICO E GESTÃO



INDICADORES DE EFICIÊNCIA DA LINHA DE CUIDADO



Nota: A figura apresenta o fluxo assistencial do paciente com suspeita de lipodistrofia generalizada congênita, desde a identificação na Atenção Primária à Saúde até a confirmação diagnóstica e o seguimento compartilhado com centro de referência. Também são representados os principais sinais clínicos para suspeição, o rastreamento familiar em cascata e os indicadores propostos para monitoramento da linha de cuidado.

Fonte: Elaborada pela autora com apoio de ferramentas de inteligência artificial generativa NotebookLM (Google LLC) e ChatGPT (OpenAI, modelo GPT-5.5), 2026.

Adicionalmente, a literatura destaca a relevância de estratégias relacionadas ao diagnóstico e ao manejo da doença, incluindo a valorização de sinais clínicos prioritários e o rastreamento familiar em cascata a partir da identificação de casos-índice, abordagem considerada importante para ampliar a detecção precoce em doenças genéticas raras (BRASIL, 2014).

Por fim, são descritos indicadores utilizados na avaliação da organização do cuidado, como o tempo entre a suspeita clínica e a confirmação diagnóstica, a proporção de familiares rastreados e a resolutividade da Atenção Primária à Saúde, os quais podem subsidiar o monitoramento do desempenho da rede assistencial.

6.2 Organização do cuidado e apoio matricial

Com base na trajetória assistencial observada, a Figura 12 apresenta o fluxo operacional do apoio matricial, estruturado a partir das fragilidades identificadas na jornada dos pacientes.

Figura 13 - Fluxo operacional do apoio matricial para reconhecimento precoce e manejo da lipodistrofia generalizada congênita na Rede de Atenção à Saúde. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2026.



Nota: O fluxo ilustra as etapas desde a identificação do caso suspeito na Atenção Primária até o seguimento compartilhado com a atenção especializada, incluindo apoio matricial, definição de conduta e encaminhamento prioritário ao centro de referência.

Fonte: Elaborada pela autora com apoio de ferramentas de inteligência artificial generativa NotebookLM (Google LLC) e ChatGPT (OpenAI, modelo GPT-5.5), 2026.

O fluxo ilustra as etapas desde a identificação do caso suspeito na Atenção Primária à Saúde até o seguimento compartilhado com a atenção especializada, incluindo momentos de apoio matricial, definição de condutas e encaminhamento ao centro de referência. Observa-se a presença de estratégias voltadas à qualificação do reconhecimento precoce e à organização dos fluxos assistenciais, com potencial impacto na redução do atraso diagnóstico.

Nesse contexto, aspectos como a definição de responsabilidades entre os diferentes níveis de atenção, a incorporação de estratégias de rastreamento familiar e o monitoramento por indicadores assistenciais são descritos como relevantes para a organização do cuidado.

Em conjunto, os achados deste estudo evidenciam que a jornada do paciente com

lipodistrofia generalizada congênita, no contexto do Sistema Único de Saúde, é marcada não apenas pelo atraso diagnóstico, mas também por fragilidades estruturais na organização da rede assistencial, incluindo descontinuidade do cuidado, baixa integração entre os níveis de atenção e limitações na coordenação dos fluxos de encaminhamento.

Esses resultados reforçam que a odisseia diagnóstica na LGC não se restringe a aspectos clínicos, mas também reflete fragilidades estruturais das Redes de Atenção à Saúde. Nesse sentido, estratégias como o fortalecimento da Atenção Primária à Saúde, o rastreamento familiar em cascata, o apoio matricial e a teleassistência têm sido descritas como relevantes para a redução do atraso diagnóstico e para a qualificação da integralidade do cuidado, com potencial impacto nos desfechos clínicos desses pacientes.

7 CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou que a jornada diagnóstica de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita é caracterizada pelo reconhecimento precoce das alterações clínicas, porém acompanhada de atraso significativo na confirmação diagnóstica e no acesso ao acompanhamento em centro de referência. Esses achados demonstram um descompasso entre a percepção inicial dos sinais da doença e a capacidade do sistema de saúde de reconhecer, encaminhar e acompanhar oportunamente pessoas com doenças raras, resultando em trajetórias assistenciais prolongadas e fragmentadas.

Os resultados também evidenciaram que fatores geográficos, logísticos e organizacionais, especialmente a maior distância em relação ao centro de referência e a dependência de transporte institucional, constituem barreiras relevantes ao acesso à assistência especializada. Além disso, a predominância de casos índice em relação aos identificados por rastreamento familiar aponta para oportunidades de ampliação das estratégias de diagnóstico precoce e identificação de novos casos.

Esses achados reforçam a importância do fortalecimento das Redes de Atenção à Saúde, com ênfase na qualificação da Atenção Primária à Saúde como coordenadora do cuidado, na integração entre os diferentes níveis assistenciais e na estruturação de fluxos mais eficientes para pessoas com doenças raras. Estratégias como o rastreamento familiar em cascata, o apoio matricial e o seguimento compartilhado podem contribuir para reduzir o atraso diagnóstico e favorecer a continuidade do cuidado.

Por fim, este estudo amplia o conhecimento sobre a jornada diagnóstica da lipodistrofia generalizada congênita em um centro de referência brasileiro e fornece subsídios para o planejamento de políticas e estratégias voltadas ao aprimoramento da assistência às pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde. Ao evidenciar os principais pontos de ruptura na trajetória assistencial, os resultados podem contribuir para a organização de redes de cuidado mais integradas, oportunas e centradas nas necessidades dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ADACHI, T. et al. Diagnostic challenges in rare diseases: a systematic review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 18, p. 1–12, 2023.
- AGARWAL, A. K.; GARG, A. Genetic basis of lipodystrophies and management of metabolic complications. **Annual Review of Medicine**, v. 57, p. 297–311, 2006.
- AKINCI, B. et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: current perspectives. **Endocrine Reviews**, v. 40, n. 4, p. 1131–1160, 2019.
- AKINCI, B.; GULAR, M. C.; ORAL, E. A. Lipodystrophy syndromes: presentation and treatment. In: FEINGOLD, K. R. et al. **Endotext [Internet]**. South Dartmouth: MDText.com, Inc., 2000, Atualizado em 21 ago. 2024.
- ALLEN, D. et al. Exploring patient journey mapping and the learning health system: a scoping review. **BMC Health Services Research**, v. 23, 2023a.
- ALLEN, D. et al. Understanding patient pathways: a qualitative analysis of healthcare navigation and system interaction. **Social Science & Medicine**, v. 317, 2023b.
- AL YAARUBI, S et al. Analysis of disease characteristics of a large patient cohort with congenital generalized lipodystrophy from the Middle East and North Africa. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 19, art. 118, 2024.
- AZEVEDO MEDEIROS, L. B. et al. High prevalence of congenital lipodystrophy in Northeast Brazil. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 9, p. 80, 2017.
- BAYNAM, G. et al. Rare diseases: a family and community perspective. **Public Health Genomics**, v. 20, n. 2, p. 80–88, 2017.
- BRASIL. Itinerários terapêuticos de pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 6, p. 1–12, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/YjgmzqzgB6swfbTfBngfrgJ/>. Acesso em: 6 abr. 2026.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 13 jun. 2013.
- BRASIL. **Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014**. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 31 jan. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html. Acesso em: 2 jul. 2026.
- BERR, C. et al. Mapping patient journeys in multimorbidity: a qualitative and longitudinal approach. **Scientific Reports**, v. 14, p. 70420, 2024.

BROWN, R. J. et al. Lipodystrophy syndromes: presentation and management. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 8, n. 7, p. 573–585, 2020.

BROWN, R. J. et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 12, p. 4500–4511, 2016.

BULTO, L. N. et al. Patient journey mapping: emerging methods. **European Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 23, n. 4, p. 429–436, 2024.

CRAVEIRO SARMENTO, A. S. et al. The worldwide mutational landscape of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 781, p. 30–52, 2019.

CAMPOS, G. W. S.; DOMITTI, A. C. Apoio matricial e equipe de referência. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 2, p. 399–407, 2007.

CHAVES, L. A.; ANDRADE, E. I. G.; SANTOS, A. F. Configuração das Redes de Atenção à Saúde no SUS: análise a partir de componentes da atenção básica e hospitalar. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 29, n. 6, e18392022, 2024. DOI: 10.1590/1413-81232024296.18392022.

CHIQUELLE, E. et al. Clinical diagnosis and management of lipodystrophy. **Clinical Diabetes and Endocrinology**, v. 3, 2017.

CLARKE, L. A. **Mucopolysaccharidosis Type I**. In: ADAM, M. P. *et al.* (ed.). **GeneReviews®** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Publicado em: 31 out. 2002. Atualizado em: 4 dez. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>. Acesso em: 8 jul. 2026.

COLLINS, E.; WAGNER, A.; WALMSLEY, S. Lipodystrophy syndrome in HIV infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 25, p. S43–S48, 2000.

CORREIA, L. O. et al. Qualidade da informação em saúde no SUS. **Revista de Saúde Pública**, v. 60, 2026.

DEMIR, E.; KHAN, S.; WALSH, K. Patient journey modelling. **Health Systems**, v. 9, p. 1–14, 2020.

DEMIR, H. A. et al. Quality of life in lipodystrophy. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 19, 2024.

DONADILLE, B. et al. Diagnostic pathways in lipodystrophy. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 19, 2024.

ERN-RND. **Patient Journey: Rare Neurological Diseases**. European Reference Network on Rare Neurological Diseases, 2023. Disponível em: <https://www.ern-rnd.eu/patient-journey-rare-neurological-diseases-rnd/>. Acesso em: 17 maio 2026.

EUROPEAN ORGANISATION FOR RARE DISEASES (EURORDIS). **The Diagnosis Odyssey of People Living with a Rare Disease: Rare Barometer Survey**. Paris: EURORDIS, 2024. Disponível em: <https://www.eurordis.org/publications/rb-diagnosis->

odyssey/. Acesso em: 2 jul. 2026.

EURORDIS. **The journey to diagnosis: rare barometer results**. Paris: EURORDIS, 2025.

FAYE, F. et al. Time to diagnosis and determinants of diagnostic delays of people living with a rare disease: results of a Rare Barometer retrospective patient survey. **European Journal of Human Genetics**, v. 32, n. 9, p. 1116–1126, 2024.

FERREIRA, C. R. et al. Socioeconomic disparities in rare disease diagnosis. **Genetics in Medicine**, v. 23, n. 5, p. 857–865, 2021.

FERNANDES, M. et al. Rare diseases and healthcare access. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 16, 2021.

FOSS-FREITAS, M. C. et al. Diagnostic strategies and clinical management of lipodystrophy. **Expert Review of Endocrinology & Metabolism**, v. 15, n. 2, p. 95–114, 2020. DOI: 10.1080/17446651.2020.1735360.

FOURMAN, L. T.; GRINSPOON, S. K. Advances in lipodystrophy. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 10, p. 283–295, 2022.

GARG, A. Lipodystrophies: clinical review. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 11, p. 3313–3325, 2011.

GILIO, D.; FOSS-FREITAS, M.; ORAL, E. A. Clinical guidance for lipodystrophy syndromes: from diagnosis and work-up to treatment. **Current Diabetes Reports**, v. 25, art. 47, 2025. DOI: 10.1007/s11892-025-01603-4.

GOOGLE LLC. **NotebookLM** [software baseado em inteligência artificial]. Mountain View, CA: Google LLC, 2025. Disponível em: <https://notebooklm.google/>. Acesso em: 17 maio 2026.

GOOGLE LLC. **Google Maps [software]**. Mountain View, CA: Google LLC, 2026. Disponível em: <https://maps.google.com>. Acesso em: 17 maio 2026.

GUPTA, A.; KAUR, R. Patient journey mapping in healthcare: a systematic review. **Journal of Healthcare Quality Research**, v. 36, p. 1–9, 2021.

HAGHIGHI, A. et al. Congenital generalized lipodystrophy: identification of novel variants and expansion of clinical spectrum. **Clinical Genetics**, v. 89, n. 4, p. 434–441, 2016. DOI: 10.1111/cge.12623.

JONES, D. E. J.; STURM, E.; LOHSE, A. W. Access to care in rare liver diseases: new challenges and new opportunities. **Journal of Hepatology**, v. 68, n. 3, p. 577–585, 2018. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.004.

KINSMAN, L. et al. What is a clinical pathway? **BMC Medicine**, v. 8, p. 31, 2010.

LAIRD, S. et al. A qualitative assessment of patient journeys to a lipodystrophy diagnosis. **Rare**, v. 3, p. 100115, 2025.

MAAS, V. K.; DIBBETS, F. H.; PETERS, V. J. T.; MEIJBOOM, B. R.; VAN BIJNEN, D. The never-ending patient journey of chronically ill patients: a qualitative case study on touchpoints in relation to patient-centered care. **PLOS ONE**, v. 18, n. 5, e0285872, 2023. DOI: 10.1371/journal.pone.0285872.

MALFAIT, F. et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, v. 175, n. 1, p. 8–26, 2017. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552.

MERCURI, E. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. **Neuromuscular Disorders**, v. 28, n. 2, p. 103–115, 2018.

MENDES, E. V. **As redes de atenção à saúde**. Brasília: OPAS, 2011.

MONTENEGRO JÚNIOR, R. et al. Lipodystrophy in Brazil. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 63, 2019.

NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS (NORD). **We are Strong Together: 2023 Annual Report**. Danbury, CT: National Organization for Rare Disorders, 2024. Disponível em: <https://rarediseases.org/wp-content/uploads/2025/01/2023-NORD-Annual-Report.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2026.

NGUENGANG WAKAP, S. et al. Rare disease prevalence. **European Journal of Human Genetics**, v. 28, p. 165–173, 2020.

OPENAI. **ChatGPT (modelo GPT-5.5)** [software baseado em inteligência artificial]. San Francisco, CA: OpenAI, 2026. Disponível em: <https://chatgpt.com>. Acesso em: 17 maio 2026.

PATNI, N.; GARG, A. Congenital lipodystrophies. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, p. 522–534, 2015.

RAJAN, R. et al. A series of genetically confirmed congenital lipodystrophy and diabetes in adult southern Indian patients. **Scientific Reports**, v. 14, art. 28277, 2024.

RARE DISEASES INTERNATIONAL (RDI). **Growing Momentum, Growing Impact: Annual Report 2024**. Paris: Rare Diseases International, 2025. Disponível em: <https://www.rarediseasesinternational.org/wp-content/uploads/2025/05/RDI-Annual-Report-2024.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2026.

REISIN, R.; PERRIN, A.; GARCÍA-PAVÍA, P. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease. **International Journal of Clinical Practice**, v. 71, n. 1, e12914, 2017. DOI: 10.1111/ijcp.12914.

RODRIGUEZ, A. J.; MASTRONARDI, C. A.; PAZ-FILHO, G. J. New advances in the treatment of generalized lipodystrophy: role of metreleptin. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 11, p. 1391–1400, 2015. DOI: 10.2147/TCRM.S66521.

SAAD, M. J. A. et al. Insulin resistance. **Brazilian Journal of Medical and Biological**

Research, v. 35, n. 7, p. 789–798, 2002.

SILVA, R. M. et al. Redes de Atenção à Saúde no Brasil: avanços, desafios e perspectivas. **Saúde em Debate**, 2022.

SILVA, H. L. et al. Doenças raras: itinerários terapêuticos de pacientes no Brasil. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 1, 2023.

SOLBERG, M.; BERG, G. V.; ANDREASSEN, H. K. Lost in the loop: a qualitative study on patient experiences of care in standardized cancer patient pathways. **BMC Health Services Research**, v. 23, art. 1371, 2023. DOI: 10.1186/s12913-023-10364-3.

THOMPSON, G. N. et al. Screening for phenylketonuria. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 7, n. 8, p. 643–654, 2019.

TOFANI, L. F. N. et al. Caos, organização e criatividade: revisão integrativa sobre as Redes de Atenção à Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 10, p. 4769–4782, 2021. DOI: 10.1590/1413-812320212610.26102020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global report on diabetes**. Geneva: WHO, 2016.

YILDIRIM ŞİMŞİR, I. et al. Clinical features of lipodystrophy. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 15, n. 2, p. 143–150, 2023.

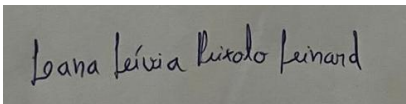
APÊNDICE

APÊNDICE A - Termo de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

O presente estudo intitulado “A JORNADA DO PACIENTE COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA: ASPECTOS CLÍNICOS E HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA”, sob responsabilidade da pesquisadora Lana Livia Peixoto Linard, caracteriza-se por um estudo transversal, com coleta retrospectiva de dados, com utilização de dados secundários provenientes de prontuários médicos e registros clínicos. Não haverá contato direto com os participantes, tampouco realização de entrevistas, intervenções ou qualquer procedimento adicional relacionado à pesquisa. Os dados a serem utilizados já se encontram previamente registrados no contexto da assistência em saúde. Considerando essas características, bem como a impossibilidade de obtenção do consentimento de todos os indivíduos incluídos no estudo especialmente em casos de perda de seguimento ou óbito, foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme previsto nas normativas éticas vigentes. Ressalta-se que serão adotadas todas as medidas necessárias para garantir o anonimato e a confidencialidade das informações, incluindo a codificação dos dados, a não identificação nominal dos participantes e o armazenamento das informações em ambiente seguro, com acesso restrito à equipe de pesquisa. Dessa forma, entende-se que os riscos associados à pesquisa são mínimos e que os benefícios potenciais relacionados à produção de conhecimento científico justificam a dispensa do TCLE. A dispensa do TCLE foi devidamente solicitada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio, sob o parecer nº 4.500.872

*Resolução 466/2012-CNS item IV.8

Fortaleza, 09 de junho, 2025.



LANA LIVIA PEIXOTO LINARD