



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA (CLÍNICA MÉDICA)

NATÁLIA ROSSIN GUIDORIZZI

**Análise da relação entre genótipo e fenótipo, com ênfase nas modificações  
cardiometabólicas e hepáticas observadas em portadores de síndrome  
lipodistrófica**

Ribeirão Preto

2024

NATÁLIA ROSSIN GUIDORIZZI

Análise da relação entre genótipo e fenótipo, com ênfase nas modificações cardiometabólicas e hepáticas observadas em portadores de síndrome lipodistrófica

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de  
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Clínica Médica

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Foss-Freitas

Co-orientador: Prof. Dr. Francisco José Albuquerque de Paula

Ribeirão Preto

2024

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

### **Ficha Catalográfica**

Guidorizzi, Natália Rossin

Análise da relação entre genótipo e fenótipo, com ênfase nas modificações cardiometabólicas e hepáticas observadas em portadores de síndrome lipodistrófica

164 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Área de concentração: Clínica Médica

Orientadora: Foss-Freitas, Maria Cristina

Co-orientador: de Paula, Francisco José Albuquerque

1. Lipodistrofia 2. Tecido adiposo 3. Distribuição corporal de gordura 4. Diabetes mellitus 5. Dislipidemia 6. Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica 7. Doença cardiovascular 8. Cardiomiopatia.

GUIDORIZZI, N. R. **Análise da relação entre genótipo e fenótipo, com ênfase nas modificações cardiometabólicas e hepáticas observadas em portadores de síndrome lipodistrófica.** 2024. Tese - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. André Schmidt

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Julgamento: \_\_\_\_\_

Profa. Dra. Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Aos meus estimados pais, Walter e Clementina, expresso minha profunda gratidão por me transmitirem valores de amor incondicional e dedicação. Seu apoio inabalável em todas as fases da minha vida, aliado à renúncia de seus próprios sonhos, proporcionou-me a oportunidade de alcançar este patamar acadêmico. Sem a presença e orientação deles, esta conquista não seria factível.

Ao meu esposo, Lucas, meu parceiro constante em todas as circunstâncias, agradeço por sua compreensão e apoio durante as vicissitudes e triunfos. Sua presença foi um alicerce crucial para minha perseverança ao longo dessa jornada.

Ao meu tio Hamilton, figura inspiradora que me guiou na escolha pelo doutorado e na trajetória acadêmica, desde os tempos escolares até o presente momento. Sua orientação e crença em minha capacidade, aliadas ao exemplo de superação por meio da educação, empenho e proatividade, foram elementos-chave para meu êxito, superando adversidades com determinação.

À memória afetuosa de minha avó, Ana, cujo cuidado permeou minha existência desde o momento do meu nascimento, por meio de um amor puro e incondicional.

Aos demais membros da minha família, avós (*in memoriam*), tios, padrinhos, primos, afilhadas, sogros, demais entes queridos e amigos, expresso minha profunda gratidão. A constante torcida, apoio irrestrito e compreensão acerca da minha ausência em diversos eventos sociais e familiares foram alicerces fundamentais ao longo desta jornada acadêmica.

Expresso minha sincera homenagem ao Dr. Odorico (*in memoriam*), profissional exemplar que zelou pela minha saúde desde o ventre materno. Sua notável competência como médico, aliada à sua ética e humanismo, tornou-se um

farol a guiar meu caminho na medicina. A compreensão de que a prática médica é um dom e exige uma afinidade genuína com o cuidado ao próximo foi um legado valioso que incorporo em minha própria jornada como profissional da saúde.

Dedico este trabalho de doutorado a pessoas fundamentais em minha jornada, cujo suporte e influência moldaram meu percurso e foram determinantes para o meu sucesso acadêmico e profissional.

## **AGRADECIMENTOS**

O desenvolvimento deste trabalho de doutorado foi viabilizado pelo apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, ao qual expresso minha sincera gratidão.

À Professora Maria Cristina Foss-Freitas, expresso meu profundo agradecimento não apenas pela orientação, mas também por assumir o papel de mentora, proporcionando ensinamentos que transcendem os limites da ciência e abrangem aspectos relevantes da vida. Sua presença constante, mesmo à distância, foi fundamental para o sucesso deste trabalho.

Ao Professor Francisco José Albuquerque de Paula, meu co-orientador, agradeço a coorientação e apoio inestimáveis ao longo deste percurso acadêmico.

À Dra. Rosamar Eulira Fontes Rezende, agradeço a disponibilidade e contribuição ativa na avaliação hepática dos pacientes, destacando a relevância de sua participação para o enriquecimento do presente estudo.

À Profa. Dra. Minna Moreira Dias Romano, expresso minha gratidão pela disponibilidade e contribuição na avaliação cardiológica dos pacientes, o que ampliou a abordagem multidisciplinar deste trabalho.

Às Professoras Nereida Kilza da Costa Lima, Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira e Lívia Mara Mermejo, membros da banca de qualificação, manifesto meu reconhecimento pela análise criteriosa e pelas sugestões cruciais que proporcionaram aprimoramentos significativos.

À Patricia Moreira Gomes, agradeço por compartilhar seus conhecimentos, inspirar-me diariamente e tornar-se não apenas uma colega de ambulatório, mas uma amiga cujo apoio foi essencial.

Agradeço às amigas Mayra Macena Gomes e Mariana Lima Mascarenhas Moreira pela colaboração, compartilhamento de conhecimentos e apoio mútuo na área de densitometria e avaliação da composição corporal.

As amigas Anne Elise Alexandre e Júlia Maranhão Fagundes Velloni, agradeço a vivência e companheirismo durante os ambulatórios, contribuindo para uma experiência enriquecedora.

Expresso meu agradecimento à Maria Eduarda Martelli, companheira de pesquisa, pela colaboração prática, compartilhamento de conhecimentos e apoio mútuo diante dos desafios e dúvidas.

À Lorena Tausz Tavares Ramos agradeço a instrução precisa no método de avaliação antropométrica dos pacientes, empregando a técnica das dobras cutâneas por adipômetro. Sua orientação foi fundamental para a correta realização desse procedimento, contribuindo significativamente para a qualidade e confiabilidade dos dados obtidos neste estudo.

Às colaboradoras Maria Yoshiko Matuyama e Marta Tocico Nakao Inouye Maibashi, minha gratidão pela disponibilidade e ajuda irrestrita na execução deste trabalho.

Agradeço aos técnicos da Endocrinologia, Priscila Dias Pereira, Maria Fernanda Toste Brondi e José Roberto Silva, pela amizade e companhia, contribuindo para um ambiente colaborativo.

À Iana Mizumukai de Araújo, agradeço a assistência que tornou este percurso mais fluido.



Às técnicas da densitometria, Karina, Thais e Estela, expresso meu reconhecimento pela dedicação e cuidado ímpar com os pacientes durante a realização dos exames.

Ao Carlos Júnior, técnico de Tecnologia da Informação, manifesto meu agradecimento pela colaboração essencial na construção e aprimoramento dos dados no REDCap.

Agradeço sinceramente aos meus amigos de longa data Bruno, Naiara, Ana Virgínia, Vinicius e Marcella, que se tornaram parte fundamental da minha jornada e continuam presentes em minha vida. Sua celebração em cada conquista e apoio nos momentos desafiadores foram inestimáveis.

Expresso também minha gratidão aos colegas de turma da faculdade e das residências, cuja colaboração e convívio enriqueceram minha trajetória, em especial ao Carlos Eduardo Almado e Mateus Rennó de Campos, meu trio de residência, cuja presença na minha jornada foi de significativa importância.

Manifesto minha sincera gratidão ao André Alves Cadete e à equipe da PTC *Therapeutics* pela generosa doação dos kits utilizados na realização do exame genético. Essa contribuição viabilizou a obtenção de informações relevantes e de alta qualidade para o desenvolvimento deste estudo.

Aos profissionais da Mendelics, responsáveis pela execução do exame genético, expresso meu agradecimento pela *expertise* demonstrada e pela constante disponibilidade em fornecer informações e esclarecer dúvidas, o que enriqueceu substancialmente a condução desta pesquisa.

Expresso minha profunda gratidão aos notáveis profissionais com os quais tive a oportunidade de estabelecer vínculos de trabalho e amizade. São figuras que se destacam tanto nacional quanto internacionalmente no estudo da lipodistrofia,

proporcionando valiosas contribuições ao campo. Meus agradecimentos especiais a Renan Magalhães Montenegro Júnior, Cynthia Melissa Valerio, Luis Fellipe Viola, Amelio Fernando de Godoy-Matos, Virginia Oliveira Fernandes, Josivan Gomes de Lima e aos demais membros do Brazilipo. Sua exemplar dedicação e colaboração, desprovidas de vaidades, evidenciam a viabilidade de atingir novos patamares por meio do esforço conjunto. Essa experiência enriqueceu sobremaneira o presente trabalho.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão aos professores Milton Cesar Foss, Mario José Abdala Saad e Renan Magalhães Montenegro Júnior, que, juntamente com minha orientadora, desempenharam um papel fundamental no início dos estudos e na consolidação do legado da lipodistrofia nesta instituição.

Por fim, agradeço a todos os professores que, desde o ensino infantil até a residência médica, foram fundamentais para minha formação e jornada acadêmica.

Aos pacientes e familiares, que generosamente participaram deste estudo, proporcionando informações relevantes de seus ancestrais, meu sincero agradecimento por sua valiosa contribuição.

## RESUMO

GUIDORIZZI, N. R. **Análise da relação entre genótipo e fenótipo, com ênfase nas modificações cardiometabólicas e hepáticas observadas em portadores de síndrome lipodistrófica.** Ribeirão Preto. Tese [Doutorado em Ciências Médicas] - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2024.

A síndrome lipodistrófica, caracterizada pela ausência parcial ou total do tecido adiposo subcutâneo, representa um conjunto de doenças raras de origem genética ou adquirida, com sérios impactos metabólicos. A escassez de critérios diagnósticos precisos e a raridade dessas síndromes complicam sua identificação, prejudicando a coleta de dados epidemiológicos. Esta pesquisa visa detalhar casos de lipodistrofia, explorando a relação genótipo-fenótipo e analisando alterações cardiometabólicas e hepáticas. Avaliações moleculares, clínicas e de composição corporal revelaram 165 casos, sendo 92,1% parciais e 7,9% generalizados, com predominância em mulheres. A mediana de idade foi 48,5 anos, e 77,9% mantêm acompanhamento ambulatorial regular. A avaliação molecular incluiu 130 pacientes (69,1%), evidenciando variantes no gene LMNA em 29,2% e no PPARG em menor proporção (3,2%). Fenotipicamente, destacam-se redução de gordura em membros, giba, acantose nigricans e sinal do duplo-queixo. Comorbidades abrangem diabetes (69,7%), dislipidemia (78,9%), doença hepática esteatótica (58,0%), hipertensão (51,1%) e insuficiência cardíaca (15,4%). A mortalidade atingiu 8%, principalmente por causas cardiovasculares e hepáticas. Avaliações densitométricas revelaram alterações na composição corporal, com predominância de gordura androide. A heterogeneidade fenotípica dificulta o diagnóstico, representando um desafio clínico dadas as comorbidades cardiometabólicas graves, precoces e associadas à expectativa de vida reduzida. É crucial desenvolver estratégias de intervenção personalizadas em centros de

referência, com acompanhamento longitudinal para compreender a sobrevida em diferentes subtipos e implementar tratamento intensivo, visando melhores desfechos nessa população.

**Palavras-chave:** lipodistrofia, tecido adiposo, distribuição corporal de gordura, diabetes mellitus, dislipidemia, doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, doença cardiovascular, cardiomiopatia.

## ABSTRACT

GUIDORIZZI, N. R. **Analysis of the relationship between genotype and phenotype, emphasizing the cardiometabolic and hepatic changes observed in patients with lipodystrophic syndrome.** Ribeirão Preto. Tese [Doutorado em Ciências Médicas] - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2024.

Lipodystrophic syndrome, characterized by the partial or total absence of subcutaneous adipose tissue, constitutes a group of rare diseases with genetic or acquired origins, leading to severe metabolic impacts. The lack of precise diagnostic criteria and the rarity of these syndromes complicate their identification, hindering epidemiological data collection. This research aims to detail cases of lipodystrophy by exploring the genotype-phenotype relationship and analyzing cardiometabolic and hepatic alterations. Molecular, clinical, and body composition assessments revealed 165 cases, with 92.1% being partial and 7.9% generalized, predominantly affecting women. The median age was 48.5 years, with 77.9% maintaining regular outpatient follow-up. The molecular evaluation covered 130 patients (69.1%), highlighting variants in the LMNA gene in 29.2% and PPARG to a lesser extent (3.2%). Phenotypically, notable features include reduced fat in limbs, hump, acanthosis nigricans, and the double-chin sign. Comorbidities encompass diabetes (69.7%), dyslipidemia (78.9%), non-alcoholic fatty liver disease (58.0%), hypertension (51.1%), and heart failure (15.4%). Mortality reached 8%, mainly due to cardiovascular and hepatic causes. Densitometric assessments revealed changes in body composition, with android fat predominance. Phenotypic heterogeneity complicates diagnosis, posing a clinical challenge given the severe and early cardiometabolic comorbidities associated with reduced life expectancy. It is crucial to develop personalized intervention strategies in

specialized centers, with longitudinal monitoring, to understand survival across different subtypes and implement intensive treatment for improved outcomes in this population.

**Key-words:** lipodystrophy, adipose tissue, body fat distribution, diabetes mellitus, dyslipidemia, steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction, cardiovascular disease, cardiomyopathy.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tipos de Lipodistrofias Generalizadas.....	29
Tabela 2. Classificação, etiopatogenia, quadro clínico e diagnóstico diferencial entre subtipos de LPF. ....	36
Tabela 3. Classificação e principais tipos de heranças das lipodistrofias.....	44
Tabela 4. Características que aumentam a suspeição de síndrome lipodistrófica.....	48
Tabela 5. Parâmetros antropométricos para o diagnóstico da LD.....	52
Tabela 6. Idade de início da perda do tecido adiposo subcutâneo.....	69
Tabela 7. Definição de comorbidades .....	70
Tabela 8. Definição e estadiamento de doença renal crônica.....	75
Tabela 9. Classificação do IMC65.....	78
Tabela 10. Classificação da CA.....	79
Tabela 11. Achados fenotípicos sugestivos de lipodistrofia1,4,9.....	82
Tabela 12. Exames analisados, unidades, valores de referência e método.....	87
Tabela 13. Classificação de Metavir para fibrose hepática.....	100
Tabela 14. Classificação de esteatose hepática de acordo com CAP.....	102
Tabela 15. Grau de fibrose de Metavir e FIB-4.....	103
Tabela 16. Parâmetros de referência da DXA: .....	104
Tabela 17. Índice de Gordura Corporal (FMI = índice de massa gorda - kg/m <sup>2</sup> ) = massa gorda total (FM)/altura <sup>2</sup> .....	105
Tabela 18. Tecido adiposo visceral (VAT - g/cm <sup>3</sup> ).....	105
Tabela 19. Parâmetros para sarcopenia .....	106
Tabela 20. Causa e frequência dos óbitos.....	109
Tabela 21. Resultado molecular.....	110
Tabela 22. Comorbidades.....	111
Tabela 23. Idade de início de redução do tecido adiposo.....	112
Tabela 24. Achados fenotípicos.....	113
Tabela 25. Parâmetros densitométricos (média e range; %)......	116

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17OHP	17-Hidroxiprogesterona
A/G	Relação Androide/Ginoide
A1c	Hemoglobina Glicada Fração A1c
AGNE	Ácido Graxo Não Esteroidal
AGPAT2	1-Acilglicerol-3-Fosfato O-Aciltransferase 2
ALT Ou TGP	Transaminase Pirúvica Ou Alanina Aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional De Vigilância Sanitária
Apo-CIII	Apolipoproteína-CIII
AST Ou TGO	Transaminase Oxalacética Ou Aspartato Aminotransferase
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BANF1	Fator De Barreira À Autointegração 1
BAT	Tecido Adiposo Marrom
BSCL2	Seipina
C3	Complemento 3
CA	Circunferência Abdominal
CAC	Escore De Cálcio Coronário
CAPTM	Controlled Attenuation Parameter
CAV1	Caveolina 1, Caveolina 1
CEP	Comitê De Ética Em Pesquisa
CF	Colo Femoral
CIDEC	Morte Celular Induzida Por DFFA Como Efetor C
Cnvs	Variações Do Número De Cópias
CP	Circunferência Do Pescoço
CPK	Creatinofosfoquinase
CQ	Circunferência Do Quadril
DAC	Doença Cardiovascular Aterosclerótica



DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DC	Prega Cutânea Na Face Anterior Da Coxa
DCC	Dobra Cutânea Coxa
DCP	Dobra Cutânea Panturrilha
DCS	Dobra Cutânea Subescapular
DCT	Dobra Cutânea Tríceps
DHEAS	Sulfato De Dehidroepiandrosterona
DHEDM	Doença Hepática Esteatótica Associada A Disfunção Metabólica
DM	Diabetes Mellitus
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DMO	Densidade Mineral Óssea
DRC	Doença Renal Crônica
DXA	Absorciometria De Raios X De Dupla Energia
ECG	Eletrocardiograma
FABP4	Proteína De Ligação A Ácidos Graxos De Adipócitos Tipo 4
FBN1	Fibrilina 1
FMI	Índice De Massa Gorda
FMR	Índice De Razão De Massa De Gordura
FMRP	Faculdade De Medicina De Ribeirão Preto
FNIH	Índice Da Fundação Para Os Institutos Nacionais De Saúde
GJ	Glicemia De Jejum
GLS	Deformação Sistólica Global Longitudinal
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC-FMRP-USP	Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina De Ribeirão Preto Da Universidade De São Paulo
HDL-C	Colesterol De Lipoproteína De Alta Densidade
HIV	Vírus Da Imunodeficiência Humana
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment

IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice De Massa Corpórea
IP	Inibidores De Protease
IST	Índice De Saturação De Transferrina (IST)
ITRN	Inibidores Da Transcriptase Reversa Análogos De Nucleosídeos
KCNJ6	Canal 2 De Potássio Retificador Interno Ativado Pela Proteína G
L1-L4	Coluna Lombar
LD	Lipodistrofias
LDL-C	Colesterol De Lipoproteína De Baixa Densidade
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LG	Lipodistrofias Generalizadas
LGA	Lipodistrofia Generalizada Adquirida
LGC	Lipodistrofia Generalizada Congênita
LIPE	Lipase Sensível A Hormônios
LMNA	Lamina A/C
LPA	Lipodistrofia Parcial Adquirida
LPF	Lipodistrofia Parcial Familiar
M1	Macrófagos Pró-Inflamatórios
M2	Macrófagos Anti-Inflamatórios
MMII	Membros Inferiores
MMSS	Membros Superiores
MVS	Mínima Variação Significativa
N/A	Não Se Aplica
ND	Não Descrito
OMS	Organização Mundial De Saúde
PA	Pressão Arterial

PAR	Razão Entre A Massa Gorda Das Pernas Em Gramas E A Massa Gorda Total Em Gramas
PCYT1A	Carnitina Palmitoil Transferase 1
PIK3R1	Subunidade Reguladora Alfa De Fosfatidilinositol 3-Quinase
PLIN1	Perilipina 1
POLD1	Polimerase Delta 1
PPARG	Receptor Gama Ativado Por Proliferador De Peroxissomo
Pparγ	Receptor Gama Ativado Por Proliferador De Peroxissomo
PTRF	Polimerase 1 Associada À Caveolina
QT	Quadril Total
Rádio 33%	1/3 Proximal Do Rádio
RI	Resistência À Insulina
RXR	Receptor X Do Ácido Retinóico
SAOS	Síndrome Da Apneia Obstrutiva Do Sono
SBC	Sociedade Brasileira De Cardiologia
SBD	Sociedade Brasileira De Diabetes
SBEM	Sociedade Brasileira De Endocrinologia E Metabologia
SM	Síndrome Metabólica
SPRTN	Spartan
T2DM	Diabetes Mellitus Tipo 2
TA	Tecido Adiposo
TAG	Triacilglicerol
TAS	Tecido Adiposo Subcutâneo
TCLE	Termo De Consentimento Livre E Esclarecido
TFG	Taxa De Filtração Glomerular
TG	Triglicérides
TIBC	Capacidade Total De Fixação De Ferro
TNF-A	Fator De Necrose Tumoral A

TOTG	Teste Oral De Tolerância À Glicose
UE	União Europeia
VAT	Tecido Adiposo Visceral
VCTETM	Elastografia Transitória De Controle Vibratório
VE	Ventrículo Esquerdo
VP	Variante Patogênica
WAT	Tecido Adiposo Branco
WRN	Helicase Da Síndrome De Werner
ZMPSTE24	Zinco-Metalopeptidase STE24

## LISTA DE SÍMBOLOS

% Porcentagem

Cm Centímetros

Cm<sup>3</sup> Centímetros cúbicos

DL (dL) Decilitro

G (g) Grama

UI Unidade internacional

Kg Quilograma

Kg/m<sup>2</sup> Quilograma por metro quadrado

L Litro

M<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) Metro quadrado

MC (mc) micro

MclU (mclU) Microunidade internacional

Mcg (mcg) Micrograma

Mg Miligrama

Mg/dL Miligrama por decilitro

Mg/g Miligrama por grama

ML (mL) Mililitro

ML/min/1,73m<sup>2</sup> Mililitros por minuto por 1,73 metros quadrados

MM Milímetros

MMHg (mmHg) Milímetros de mercurio

MU (mU) miliunidade

Ng (ng) Nanograma

PG (pg) Picograma

U Unidade

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>26</b>
a. CARACTERIZAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DAS SÍNDROMES LIPODISTRÓFICAS.....	26
a. LIPODISTROFIAS GENERALIZADAS.....	27
b. LIPODISTROFIAS PARCIAIS .....	30
c. OUTRAS LIPODISTROFIAS .....	42
d. CRITÉRIOS CLÍNICOS DE SUSPEIÇÃO DAS SÍNDROMES LIPODISTRÓFICAS.....	46
e. CRITÉRIOS ANTROPOMÉTRICOS PARA DETERMINAR O DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES LIPODISTRÓFICAS.....	50
f. O TECIDO ADIPOSEO E A PATOGÊNESE DAS LIPODISTROFIAS.....	52
g. COMPLICAÇÕES METABÓLICAS ASSOCIADAS E MORTALIDADE.....	57
h. RASTREIO DAS COMPLICAÇÕES CRÔNICAS E TRATAMENTO.....	58
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>63</b>
<b>a. GERAL.....</b>	<b>63</b>
b. ESPECÍFICOS.....	64
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>65</b>
a. DESENHO DO ESTUDO.....	65
b. POPULAÇÃO DO ESTUDO E SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	65
c. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	66
d. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	66
e. CONSTRUÇÃO DE REPOSITÓRIO DE DADOS E COLETA DE VARIÁVEIS...	67
f. DADOS DA HISTÓRIA CLÍNICA PESSOAL .....	68
i. Dados Demográficos:.....	68
ii. Tempo de Seguimento com o Serviço de Endocrinologia:.....	68
iii. História Clínica Pessoal:.....	69
iv. Terapêutica: .....	76
g. DADOS DA HISTÓRIA CLÍNICA FAMILIAR.....	77
h. PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E ACHADOS FENOTÍPICOS .....	77
i. Peso.....	78
ii. Estatura.....	78
iii. Índice de Massa Corpórea (IMC).....	78
iv. Circunferência abdominal (CA).....	79
v. Circunferência do quadril (CQ) para cálculo da relação CA/CQ.....	80
vi. Circunferência do pescoço (CP).....	80
vii. Avaliação da pressão arterial.....	80
viii. Dobras cutâneas.....	80
ix. O Índice de Köb.....	82
i. A tabela abaixo ilustra os achados físicos sugestivos de lipodistrofia.....	82
i. EXAMES BIOQUÍMICOS.....	86

j. AVALIAÇÃO MOLECULAR.....	96
k. AVALIAÇÃO CARDIOMETABÓLICA E HEPÁTICA.....	97
i. HOMA (Homeostatic Model Assessment).....	98
ii. AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA.....	98
1. Eletrocardiograma (ECG) 12 derivações .....	98
2. Ecocardiografia transtorácica.....	98
3. Risco cardiovascular.....	99
l. AVALIAÇÃO HEPÁTICA.....	99
i. Ultrassonografia de abdome superior com Doppler.....	99
ii. Elastografia Transitória Hepática (Fibroscan®).....	99
iii. Biópsia hepática.....	102
iv. FIB-4.....	103
m. AVALIAÇÃO DENSITOMÉTRICA.....	103
n. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME LIPODISTRÓFICA.....	106
o. DOCUMENTAÇÃO CIENTÍFICA.....	107
p. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	107
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>108</b>
a. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO.....	108
b. ANÁLISE MOLECULAR - CARACTERIZAÇÃO GENOTÍPICA.....	110
c. CARACTERIZAÇÃO DE COMORBIDADES .....	111
d. CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA.....	112
e. CARACTERIZAÇÃO CARDIOMETABÓLICA E HEPÁTICA.....	114
f. CARACTERIZAÇÃO DENSITOMÉTRICA.....	116
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>120</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>124</b>
<b>7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....</b>	<b>127</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>128</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>139</b>
<b>10. ....</b>	<b>162</b>
<b>11. APÊNDICES.....</b>	<b>163</b>
a. APÊNDICE A - Sombras de gordura, obtidas por meio da densitometria óssea dos pacientes incluídos no grupo LPF, em ordem crescente de IMC e descrição de tipo de mutação, Fat Mass Ratio, sexo e percentual de gordura em membros inferiores.....	163



## 1. INTRODUÇÃO

### a. CARACTERIZAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DAS SÍNDROMES LIPODISTRÓFICAS

As lipodistrofias (LD) constituem um grupo heterogêneo de doenças raras, caracterizadas pela ausência parcial, quase total ou localizada do tecido adiposo branco (WAT), notadamente o tecido adiposo subcutâneo (TAS), sem relação com privação nutricional ou estado catabólico. Frequentemente está associada à disfunção deste tecido. Essas condições podem ter origem genética ou adquirida, na maioria das vezes acompanhadas por complicações metabólicas relacionadas à resistência à insulina, manifestando-se de maneira variável conforme o subtipo e a etiologia molecular. Isso pode levar à redução da expectativa de vida e aumentar a vulnerabilidade desses indivíduos a complicações graves em órgãos-alvo, como pancreatite aguda, doença renal, hepática (incluindo insuficiência hepática, hemorragia digestiva e carcinoma hepatocelular) e cardiovascular (como cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio e arritmias), além de sepse<sup>1-4</sup>.

Apesar de terem sido descritas há mais de um século, as LD ainda carecem de critérios diagnósticos precisos, tornando sua prevalência na população geral desconhecida e, possivelmente, subestimada. São classificadas como doenças ultrarraras, com estimativas de prevalência mundial variando entre 1,3 a 4,7 casos por milhão. A classificação inclui formas congênitas generalizadas (1 caso por 10 milhões) e parciais (1 caso por 1 milhão), embora um estudo recente tenha proposto uma prevalência genética de 1 caso para 7 mil na população em geral. A raridade dessas síndromes dificulta a familiarização de muitos médicos com seu diagnóstico e tratamento, prejudicando a coleta de dados epidemiológicos adequados<sup>5,6</sup>.

As LDs tendem a atrair considerável atenção médica devido à gravidade e à natureza paradoxal da doença metabólica associada, que se assemelha de perto à

obesidade. Nos últimos 20 anos, a maioria dos subtipos monogênicos foi caracterizada, o que facilitou a triagem genética em famílias e a detecção precoce da doença, fornecendo informações importantes sobre a biologia dos adipócitos e as consequências sistêmicas da função adipocitária comprometida. Mais recentemente, estudos genéticos convincentes sugeriram que a lipodistrofia parcial é provavelmente um fator importante no manejo do diabetes mellitus (DM) com significativa resistência à insulina (RI). Esse progresso também tem sustentado abordagens inovadoras de tratamento que, em pelo menos alguns pacientes, podem proporcionar considerável benefício terapêutico<sup>1,2,4,7-11</sup>.

#### **a. LIPODISTROFIAS GENERALIZADAS**

As lipodistrofias generalizadas (LG) são caracterizadas pela ausência total ou quase completa de TAS com alterações fenotípicas mais evidentes em comparação às parciais. No entanto, em homens, a hipertrofia muscular pode não ser prontamente identificada como um sinal patológico, o que por vezes retarda o diagnóstico. Por outro lado, nas mulheres, a quase total ausência de TAS torna a hipertrofia muscular ainda mais evidente, facilitando o diagnóstico. Apesar disso, a doença permanece sendo subdiagnosticada<sup>1,4,12-15</sup>.

A forma congênita da LG (síndrome de Berardinelli-Seip) apresenta um fenótipo característico desde o nascimento, enquanto na forma adquirida (síndrome de Lawrence), a criança é fenotipicamente normal e perde tecido adiposo (TA) em um momento posterior, geralmente após o primeiro ano de vida. A análise de fotografias do paciente nos primeiros anos de vida pode ser útil na diferenciação entre essas duas formas. A presença de uma distribuição normal de gordura corporal ao nascimento, seguida pelo aparecimento da LG, indica a forma adquirida. Além disso, a LG adquirida pode estar associada a doenças autoimunes, uma característica incomum na forma congênita<sup>13-17</sup>.

A Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC), também conhecida como Síndrome de Berardinelli-Seip (OMIM #608594, ORPHA:528), é uma forma grave de LG com herança autossômica recessiva. Foi inicialmente descrita em 1954 pelo médico brasileiro Waldemar Berardinelli e, posteriormente, por Seip. Sua prevalência é estimada em cerca de 1 caso para cada 10.000.000 de nascidos vivos, apesar de ser mais comum em algumas regiões do Brasil. Embora não haja uma predominância de gênero, a maioria dos casos afeta mulheres, possivelmente devido ao fenótipo de hipertrofia muscular, o que pode incentivar as mulheres a buscar tratamento. A LGC inclui quatro subtipos clínico-moleculares (tipos 1 a 4) com variantes patogênicas (VP) em genes específicos, como *AGPAT2* (1-Acilglicerol-3-Fosfato O-aciltransferase 2), *BSCL2* (Seipina), *CAV1* (Caveolina 1) e *PTRF* (polimerase 1 associada à caveolina), cada um apresentando características clínicas distintas. Apesar de raros, os tipos 1 e 2 são os mais comuns, responsáveis por cerca de 95% dos casos de LGC. Os sinais e sintomas geralmente se manifestam precocemente, durante o primeiro ano de vida<sup>13-17</sup>.

Com base nas variantes genéticas já identificadas, pode ser subclassificada em quatro tipos descritos abaixo e sumarizados na tabela 1.

i. Tipo 1, com variante patogênica (VP) no gene *AGPAT2* (localizado no cromossomo 9q34), que codifica a enzima homônima, desempenha um papel crucial na síntese de triacilglicerol no retículo endoplasmático do adipócito, fundamental para o armazenamento de gordura. Clinicamente, esse subtipo está relacionado a hiperandrogenismo, resistência à insulina, esteatose hepática com desenvolvimento de hepatomegalia secundária, doenças cardiovasculares e cistos em ossos longos<sup>13-17</sup>.

ii. Tipo 2, com VP no gene *BSCL2* localizado no cromossomo 11q13, que codifica a proteína seipina, importante na síntese de triacilglicerol, fusão das gotículas de lipídios e diferenciação dos adipócitos. Esses casos tendem a ser mais graves e

podem estar associados a déficits cognitivos, sugerindo um papel desconhecido da seipina em ações além dos adipócitos<sup>13-17</sup>.

iii. Tipo 3, com VP no gene *CAV1* localizado no cromossomo 7q31, é o menos comum<sup>16</sup>.

iv. Tipo 4, com VP no gene *PTRF*, com pouco mais de 30 casos descritos. Além da LG, esses pacientes podem apresentar distrofia muscular, com elevação de creatinofosfoquinase (CPK) e fraqueza muscular.<sup>16</sup>

A Lipodistrofia Generalizada Adquirida (LGA), também conhecida como Síndrome de Lawrence (ORPHA:79086), destaca-se pela clara marca temporal de início da perda de gordura, que ocorre após o primeiro ano de vida, distinguindo-a da LGC. Geralmente a perda de gordura é gradual, ocorrendo durante a infância e adolescência, com predominância em mulheres. Esta condição pode ser categorizada em três subtipos: relacionada à paniculite (Tipo 1), relacionada a doenças autoimunes (Tipo 2) e idiopática (Tipo 3), com variações no padrão e extensão da perda de TAS. É importante observar que, em alguns casos, áreas do corpo podem preservar o TAS, como a medula óssea e a gordura intrabdominal, enquanto, em estágios mais avançados, o percentual de gordura corporal pode ser tão baixo quanto o observado em casos de LGC<sup>12</sup>.

Tabela 1. Tipos de Lipodistrofias Generalizadas

Tipo	Gene	Observação	Início da perda de gordura
LGC 1	<i>AGPAT2</i>	N/A	Ao nascimento ou até o 1º ano de vida

LGC 2	<i>BSCL2</i>	N/A	Ao nascimento ou até o 1º ano de vida
LGC 3	<i>CAV1</i>	N/A	Ao nascimento ou até o 1º ano de vida
LGC 4	<i>PTRF</i>	N/A	Ao nascimento ou até o 1º ano de vida
LGA 1	ND	Associada à paniculite	Após o 1º ano de vida, na infância ou adolescência
LGA 2	ND	Associada a doenças autoimunes	Após o 1º ano de vida, na infância ou adolescência
LGA 3	ND	Idiopática	Após o 1º ano de vida, na infância ou adolescência

Fonte: Modificado<sup>1,4,12-17</sup>

Notas: *AGPAT2*, 1-Aciliglicerol-3-Fosfato O-aciltransferase 2; *BSCL2*, Seipina; *CAV1*, Caveolina 1; LGA, Lipodistrofia Generalizada Adquirida; LGC, Lipodistrofia Generalizada Congênita; ND, não descrito; *PTRF*, polimerase 1 associada à caveolina; N/A, não se aplica.

## b. LIPODISTROFIAS PARCIAIS

A Lipodistrofia Parcial Familiar (LPF) é caracterizada por uma série de desordens metabólicas com uma notável heterogeneidade clínica. Essa variabilidade é

observada mesmo entre pacientes que compartilham variantes no mesmo gene, o que torna desafiadora a suspeita clínica e o diagnóstico preciso<sup>1,2,4,6,8-10,12,18-20</sup>.

Nesse contexto, destaca-se a relevância de uma avaliação minuciosa do exame físico como parte integrante do processo diagnóstico. A característica marcante da LPF é a escassez de TAS, especialmente nas extremidades, notadamente nos membros inferiores (MMII) e na região gluteofemoral, embora com deposições variáveis em outras áreas do corpo. O exame físico revela outros achados sugestivos, tais como acantose nigricans, lipoatrofia no tronco e membros superiores (MMSS), juntamente com um acúmulo desproporcional de gordura em áreas como face, pescoço, dorso superior, região intrabdominal, axilar e pubiana. Além disso, a lipoatrofia frequentemente apresenta flebomegalia (veias visíveis) e uma massa muscular proeminente (hipertrofia muscular), sobretudo, nas panturrilhas. É importante ressaltar que a perda de gordura facial é rara, em contraste com o que é observado em portadores de LGC. No subtipo LPF 1, a lipoatrofia é mais predominante nos membros inferiores (MMII), variando nos MMSS, enquanto no LPF2, ela afeta tanto membros quanto o tronco. A apresentação clínica pode ser confundida com a síndrome de Cushing, tornando essencial a sua exclusão para um diagnóstico mais preciso de LPF, a depender do grau de suspeição da cada condição (vale lembrar que na LD há redução de TAS, enquanto que na síndrome de Cushing o TAS é preservado e há redução de massa muscular, que é preservada na primeira condição). A idade em que o fenótipo de LP se manifesta pode ser uma pista clínica valiosa para a diferenciação entre os subtipos. Geralmente, a LPF 1 apresenta uma acentuação da lipoatrofia durante a perimenopausa, enquanto os pacientes com LPF2 costumam notar as mudanças corporais já durante a puberdade. Os portadores de LPF3 e LPF6 tendem a experimentar a perda de gordura em idade adulta, enquanto as alterações fenotípicas de LPF4 e LPF5 se manifestam na infância. A tabela 2 oferece um resumo detalhado dos subtipos de LPF<sup>1,2,4,6,8-10,12,18-21</sup>.

Embora a herança genética do subtipo LPF1 ainda não tenha sido completamente elucidada e permaneça a possibilidade de ser de natureza poligênica, os subtipos subsequentes, que se estendem do 2 ao 7, são caracterizados por serem monogênicos, ou seja, apresentam VP específicas em genes bem definidos, que incluem LMNA (lamina A/C), PPARG (receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo), PLIN1 (perilipina 1), CIDEC (morte celular induzida por DFFA como efetor C), LIPE (lipase sensível a hormônios) e CAV1 (caveolina 1), respectivamente. Esses genes desempenham papéis fundamentais na adipogênese, contribuindo para a compreensão da complexidade dessas desordens e sua relação com a regulação do TA. Diante da multiplicidade genética e clínica, o estudo da LPF torna-se um desafio fascinante e multifacetado, abrindo caminho para uma compreensão mais profunda das bases moleculares da LPF e, por conseguinte, para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais precisas e direcionadas <sup>1,2,4,6,8-10,12,18-21</sup>.

A Lipodistrofia Parcial Familiar tipo 1 (LPF1), também denominada Síndrome de Kobberling, representa um subtipo relativamente comum caracterizado por uma etiologia aparentemente poligênica. O fenótipo exibe variabilidade, sendo comumente observada a redução de TA dos glúteos e MMII, acompanhada por acúmulo abdominal de gordura. Possíveis variações incluem escassez em MMSS e um padrão característico de deposição de gordura, que segue um gradiente de proximal a distal, assemelhando-se a uma manifestação extrema da distribuição em forma de "maçã". A prevalência da LPF1 pode variar significativamente, dependendo da definição adotada para esse fenótipo e possivelmente, subdiagnosticado. Estudos populacionais identificaram a presença de cinco clusters para a classificação do DM, sendo um deles caracterizado por um "fenótipo semelhante à lipodistrofia". Este componente assume relevância significativa na patogênese do diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), que afeta aproximadamente 537 milhões de indivíduos globalmente, conforme dados de 2021 da International Diabetes Federation (IDF). Notavelmente, cerca de 90% desses casos

são categorizados como T2DM. Diante da existência desse cluster específico, considera-se a possibilidade de que uma proporção desses casos seja constituída, na realidade, por LPF1 ainda não diagnosticada <sup>1,21</sup>.

A Lipodistrofia Parcial Familiar tipo 2 (LPF2), também conhecida como Síndrome de Dunnigan, representa o fenótipo mais prevalente e bem caracterizado dentre as formas monogênicas dessa condição. Essa variante foi primeiramente descrita por Dunnigan em 1974 e, posteriormente, corroborada por Köbberling em 1975. Indivíduos afetados pela LPF2 nascem com uma distribuição normal de TAS, porém, a partir do início da puberdade, desenvolvem um quadro clínico característico, marcado pela perda progressiva de TAS nas extremidades, tronco e região glútea. Simultaneamente, observa-se um acúmulo anormal de TA no pescoço, face e região intrabdominal, conferindo uma aparência cushingóide. O diagnóstico, por vezes subdiagnosticado em homens, torna-se mais evidente nas mulheres devido à maior prevalência de hirsutismo, irregularidade menstrual e síndrome dos ovários policísticos (SOP), além da ausência de obesidade troncular. Nas pacientes femininas, também é comum o acúmulo de gordura na região genital, hipertrofia muscular nos membros e deposição de gordura intrabdominal. Além dessas manifestações, alguns pacientes podem apresentar miopatia, cardiomiopatia e distúrbios de condução elétrica cardíaca, o que sugere a presença de uma "síndrome distrófica multissistêmica". Estudos recentes revelaram uma variabilidade fenotípica relacionada ao gênero, com os homens manifestando um perfil metabólico menos agressivo em comparação às pacientes do sexo feminino. Estas últimas têm uma maior prevalência e um pior desfecho cardiometabólico, incluindo DM, doença cardiovascular aterosclerótica (DAC), hipertrigliceridemia e baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c). A base genética da LPF2 é bem estabelecida, caracterizada por VP no braço longo do cromossomo 1 (1q21-22), que afetam especificamente as lâminas A e C ou o gene LMNA. Essas lâminas são componentes cruciais da lâmina



nuclear, situada entre a membrana nuclear interna e a cromatina, envolvida na organização nuclear, montagem da cromatina, integridade da membrana nuclear e estabilidade dos telômeros, com presença marcante no citosol, no citoesqueleto e no núcleo celular. As alterações nesses genes provavelmente impactam a função nuclear, levando à apoptose precoce dos adipócitos e, conseqüentemente, à LD. Cerca de 75% dos casos de LPF2 apresentam uma variante patogênica no éxon 8, que resulta na substituição da arginina por um aminoácido neutro, como glutamina, leucina ou triptofano, na posição 482 (R482W). No entanto, outras variantes no éxon 9 e 11 (como no códon 644 - R644C) já foram identificadas. A variante no LMNA R482W está mais associada a anormalidades musculares e cardíacas, incluindo atrofia e distrofia muscular, hipertrofia cardíaca e aterosclerose avançada. Raros casos com VP no éxon 11 apresentam cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva precoce, arritmias cardíacas e podem necessitar de transplante cardíaco. No entanto, as diferenças fenotípicas associadas a cada variante específica que determina a LPF ainda carecem de elucidação detalhada. Além disso, é importante observar que diversas outras condições são causadas por alterações genéticas nas lâminas nucleares, denominadas laminopatias, incluindo a progeria de Hutchinson-Gilford, displasia mandibuloacral, distrofia muscular de Emery-Dreyfuss, distrofia muscular de cinturas pélvica e escapular do tipo 1B, a cardiomiopatia dilatada do tipo 1A, a doença de Charcot-Marie-Tooth, entre outras<sup>1,2,6,8-10,12,18,19,22,23</sup>.

A Lipodistrofia Parcial Familiar Tipo 3 (LPF 3) é desencadeada por VP no gene PPARG, que está localizado no braço longo do cromossomo 3 (3p25). Este gene é responsável por codificar o receptor PPAR $\gamma$  (receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo), um fator de transcrição nuclear ativado por ligantes e pertencente à família de receptores nucleares. O PPAR $\gamma$  é expresso de forma predominante no tecido adiposo, desempenhando um papel central na diferenciação dos adipócitos. O receptor PPAR $\gamma$  realiza suas funções através da formação de um heterodímero com o

receptor X do ácido retinóico (RXR). Quando ativado, o receptor PPARG desencadeia uma intrincada rede de eventos que resulta na sensibilização sistêmica à insulina. No TA, isso se traduz em um aumento na captação e armazenamento de lipídios, acompanhado pela expansão do número de adipócitos e recrutamento de macrófagos ativados. Nos músculos esqueléticos, essa ativação intensifica a resposta à insulina, enquanto no fígado, ela atua para suprimir a gliconeogênese. As VP que comprometem a função do gene PPARG resultam em uma redução na atividade do receptor, culminando em um fenótipo lipoatrófico. Como resultado, essas VP provocam defeitos na diferenciação dos adipócitos, levando ao desenvolvimento da lipodistrofia. Um aspecto notável dessa forma da doença é que a perda de gordura subcutânea é mais proeminente na parte distal das extremidades, notadamente na panturrilha e antebraço, em comparação com as coxas e os braços. Na literatura especializada, aproximadamente 30 casos desse subtipo foram minuciosamente descritos, ressaltando a sua notável raridade e complexidade clínica. Esse conhecimento aprofundado é crucial para o diagnóstico e tratamento adequados dessa condição genética específica<sup>1,2,12,18,19,21</sup>.

A Lipodistrofia Parcial Familiar Tipo 4 (LPF 4) tem origem em VP no gene PLIN1, localizado no braço longo do cromossomo 15 (15q26), responsável pela codificação da perilipina 1. Essa proteína atua como o revestimento mais abundante nas gotículas lipídicas dos adipócitos e desempenha um papel crucial na formação e maturação dessas gotículas, armazenamento de triglicerídeos e liberação de ácidos graxos livres a partir das gotículas. Quando essa proteína apresenta defeitos, ocorre uma coativação constitutiva da lipase de triglicerídeos no TA, resultando em um aumento na lipólise basal. Além disso, essa disfunção leva à redução do tamanho dos adipócitos e à fibrose do TA, com um consequente aumento da infiltração de macrófagos, o que constitui um perfil inflamatório e deletério. Há descrição na literatura de apenas seis casos dessa variante, documentados em três famílias

distintas. Os pacientes afetados apresentaram hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e esteatose hepática, juntamente com uma lipodistrofia mais acentuada nas regiões dos membros inferiores e depósitos gluteofemorais<sup>1,4,24,25</sup>.

A LPF tipo 5 é desencadeada por mutações no gene AKT2, que está localizado no braço longo do cromossomo 19 (19q13.2) e codifica a proteína AKT2, também conhecida como proteína quinase B. Esse gene é predominantemente expresso em tecidos sensíveis à insulina e desempenha um papel crucial na sinalização pós-receptor de insulina. A perda de TA nesse subtipo pode ser resultado da perda da diferenciação dos adipócitos ou de uma sinalização pós-receptor de insulina disfuncional. Foram relatados quatro indivíduos da mesma família com resistência à insulina e DM, que apresentaram uma mutação missense heterozigótica no AKT2 (p.Arg274His)<sup>1,4,23</sup>.

Há documentação de apenas um caso de LPF com herança autossômica recessiva. Nesse cenário, o paciente apresentou uma VP homozigótica no gene CIDEC (morte celular induzida por DFFA como efetor C), que codifica a proteína homônima. Esse gene é altamente expresso em adipócitos durante sua diferenciação, e a proteína desempenha um papel crucial na fusão das pequenas gotículas lipídicas para a formação de uma gotícula maior. O estudo histopatológico do TA do paciente afetado revelou a presença de pequenas gotículas multiloculares<sup>1,4,23</sup>.

Além desses subtipos, existem pacientes com fenótipo e história familiar sugestiva de LPF que não apresentam variantes em genes conhecidos, sugerindo a existência de loci genéticos ainda não investigados. As funções e os genes associados à LPF estão sumarizados na Tabela 2 para uma melhor compreensão<sup>1,4,23</sup>.

Tabela 2. Classificação, etiopatogenia, quadro clínico e diagnóstico diferencial entre subtipos de LPF.

Subtipo, OMIM e ORPHA	Gene afetado, cromossomo e função	Fenótipo
<p>LPF 1 (<i>Köbberling</i>)</p> <p>OMIM: %608600</p> <p>ORPHA:79084</p>	<p>Desconhecido</p>	<p>Início em idade jovem, piora na perimenopausa.</p> <p>Lipoatrofia de MMII, variável em MMSS.</p> <p>Acúmulo de gordura abdominal (subcutânea e intra-abdominal), cervico-torácica e face.</p> <p>Resistência à insulina e síndrome metabólica.</p>
<p>LPF2 (<i>Dunnigan</i>)</p> <p>OMIM: #151660</p> <p>ORPHA:2348</p>	<p><i>LMNA</i>, 1q21</p> <p>Montagem nuclear, organização da cromatina, membrana nuclear e telômeros</p>	<p>Início na puberdade.</p> <p>Lipoatrofia de MMII, MMSS e abdome.</p> <p>Acúmulo de gordura em face, pescoço, axilas, suprapúbico e intrabdominal.</p> <p>Resistência à insulina e síndrome metabólica.</p>

Subtipo, OMIM e ORPHA	Gene afetado, cromossomo e função	Fenótipo
		Cardiopatias, alterações tendíneas e musculoesqueléticas podem estar presentes.
LPF 3  OMIM: #604367 ORPHA:79083	<i>PPARG</i> , 3p25  Adipogênese	Início na idade adulta.  Lipoatrofia menos grave.  Ausência de acúmulo em face e pescoço.  Complicações metabólicas graves  Hipertensão arterial grave.
LPF 4  OMIM #613877 ORPHA:280356	<i>PLIN1</i> , 15q26  Formação de gotículas lipídicas citoplasmáticas	Início na infância. Lipodistrofia em membros.  Acúmulo de gordura em face e pescoço pode ou não estar presente.  Resistência à insulina e síndrome metabólica.

Subtipo, OMIM e ORPHA	Gene afetado, cromossomo e função	Fenótipo
LPF 5  OMIM #615238 ORPHA:435651	<i>CIDECA</i> , 3p25  Diferenciação de pré-adipócitos, formação de gotículas lipídicas	Início na infância.  Lipoatrofia em membros e tecido adiposo subcutâneo abdominal.  Ausência de acúmulo anormal de gordura.  Pseudo-hipertrofia muscular marcada.  Cetoacidose diabética, albuminúria.
LPF 6  OMIM #615980 ORPHA:435660	<i>LIPE</i> , 19q13  Regulação da lipólise	Início na idade adulta.  Lipoatrofia em membros.  Acúmulo de gordura em aparência cushingóide, inclusive em dorso.  Resistência à insulina e síndrome metabólica.

Subtipo, OMIM e ORPHA	Gene afetado, cromossomo e função	Fenótipo
		Distrofia muscular e altos níveis de CPK.
LPF7  OMIM: *601047  ORPHA: N/D	CAV1, 7q31  Formação da caveolina	Mulher de 28 anos com lipoatrofia atípica no hemicorpo superior, dislipidemia grave e pancreatite recorrente.  Características congênitas e síndrome neurodegenerativa.

Fonte: Adaptado<sup>1,4,22,23,26</sup>

# Os códigos de catalogação para doenças raras OMIM e ORPHA foram representados acima.

Notas: *CAV1*, Caveolina 1; *CIDEA*, morte celular induzida por DFFA como efetor C; *LIPE*, Lipase sensível a hormônios; *LMNA*, lamina nuclear A/C; LPF, lipodistrofia parcial familiar; MMII, membros inferiores; MMSS, membros superiores; N/D, não disponível; *PLIN1*, Perilipina 1; *PPARG*, receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo.

Atualmente, a forma mais prevalente de Lipodistrofia Parcial Adquirida (LPA) afeta aproximadamente 50% dos indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Isso está diretamente relacionado a certas classes de antirretrovirais, incluindo inibidores de protease (IP) de primeira e segunda geração. Os inibidores de protease de primeira geração, como nelfinavir e indinavir, desencadeiam uma série de efeitos deletérios no TA, incluindo a inibição da diferenciação dos adipócitos, resistência à insulina e aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos e macrófagos infiltrados no TA. Por outro lado, os inibidores de protease de segunda geração, como ritonavir e lopinavir, causam danos no TA por meio da indução

de estresse oxidativo e modificação na secreção de adipocinas. No contexto dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), as moléculas de primeira geração, como estavudina e zidovudina, desempenham um papel na lipoatrofia subcutânea, enquanto os ITRN de segunda geração, como o tenofovir, não apresentam esses efeitos. Além dos efeitos dos antirretrovirais, a própria infecção pelo HIV pode contribuir para o desenvolvimento da lipodistrofia. A infecção dos adipócitos e dos macrófagos, considerados reservatórios de replicação viral, promove a liberação de proteínas virais que alteram o fenótipo adipocitário. Além disso, os macrófagos sofrem uma transição de um padrão anti-inflamatório (M2) para um pró-inflamatório (M1), resultando na produção de citocinas pró-inflamatórias e na indução de resistência à insulina. Nesse cenário, os níveis séricos de leptina tendem a se manter normais ou elevados, enquanto a adiponectina apresenta redução<sup>1,4,27</sup>.

A forma mais conhecida de Lipodistrofia Parcial Adquirida (LPA) não relacionada ao HIV, é denominada Síndrome de Barraquer-Simons (OMIM #608709, ORPHA:79087). Esta forma de lipodistrofia é adquirida ao longo da vida, não apresenta evidência de hereditariedade e não possui VP nos genes atualmente associados à lipodistrofia. Acomete predominantemente mulheres e se caracteriza pela perda de TAS na parte superior do corpo, com progressão simétrica, gradual e cefalocaudal. Isso significa que a condição afeta progressivamente áreas como a face, o pescoço, os ombros, os braços e o tronco, poupando a gordura subcutânea abdominal e dos membros inferiores. Isso resulta em um acúmulo de TAS na parte inferior do corpo, o oposto da LPF2. A Síndrome de Barraquer-Simons pode ser desencadeada por diversos fatores, incluindo infecções virais agudas, como o sarampo, o uso de medicamentos, doenças agudas, e doenças autoimunes, como glomerulonefrite membranoproliferativa, hipocomplementemia, lúpus eritematoso sistêmico (LES), dermatomiosite e esclerodermia. Além disso, outros mecanismos desencadeadores ainda não foram completamente elucidados. Cerca de 250 casos



desta síndrome foram relatados, principalmente em pessoas de descendência europeia, sem histórico familiar prévio de lipodistrofia. Embora VP no gene LMNB2 tenham sido identificadas em alguns pacientes, a herança genética ainda não está totalmente esclarecida. É importante observar que, diferentemente de outros tipos de lipodistrofia, a resistência à insulina e complicações metabólicas relacionadas são menos frequentes e menos graves na Síndrome de Barraquer-Simons. Isso pode ser atribuído à preservação ou ao aumento de TAS nas regiões glúteas e nos membros inferiores. Cerca de 10% dos pacientes podem desenvolver DM, glomerulonefrite membranoproliferativa e drusas, que são acúmulos de material extracelular amarelo ou branco nos olhos. Nos pacientes com doença renal, a perda de gordura tende a ser iniciada mais precocemente. Há evidências sugestivas de uma possível etiologia autoimune na destruição dos adipócitos, já que a maioria dos pacientes apresenta níveis séricos reduzidos de complemento (C3) e a presença do fator nefrítico C3, um autoanticorpo que bloqueia a degradação da enzima C3 convertase<sup>4,12</sup>.

### **c. OUTRAS LIPODISTROFIAS**

Existem outras lipodistrofias genéticas ainda não classificadas de forma definitiva, mas que apresentam herança autossômica dominante. Elas podem se manifestar de maneira diversificada, tanto em relação ao padrão de distribuição de gordura quanto às complicações metabólicas envolvidas. Em algumas situações, elas podem estar associadas a outras síndromes. Abaixo, estão as principais delas.

A síndrome SHORT (baixa estatura, hiperextensibilidade das articulações, hérnia inguinal, depressão ocular, anomalia de Rieger e atraso na dentição), OMIM #269880, ORPHA:3163, envolve o gene PIK3R1 (subunidade reguladora alfa de fosfatidilinositol 3-quinase), que afeta a distribuição de gordura corporal e regula a atividade óssea, e pode resultar em perda total ou parcial de TAS. A condição possui

um amplo espectro clínico e casos leves podem ser subdiagnosticados, sendo causa de diabetes aparentemente não sindrômica em indivíduos magros<sup>1,4</sup>.

As síndromes progeroides são condições raras que resultam em um envelhecimento precoce que se manifesta após o nascimento. Um exemplo disso é a doença de Hutchinson-Gilford, OMIM #176670, ORPHA:740, que se caracteriza pela presença de alopecia, anomalias craniofaciais, malformações esqueléticas, osteólise e a perda parcial ou total do TAS, mas a função cognitiva costuma ser preservada<sup>1,4</sup>.

As lipomatoses, também denominadas Síndrome de Madelung, lipomatose simétrica múltipla ou doença de Launois-Bensaude, foram inicialmente descritas por Otto Madelung em 1888, ainda sem etiologia claramente definida. Esta condição se caracteriza pelo desenvolvimento anormal de tecido adiposo na região superior do corpo, especialmente ao redor do pescoço, ombros e parte superior dos braços, apresentando manifestações como "colar de cavalo", "bochecha de hamster", "aspecto pseudo atlético" ou "giba de búfalo", variando conforme a localização. Predominantemente observada em mulheres de meia-idade, os sintomas distintivos abrangem o acúmulo simétrico de gordura, ocasionando deformidades e comprometimento da mobilidade articular. A dor é uma manifestação comum nas áreas afetadas, resultante da pressão exercida pelo excesso de tecido adiposo, enquanto a limitação da mobilidade afeta adversamente a movimentação regular dos membros superiores. Em casos mais graves, pode ocorrer compressão das vias aéreas, o que pode levar a insuficiência respiratória. A etiologia, apesar de não plenamente compreendida, apresenta associações em alguns casos com o consumo crônico de álcool ou possíveis contribuições genéticas. No que tange ao tratamento, abordagens cirúrgicas para a remoção do excesso de tecido adiposo são consideradas. Entretanto, a cirurgia pode ser desafiadora devido à simetria da condição e à invasão do tecido em áreas sensíveis. Terapias a laser e outras modalidades menos invasivas têm sido investigadas em casos específicos. Em virtude

da raridade dessa condição, torna-se imperativo que os indivíduos afetados busquem orientação junto a profissionais médicos especializados em doenças raras, visando um diagnóstico preciso e a formulação de um plano de tratamento adequado<sup>1,4,28,29</sup>.

Mais informações estão detalhadas na tabela 3.

Tabela 3. Classificação e principais tipos de heranças das lipodistrofias.

<b>Tipo de herança</b>	<b>Subtipo</b>	<b>Padrão de distribuição de gordura</b>	<b>Genes envolvidos</b>
Autossômica recessiva	Lipodistrofia Generalizada Congênita (LCG)	Ausência quase total de gordura corporal, pseudo-hipertrofia muscular, complicações metabólicas	<i>AGPAT2, BSCL2, CAV1, PTRF, PCYT1A, PPARG</i>
	Síndromes Progeroides	Ausência parcial ou generalizada de gordura corporal, sinais progeroides, complicações metabólicas variáveis	<i>LMNA, MPSTE24, SPRTN, WRN, BANF1</i>
Autossômica dominante	Lipodistrofia Parcial Familiar (LPF)	Ausência de gordura em membros, complicações metabólicas	<i>LMNA, PPARG, AKT2, PLIN1</i>

	Síndromes Progeroides	Ausência parcial ou generalizada de gordura corporal, sinais progeroides, complicações metabólicas variáveis	<i>LMNA, FBN1, CAV1, POLD1, KCNJ6, BANF1</i>
	Síndrome SHORT	Perda variável de gordura, complicações metabólicas	<i>PIK3R1</i>
Adquirida	Lipodistrofia Generalizada Adquirida (LGA)	Ausência quase total de gordura corporal, complicações metabólicas	Desconhecido
	Lipodistrofia Parcial Adquirida (LPA)	Ausência de gordura no hemicorpo superior com aumento de gordura na porção inferior, complicações metabólicas leves ou ausentes	Desconhecido*
Variável	Síndrome de Madelung ou Lipomatose Benigna	Tipo 1: Lipomatose Difusa Congênita. Localizada principalmente em tronco, mal delimitada	Não hereditária

		<p>Tipo 2: Lipomatose Difusa Simétrica.</p> <p>Desenvolve-se na vida adulta, inicialmente na região cervical.</p>	Hereditária
		<p>Tipo 3: Lipomatose Múltipla. Numerosos lipomas subcutâneos pequenos, encapsulados, principalmente nos membros</p>	Desconhecida

Fonte: Adaptado<sup>1,4,26</sup>.

\*A variante patogênica no gene *LMNB2* foi relatada causadora de lipodistrofia parcial adquirida em nove pacientes (HEGELE *et al.*, 2006).

Notas: *AGPAT2*, 1-Acilglicerol-3-Fosfato O-aciltransferase 2; *AKT2*, serina/treonina quinase 2; *BANF1*, fator de barreira à autointegração 1; *BSCL2*, Seipina; *CAV1*, Caveolina 1; *CIDEA*, morte celular induzida por DFFA como efetor C; *FBN1*, fibrilina 1; *KCNJ6*, canal 2 de potássio retificador interno ativado pela proteína G; *LMNA*, lamina nuclear A/C; LPF, lipodistrofia parcial familiar; MMII, membros inferiores; MMSS, membros superiores; *PCYT1A*, carnitina palmitoil transferase 1; *PIK3R1*, subunidade reguladora alfa de fosfatidilinositol 3-quinase; *PLIN1*, Perilipina 1; *POLD1*, polimerase delta 1; *PPARG*, receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo; *PTRF*, polimerase 1 associada à caveolina; *SPRTN*, Spartan; *WRN*, helicase da síndrome de Werner; *ZMPSTE24*, zinco-metalopeptidase STE24.

#### d. CRITÉRIOS CLÍNICOS DE SUSPEIÇÃO DAS SÍNDROMES LIPODISTRÓFICAS

O diagnóstico da LD pode ser desafiador, sobretudo na sua forma parcial, mas algumas abordagens clínicas e exames podem ser úteis no processo de identificação da condição. São eles<sup>1,2,4,9,22</sup>:

i. **História Detalhada:** Realizar uma avaliação minuciosa da história do paciente, incluindo antecedentes familiares, presença de doenças autoimunes (como miosite, DM1, hepatite autoimune, entre outras) e complicações cardiometabólicas precoces.

ii. **Exame Físico:** Realizar um exame físico completo, com enfoque na perda de TAS localizada ou generalizada, que está fora da faixa da normalidade. Isso pode ser particularmente desafiador em casos de LD parcial e em homens, onde a perda de gordura pode se assemelhar à variação normal. Muitas vezes, a perda de gordura é progressiva, o que pode atrasar o diagnóstico.

iii. **Avaliação da Composição Corporal:** Utilizar a mensuração da prega cutânea ou métodos de imagem, como DXA (absorciometria de raios X de dupla energia) ou ressonância magnética de corpo inteiro, para avaliar a distribuição de gordura e a presença de lipoatrofia.

iv. **Avaliação do *Status* Metabólico:** Verificar os parâmetros metabólicos do paciente, incluindo níveis de glicose, lipídios, entre outros.

v. **Testes Genéticos:** Recentemente, testes genéticos têm desempenhado um papel importante no diagnóstico de LD. Isso pode incluir o sequenciamento de genes candidatos, painéis de genes candidatos ou até mesmo o sequenciamento do exoma. No entanto, é importante destacar que um teste genético negativo não exclui a condição, pois existem evidências de *loci* adicionais associados à lipodistrofia genética ainda não descobertos e descritos.

vi. **Aconselhamento Genético e Triagem Familiar:** O aconselhamento genético e a triagem de membros da família afetados (“rastreo em cascata”) podem ser cruciais para entender a história natural da doença e identificar outras pessoas em risco, o que pode justificar uma maior prevalência de casos em determinadas regiões e centros de referência.

Embora critérios diagnósticos específicos para LD ainda não tenham sido completamente estabelecidos, algumas características clínicas podem aumentar a suspeição. Tais achados estão descritos na tabela abaixo.

Tabela 4. Características que aumentam a suspeição de síndrome lipodistrófica

<b>Achados em exame físico</b>	<b>Alterações em crianças</b>	<b>Alterações metabólicas e complicações</b>	<b>Fenótipo familiar ou complicações</b>
Ausência de gordura regional ou generalizada	Atraso de crescimento em bebês/crianças	DM com uso de altas doses de insulina ( $\geq 200$ unidades/dia, $\geq 02$ unidades/kg/dia ou uso insulina U500)	Achados físicos semelhantes ou complicações metabólicas
Musculatura proeminente	Hiperfagia significativa (choro incessante,	Hipertrigliceridemia grave ( $\geq 500$ mg/dL com ou sem terapia, $\geq$	

	irritabilidade ou agressividade)	250 mg/dL a despeito de dieta e terapia)	
Flebomegalia		História de pancreatite aguda secundária à hipertrigliceridemia	
Acantose <i>nigricans</i> grave		Doença hepática esteatótica relacionada à disfunção metabólica (DHEDM) em não obesos	
Xantoma eruptivo		Cardiomiopatia de início precoce	
Aparência cushingoide, acromegaloide ou progeroide de início prematuro		SOP	

Fonte: Adaptado<sup>1,2,4,9,19</sup>.

É importante lembrar que existem diversos diagnósticos diferenciais que devem ser considerados devido à apresentação clínica, incluindo outras condições que causam perda de peso, como desnutrição, anorexia nervosa, DM mal controlado,



tireotoxicose, insuficiência adrenal, caquexia relacionada ao câncer, HIV avançado e infecções crônicas. Nas generalizadas, destacam-se mutações no receptor de insulina, acromegalia/gigantismo, Síndrome Progeroide Neonatal, Síndrome diencefálica, enquanto que nas parciais, Síndrome de Cushing, obesidade truncal, lipomatose simétrica múltipla e outras doenças progeróides. Portanto, o diagnóstico da LD deve ser feito com base em uma avaliação abrangente que leve em consideração todos esses aspectos clínicos e laboratoriais<sup>1,2,4,10,12,19</sup>.

#### **e. CRITÉRIOS ANTROPOMÉTRICOS PARA DETERMINAR O DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES LIPODISTRÓFICAS**

Devido à ampla heterogeneidade clínica e fenotípica da lipodistrofia (LD), que engloba formas típicas e atípicas documentadas na literatura, diagnosticar a LD, especialmente sua forma parcial, é uma tarefa complexa que pode gerar equívocos na prática médica. A condição frequentemente se assemelha a outras doenças mais prevalentes, como mencionado anteriormente. Portanto, a realização de um exame físico minucioso, incluindo a observação de sinais clínicos sugestivos da síndrome, é crucial para suspeitar da LD, uma vez que a escassez de TAS é a característica sine qua non para o diagnóstico. Dada a disponibilidade limitada de testes genéticos e a ausência de bases genéticas estabelecidas para o subtipo LPF1, tornou-se essencial buscar ferramentas que auxiliem no diagnóstico clínico da LPF<sup>1,2,10,21,22,30-32</sup>.

Nesse contexto, são frequentemente empregados métodos não invasivos, em conjunto com os achados clínicos e o exame físico, para avaliar a composição corporal em pacientes com LD. Entre as técnicas amplamente utilizadas, destacam-se a bioimpedância, ressonância magnética, aferição de dobras cutâneas e densitometria de dupla emissão de raio-X (DXA). Essas abordagens visam fornecer informações sobre a distribuição da gordura corporal, auxiliando na distinção entre os diferentes subtipos de LD. Em indivíduos com DM que apresentam perda de gordura corporal

generalizada ou parcial, deve-se considerar a possibilidade de lipodistrofias hereditárias ou adquiridas <sup>1,2,10,21,22,30-32</sup>.

Os principais parâmetros antropométricos envolvidos no diagnóstico da LPF estão resumidos na tabela 4. Por exemplo, uma prega cutânea na face anterior da coxa (DC) com espessura inferior a 10 mm em homens e 22 mm em mulheres é sugestiva do diagnóstico. Guíllin e colaboradores propuseram uma medida conhecida como índice de Köb para auxiliar no diagnóstico de pacientes com LPF1. Esse índice é calculado pela razão entre a dobra cutânea subescapular e a da panturrilha. De acordo com o estudo, um índice de Köb maior que 3.477 é altamente indicativo dessa síndrome, com uma sensibilidade de 89% e especificidade de 84%. É importante mencionar que existe um subgrupo de pacientes que não atende aos critérios do índice de Köb, mas que exibe um fenótipo típico com outras medidas antropométricas que sugerem a suspeita de LPF, denominada LPFX (atípica) <sup>1,2,10,21,22,30-32</sup>.

Em casos de dúvida quanto à presença de LD, além da medida da DC, a avaliação por DXA pode ser realizada. Em um estudo envolvendo pacientes com lipodistrofia relacionada ao HIV, desenvolveu-se um método objetivo para quantificar a lipoatrofia, conhecido como índice de razão de massa de gordura (FMR), que é a razão entre a porcentagem de massa de gordura do tronco e dos membros inferiores. Em um estudo com pacientes LPF2, propôs-se um ponto de corte para o FMR acima de 1.2 para identificar esse subtipo, destacando a utilidade da DXA como método de avaliação da composição corporal nesse grupo de pacientes. Além disso, a razão entre a massa gorda das pernas em gramas e a massa gorda total em gramas, denominada índice PAR, sugere a presença de LPF quando a massa gorda das pernas representa menos de 25% da massa gorda total. Estas técnicas, em conjunto com a avaliação clínica, podem oferecer uma base sólida para o diagnóstico preciso da LD, contribuindo para a identificação e manejo adequado da doença <sup>1,2,10,21,22,30-32</sup>.

Tabela 5. Parâmetros antropométricos para o diagnóstico da LD.

Parâmetro	Valor de Referência para o Diagnóstico de LPF
Prega cutânea da face anterior da coxa em milímetros (mm)	Homens: < 11 mm Mulheres: < 22 mm
Razão de percentual de gordura em tronco por percentual de gordura em pernas (índice <i>fat mass ratio</i> ou FMR)	> 1.2
Razão entre massa gorda das pernas em gramas por massa gorda total em gramas (PAR)	< 25%
Percentual isolado de gordura nas pernas	< 25%
Índice de Köb (razão entre dobra cutânea subescapular e de panturrilha em milímetros) – apenas para LPF1 (Síndrome de <i>Köbberling</i> )	> 3.477

Fonte: Adaptado <sup>1,2,10,21,22,30-32</sup>

#### f. O TECIDO ADIPOSEO E A PATOGÊNESE DAS LIPODISTROFIAS

Sabe-se que a principal alteração nas LD's é a redução e disfunção da gordura subcutânea, o que a caracteriza como uma adiposopatia. O TA, outrora visto como órgão inativo, é, na verdade, um órgão endócrino altamente ativo que regula a homeostase do corpo, interagindo com o sistema nervoso central, fígado, sistema digestivo e imunológico. O TA produz fatores endócrinos, como a leptina, que regulam o equilíbrio energético<sup>33-46</sup>.

As LD's podem ser consideradas um modelo extremo da síndrome metabólica (SM), o que as torna um paradoxo quando comparadas à obesidade. Geralmente, pessoas com LD têm um peso saudável ou sobrepeso, mas sofrem de resistência à insulina e sérias complicações cardiometabólicas. Isso destaca a importância de avaliar não apenas o peso, mas também a distribuição da gordura corporal, especialmente em relação aos locais que podem agravar ou reduzir a inflamação. A compreensão atual sugere que o denominador comum entre essas condições é a capacidade reduzida dos depósitos do TA de armazenar o excesso de energia. Em ambos os casos, quando a gordura não pode ser armazenada nos depósitos considerados "seguros", ela se acumula em depósitos "secundários", menos adequados para o armazenamento de energia excedente, causando depósito ectópico. Isso inclui órgãos como o fígado, músculo esquelético, pâncreas, rim e coração, onde a gordura pode prejudicar a função celular, especialmente a ação da insulina, gerando resistência<sup>33-46</sup>.

As LD's são um exemplo das consequências de não acomodar eficazmente o excesso de ingestão de energia. Uma pequena fração do excesso de energia é armazenada pós-prandialmente como glicogênio, uma molécula altamente hidrofílica e pesada, nos músculos esqueléticos e no fígado. A maioria acaba sendo armazenada em gotículas lipídicas neutras [principalmente sob a forma de triacilglicerol (TAG)] no interior de organelas citosólicas conhecidas como gotículas lipídicas. No WAT, uma única gotícula lipídica unilocular ocupa até 90% do volume celular e pode atingir 100

mm de diâmetro, enquanto na maioria dos outros tipos de células, as gotículas são quase sempre multiloculares e geralmente menores que 1 mm de diâmetro<sup>33-46</sup>.

O TA é normalmente categorizado como tecido adiposo branco (WAT) ou tecido adiposo marrom (BAT), baseado na sua morfologia e funções fisiológicas distintas. Em humanos, o WAT está predominantemente localizado em depósitos subcutâneos (TAS) ou viscerais (VAT), enquanto o BAT é encontrado principalmente em recém-nascidos entre as escápulas e raramente em áreas do tronco superior e perirrenal em adultos. A principal função do WAT é armazenar gordura em uma grande gotícula lipídica unilocular no citosol dos adipócitos durante condições alimentares. Ao contrário do WAT, o BAT armazena gordura em gotículas lipídicas multiloculares para subsequente hidrólise e dissipação de energia como calor, através de um processo conhecido como termogênese não-tremor. Embora o BAT tenha gerado considerável interesse como alvo de terapias para perda de peso, especialmente para a obesidade, ele está presente apenas em alguns adultos e, mesmo assim, em pequenas quantidades, até o momento, não parece contribuir significativamente para fenótipos de LD em humanos

<sup>33-46</sup>.

O TAS é o maior dos depósitos de WAT em humanos, compreendendo normalmente 80% da massa de gordura total em pessoas eutróficas, enquanto o VAT representa apenas 5-10% em mulheres e 10-20% em homens. As gorduras subcutâneas femorais, glúteas e abdominais formam juntas os depósitos de TAS que são considerados os principais locais "seguros" para o armazenamento saudável de gordura. No entanto, no caso dos seres humanos, o TAS abdominal é dividido pela fáscia de Scarpa em dois compartimentos anatomicamente distintos conhecidos como TAS superficial e TAS profundo, sendo este último considerado "menos saudável", já que sua expansão está associada a resultados metabólicos menos favoráveis. O VAT compreende a gordura intrabdominal, incluindo a gordura retroperitoneal ao redor dos rins e a gordura intraperitoneal que envolve os órgãos digestivos; isso inclui a gordura

mesentérica, omental e epiploica. A distribuição relativa da massa de TA em um depósito de gordura versus outro, ou seja, TAS ou VAT, pode variar em indivíduos com peso normal, bem como em certas condições, como a obesidade, e isso pode ter um impacto significativo no metabolismo<sup>33-46</sup>.

A absorção, síntese (lipogênese) e quebra (lipólise) de gordura são controladas por vias envolvendo a interação complexa de várias proteínas em diferentes tecidos, proporcionando múltiplas oportunidades para regulação. De fato, essas vias geralmente estão sujeitas a uma regulamentação hormonal, neural e nutricional rigorosas, e a perda do controle homeostático dessas vias pode ter graves consequências metabólicas, como observado em formas genéticas de LD, causadas por VP em genes que codificam proteínas diretamente envolvidas nessas vias, como a Perilipina 1 (PLIN1), que causa a LPF 4<sup>33-46</sup>.

As taxas basais de lipólise não são consistentemente diferentes nos diferentes depósitos de tecido adiposo, mas a lipólise estimulada por hormônios é mais alta nos depósitos de VAT, seguida pelo TAS abdominal e mais baixa no TAS gluteofemoral em humanos. Isso sugere que a gordura armazenada no depósito de TAS gluteofemoral é mais resistente à liberação induzida por hormônios e pode ser uma das razões para a associação mais favorável da adiposidade corporal inferior com a saúde metabólica. Além disso, o VAT parece ser mais resistente aos efeitos antilipolíticos da insulina e pode impactar especialmente o metabolismo hepático, uma vez que qualquer excesso de ácido graxo não esteroidal (AGNE) e glicerol liberado do VAT drenam diretamente para a circulação portal e, posteriormente, para o fígado<sup>33-46</sup>.

O TA é um órgão funcionalmente dinâmico e composto por diferentes tipos de células, incluindo adipócitos, células derivadas do sangue como macrófagos e outras células imunes, células endoteliais, pericitos e células precursoras de adipócitos. Essas células secretam várias moléculas regulatórias, incluindo hormônios, fatores de

crescimento, citocinas e lipídios, conhecidas como adipocinas. As adipocinas, como adiponectina, leptina e resistina, podem atuar localmente (autócrinas e parácrinas) ou entrar na corrente sanguínea e afetar outros tecidos de maneira endócrina. A leptina é uma das adipocinas mais conhecidas e tem um papel bem definido como um sinal de feedback homeostático para o cérebro, regulando o comportamento alimentar e o gasto energético. No entanto, a resistência à leptina pode ocorrer em indivíduos com obesidade, levando a níveis elevados de leptina sem controle adequado da ingestão energética. Outras adipocinas, como adiponectina, adipsina, apelina, resistina, visfatina, FABP4 (proteína de ligação a ácidos graxos de adipócitos tipo 4), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6), também foram identificadas, mas seu papel exato no funcionamento do TA ainda é incerto. A adiponectina, por exemplo, parece desempenhar um papel benéfico na sensibilidade à insulina e na proteção contra certas doenças metabólicas, embora existam incertezas sobre sua função real. A expansão do TA pode ocorrer por meio da hipertrofia dos adipócitos existentes ou pela hiperplasia, que envolve o aumento no número de adipócitos. A capacidade de expandir o TA por meio da hiperplasia parece ser importante para a manutenção da saúde metabólica. O desenvolvimento do TA ocorre durante a vida fetal e continua na vida adulta, e vários fatores genéticos e ambientais podem influenciar essa expansão. O tamanho dos adipócitos, a capacidade de hiperplasia e a morfologia do TA podem variar entre os indivíduos, afetando a suscetibilidade a distúrbios metabólicos. A expansão hipertrofiada do TA e a limitação na capacidade de hiperplasia podem contribuir para a SM, que inclui obesidade abdominal, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Portanto, a capacidade de um indivíduo expandir o TA por meio da hiperplasia é um fator importante na determinação da saúde metabólica. A distribuição de gordura no corpo, como a gordura abdominal em comparação com a subcutânea, também desempenha um papel crucial nesse contexto. O equilíbrio entre a expansão hipertrofiada e hiperplásica do TA e a

regulação das adipocinas são fundamentais para a saúde metabólica e podem influenciar a suscetibilidade a doenças metabólicas, como T2DM e DCV<sup>33-46</sup>.

Esse conjunto de informações delinea os processos envolvidos no armazenamento de energia, suas implicações na saúde e os mecanismos subjacentes à resistência à insulina em contextos de LD, fornecendo uma base sólida para a pesquisa e compreensão dessas complexas interações metabólicas<sup>33-46</sup>.

#### **g. COMPLICAÇÕES METABÓLICAS ASSOCIADAS E MORTALIDADE**

As lipodistrofias podem desencadear uma doença metabólica multissistêmica, intensificada pela resistência à insulina, predominantemente grave na forma generalizada (LG). O DM emerge precocemente, geralmente resistente ao tratamento com antidiabéticos e insulina. Pacientes com LG, devido ao DM descontrolado e comorbidades, apresentam propensão a infecções. A hipertrigliceridemia é grave, podendo se associar a xantomas eruptivos e precipitar pancreatite aguda. A doença hepática pode progredir para esteatohepatite e cirrose. Pode ocorrer proteinúria e evolução para doença renal crônica (DRC). Problemas cardiovasculares, como cardiomiopatia, arritmias e doença aterosclerótica precoce, são causas significativas de morbimortalidade, tanto nas formas parciais quanto nas generalizadas<sup>1,2,4,18,19,22</sup>.

Nota-se um aumento da propensão a infecções, mesmo sem DM ou complicações metabólicas, possivelmente relacionado aos baixos níveis de leptina. Pacientes com AGL podem desenvolver doenças linfoproliferativas e linfomas devido à função imunológica anormal. Baixos níveis de leptina em LG resultam em aumento do apetite, ingestão excessiva de alimentos e ansiedade alimentar, especialmente durante o crescimento. Tanto a deficiência de leptina quanto a resistência à insulina podem afetar a função reprodutiva, em subtipos específicos de LD, como a deficiência de seipina, especialmente em homens<sup>1,2,4,18,19,22</sup>.



A expectativa de vida é reduzida em muitos pacientes com LD. As principais causas de mortalidade são a pancreatite aguda, sepse, doença hepática terminal, malignidades, complicações do DM, eventos cardiovasculares e infecções graves. Estudos nacionais do Brasil e Turquia indicaram alta mortalidade em LGC1 e LGC2, especialmente por sepse e complicações cardiovasculares <sup>1,2,4,18,19,22</sup>.

#### **h. RASTREIO DAS COMPLICAÇÕES CRÔNICAS E TRATAMENTO**

Os mecanismos moleculares de resistência à insulina e complicações metabólicas nos pacientes com LD, especialmente nas formas hereditárias, não estão claramente estabelecidos. Muitas formas clínicas ainda não tiveram sua VP identificada e, entre aquelas já descritas, não se sabe ao certo a penetrância na população geral. Por ser de diagnóstico essencialmente clínico, estas doenças consideradas raras e pouco conhecidas pela maioria dos médicos podem passar despercebidas na prática clínica diária. Acredita-se que muitos pacientes com DM, dislipidemia e/ou doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (DHEDM), notadamente aqueles com peso normal ou leve excesso de peso, possam ter uma forma atípica de LP. Ainda mais, alguns indivíduos com obesidade e acúmulo de TA predominantemente em região abdominal e escassez de gordura periférica, podem também corresponder a formas parciais de LD 's com fenótipo menos aparente <sup>1,2,4,18,19,22,47</sup>.

Em 2016 foi publicado um guia multidisciplinar para orientar o seguimento clínico desses indivíduos, baseado nas comorbidades relacionadas, com triagem anual para DM, dislipidemia e doenças hepática, renal, cardíaca e reprodutiva<sup>4</sup>.

Em relação ao DM, é recomendado o rastreio anual com glicemia de jejum (GJ), hemoglobina glicada fração A1c (A1c) ou teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75 gramas de glicose se indicado pelas diretrizes atuais. É recomendada a dosagem de triglicérides anualmente ou caso o paciente apresente dor abdominal

(para o diagnóstico de pancreatite) ou xantoma, além de lipidograma completo ao diagnóstico e anualmente após os 10 anos. Em relação à doença hepática, recomenda-se a dosagem anual de transaminases [transaminase oxalacética ou aspartato aminotransferase (AST ou TGO) e transaminase pirúvica ou alanina aminotransferase (ALT ou TGP)]; a ultrassonografia de abdome deve ser solicitada ao diagnóstico e se houver indicação clínica; a biópsia hepática apenas se indicação clínica; a elastografia hepática tornou-se um exame adicional para estimar o tamanho hepático e esplênico, grau da esteatose e presença de fibrose ou hipertensão portal. A dosagem de gonadotrofinas, esteróides gonadais e ultrassonografia pélvica devem ser realizados conforme indicação clínica na suspeita de disfunção reprodutiva, com estadiamento puberal anual na criança; crianças com LG podem apresentar adrenação precoce, puberdade precoce central ou hipogonadismo central, enquanto que oligo ou amenorréia, redução da fertilidade e SOP são comuns nas mulheres. Pelo risco de desenvolvimento de doença cardíaca, recomenda-se a aferição da pressão arterial pelo menos uma vez ao ano; nos pacientes com LGC e doenças progeróides, o eletrocardiograma e o ecocardiograma podem ser realizados anualmente, além de, ao diagnóstico e se indicação clínica, na LPF e LGA; avaliação de isquemia e arritmia devem ser consideradas nos progeróides e LPF com cardiomiopatia. Diante da possibilidade de presença de doença renal, avaliação de proteinúria (pela urina de 24h ou relação albumina/creatinina) e em alguns casos selecionados pode ser considerada a realização de biópsia renal. Pode haver um maior risco de malignidade em alguns casos, com descrição em algumas síndromes progeróides típicas (como Bloom e Werner), além da presença de linfomas (particularmente célula T) na forma generalizada adquirida, com prevalência de 7%, na qual há recomendação de exame anual da pele e gânglios; a LG tem sido descrita como manifestação paraneoplásica de astrocitoma pilocítico e pode ser considerada a triagem para tumores cerebrais em crianças com as formas generalizada adquirida ou generalizada congênita atípica

Até o presente momento, não há cura e tratamento que possa restabelecer o tecido adiposo. O tratamento não medicamentoso deve ser instituído, com dieta balanceada em macronutrientes, com 50-60% das calorias diárias ingeridas compostas por carboidratos, 20-30% por gordura e aproximadamente 20% de proteína, preferencialmente por carboidratos complexos ricos em fibras, gordura cis-monoin saturada e ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa. Em episódios de pancreatite aguda induzida por hipertrigliceridemia, recomenda-se dieta com muito baixa gordura (<20g ao dia). Existe alguma quantidade de leptina no leite materno, o que pode amenizar a doença nos primeiros meses de vida. À medida que as crianças abandonam o aleitamento exclusivo e passam a ingerir outros alimentos, a trigliceridemia e as transaminases tendem a piorar significativamente. Assim, mesmo em crianças na primeira infância, a restrição de gordura saturada é fundamental, sendo importante o acompanhamento com uma nutricionista que entenda a fisiopatologia da doença. Caso o paciente não apresente contraindicações específicas, exercícios devem ser encorajados e, segundo as mais recentes recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicadas em 2020, adultos pratiquem atividade física de moderada intensidade de 150 a 300 minutos por semana ou de 75 a 150 minutos de nível intenso. Aqueles que possuem subtipos com predisposição a cardiomiopatia devem ser submetidos à avaliação cardíaca antes de iniciar atividade física<sup>1,2,4,18-20,22,47-49</sup>.

Em determinados países, a metreleptina, uma forma recombinante humana da metionil leptina, é aprovada como a única intervenção farmacológica destinada especificamente ao tratamento da lipodistrofia. Essa substância representa a primeira abordagem terapêutica para indivíduos que apresentam disfunções metabólicas e endocrinológicas, podendo ser considerada inclusive como medida preventiva de complicações em crianças. No Japão, a aprovação para seu uso abrange tanto as formas generalizadas quanto as parciais desde 2013, enquanto nos Estados Unidos

essa autorização foi concedida em 2014 com restrição de uso exclusivamente para as formas generalizadas, assim como acontece na União Europeia (UE). No contexto brasileiro, até recentemente, a obtenção da metreleptina por pacientes em acompanhamento em centros de referência ocorria mediante ações judiciais intermediadas por associações dedicadas a doenças raras. Contudo, em março de 2023, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso para as formas generalizadas a partir dos 2 anos de idade e para as formas parciais a partir dos 12 anos. Essa atualização regulatória representa um marco significativo no acesso a tratamentos farmacológicos para pacientes com lipodistrofia no cenário brasileiro<sup>50-52</sup>.

Em um estudo, a metreleptina reduziu a hipertrigliceridemia e melhorou a glicemia em pacientes com hipoleptinemia grave com LP e alterações metabólicas graves (A1c maior que 8%, triglicérides maior que 500 mg/dL e leptina menor que 4 mg/dL). Contudo, em outro estudo não houve melhora glicêmica em pacientes com a forma parcial familiar tipo 2 (Dunnigan) que apresentavam leptina sérica menor que 7 mg/dL. Não há idade limite para iniciar o tratamento. Doses são ajustadas a cada três a seis meses dependendo de parâmetros metabólicos e mudança de peso, com avaliação clínica e laboratorial. O uso deve ser feito uma vez ao dia, pela via subcutânea, em qualquer horário do dia, com doses maiores para mulheres. A dose diária varia com o peso e o sexo. Para homens e mulheres abaixo de 40 kg, a dose inicial é de 0,06 mg/kg (0,012 mL/kg), devendo-se fazer ajustes de 0,02 mg/kg (0,004 mL/kg) conforme a clínica (tolerabilidade, perda de peso, apetite) e exames laboratoriais (controle do diabetes, transaminases, hipertrigliceridemia); a dose máxima diária é de 0,13 mg/kg (0,026 mL/kg). Para pacientes com mais de 40 kg de peso corporal, a dose inicial é de 2,5 mg (0,5 mL) para homens e 5 mg (1 mL) para mulheres, e os ajustes devem ser de 1,25 mg (0,25 mL) a 2,5 mg (0,5 mL), com dose diária máxima de 10 mg (2 mL). A metreleptina reduz a hiperfagia e frequentemente

leva à perda ponderal. Marcadamente reduz a glicemia de jejum na primeira semana e reduz cerca de 2% da HbA1c após um ano. Recomenda-se reduzir em 50% a dose de insulina ao iniciar o tratamento com metreleptina em pacientes com diabetes bem controlado pelo risco de hipoglicemia. Reduz triglicérides na primeira semana chegando a 60% de redução no primeiro ano, além de reduzir LDL colesterol e colesterol total, mas não altera o HDL. Reduz esteatose hepática, transaminases e escores para NASH dentro de 6 a 12 meses. Reduz proteinúria na maioria dos pacientes. Nas mulheres, a metreleptina normaliza as gonadotrofinas, o que leva à progressão normal da puberdade, ciclo menstrual e melhora da fertilidade. Reduz testosterona em mulheres, mas não altera a morfologia ovariana. Em homens, aumenta a testosterona. A resposta da metreleptina na forma parcial é menos robusta que na generalizada. Aproximadamente 30% dos pacientes apresentam efeitos adversos, como hipoglicemia (principal), além de reações locais à aplicação (eritema, urticária). Tem sido descrita a presença de anticorpos neutralizantes à leptina in vivo, o que pode levar à falha no tratamento e sepse. Apesar do uso da metreleptina, casos de linfoma de células T em pacientes com LGA, pancreatite, piora hepática e doença renal, relacionadas à lipodistrofia tem sido descritos<sup>47,50-52</sup>.

No Brasil, em dezembro de 2022 foi aprovada outra medicação para uso exclusivo no tratamento da hipertrigliceridemia grave nos portadores de lipodistrofia parcial. Trata-se da volanesorsena, um oligonucleotídeo antisense da apolipoproteína-CIII (apo-CIII). A apo-CIII é a principal determinante de concentração plasmática de triglicérides, já que regula as vias dependentes e independentes da lipase lipoprotéica (LPL), que são responsáveis pelo clearance das lipoproteínas ricas em triglicérides. O BROADEN foi um estudo multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, de fase 2/3, que incluiu um paciente brasileiro, avaliou a eficácia e segurança da medicação, e evidenciou redução significativa da hipertrigliceridemia

(-88%; 95% IC, -134 a -43) e da esteatose hepática (-53%) em indivíduos portadores de lipodistrofia parcial<sup>53-56</sup>.

Em síntese, diante do desafio representado pelo subdiagnóstico da síndrome lipodistrófica, resultante de sua raridade e da compreensão limitada por parte de muitos profissionais de saúde e da população em geral, este estudo destaca a necessidade premente de uma compreensão mais aprofundada e da caracterização da história natural dessa síndrome. A investigação da relação genótipo-fenótipo, especialmente associada às comorbidades, assume um papel crucial, dada a carência dessas informações na literatura. Esses dados, de grande relevância, fornecem subsídios essenciais para a implementação de um protocolo abrangente de avaliação e acompanhamento desses indivíduos, com o intuito de viabilizar diagnósticos e tratamentos mais precoces e adequados, contribuindo assim para aprimorar a qualidade de vida e reduzir as incidências de complicações e mortalidade. O presente estudo, ao detalhar as síndromes lipodistróficas e analisar suas manifestações cardiovasculares, metabólicas e hepáticas, propõe-se não apenas a aprofundar o conhecimento clínico e genético, mas também a fornecer insights valiosos para a trajetória evolutiva da doença ao longo do tempo, visando a otimização de estratégias diagnósticas precoces, prognósticos mais precisos e intervenções terapêuticas eficazes em prol da melhoria contínua da qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

## **2. OBJETIVOS**

### **a. GERAL**

O presente estudo propõe-se a detalhar os casos da síndrome lipodistrófica, tanto na sua forma parcial quanto generalizada, abrangendo a caracterização genótipo-fenótipo dos indivíduos acometidos, bem como analisar as alterações cardiometabólicas e hepáticas associadas a essa síndrome.

**b. ESPECÍFICOS**

- i. Realizar a avaliação molecular dos pacientes com diagnóstico clínico de lipodistrofia.
- ii. Construir um banco de dados com informações clínicas, laboratoriais e antropométricas a fim de organizar e permitir o seguimento sistemático dessa população.
- iii. Realizar o rastreamento em cascata de todos os casos-índices.
- iv. Realizar a avaliação de parâmetros laboratoriais ao diagnóstico (ou na primeira descrição em prontuário médico, se disponível) e o mais atualizado. Os seguintes parâmetros foram analisados:
  1. Níveis de A1c, glicemia plasmática, insulina sérica, HOMA IR e proteína C reativa
  2. Função hepática e cálculo do escore FIB-4
  3. Lipídios séricos
- v. Realizar a avaliação de parâmetros preditores de doença metabólica, hepática e cardiovascular através de:
  1. DXA para avaliar massa óssea e a composição corporal, notadamente a quantidade e distribuição da gordura corporal
  2. Ultrassonografia Doppler de abdome superior e elastografia transitória (Fibroscan) para avaliação de doença hepática mediante a presença de fibrose

3. Eletrocardiograma de 12 derivações.
4. Ecocardiograma com avaliação de geometria e função cardíaca, por técnicas convencionais e de strain miocárdico

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **a. DESENHO DO ESTUDO**

Este é um estudo transversal e retrospectivo, unicêntrico, que envolve pacientes com suspeita ou diagnóstico clínico de síndrome lipodistrófica, seja na forma parcial ou generalizada.

#### **b. POPULAÇÃO DO ESTUDO E SELEÇÃO DOS PACIENTES**

A população analisada no estudo englobou indivíduos com diagnóstico clínico confirmado ou suspeito de síndrome lipodistrófica, em acompanhamento no Ambulatório de Diabetes (AEND) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP). A seleção da amostra foi realizada mediante a amostragem de conveniência, justificada pela raridade desta patologia.

Todos os pacientes registrados no banco de dados foram contactados por meio de telefonemas ou mensagens via WhatsApp, sendo convidados a participar ativamente do estudo, o que envolvia avaliação presencial. Aqueles que não responderam, não mantiveram acompanhamento regular a partir de 2020 ou, lamentavelmente, faleceram, tiveram seus dados analisados retrospectivamente. Participantes em acompanhamento que concordaram em integrar a pesquisa, mediante à submissão a exames laboratoriais e avaliação presencial, procederam à formalização do consentimento por meio da assinatura do Termo de Consentimento



Livre e Esclarecido (TCLE) antes da coleta de dados. Indivíduos que não responderam, não puderam ou optaram por não participar especificamente da pesquisa, assim como aqueles cuja coleta de dados não foi realizada especificamente para o estudo, foram dispensados da obrigatoriedade de assinatura do TCLE, tendo apenas seus registros de prontuário analisados retrospectivamente com base nas informações documentadas.

Todos os participantes submetidos à coleta do painel de genes candidatos formalizaram a aceitação por meio da assinatura do termo específico fornecido pela Mendelics.

A inclusão dos dados transcorreu no período compreendido entre janeiro de 2019 e 31 de julho de 2023, sendo a última atualização dos dados efetuada em 20 de dezembro de 2023, visando proporcionar uma análise mais atualizada.

### **c. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos e qualquer raça, que apresentavam fenótipo sugestivo de lipodistrofia, tanto na forma parcial, quanto generalizada, ou diagnóstico clínico e/ou molecular bem estabelecido, associado à presença de alguma alteração metabólica associada à lipodistrofia, além de história familiar compatível.

Os portadores de Lipodistrofia Parcial Adquirida associada ao HIV foram excluídos.

### **d. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

A presente proposta de pesquisa foi submetida à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) e recebeu aprovação

mediante o parecer número 5.355.586 (CAAE 56714421.3.0000.5440). Todos os voluntários ou seus representantes legais foram plenamente informados acerca dos objetivos, procedimentos, bem como dos riscos e benefícios inerentes à condução do estudo. Aqueles que expressaram consentimento voluntário formalizaram sua aprovação por meio da assinatura do Termo de Consentimento Pós-informação, conforme as diretrizes estabelecidas pelo CEP do HC-FMRP-USP.

Os dados provenientes da análise exclusiva dos prontuários eletrônicos, utilizados para a construção do banco de dados do ambulatório, obtiveram aprovação do mesmo CEP, identificado pelo número 4.827.894 (CAAE 48789121.2.0000.5440). Nesse contexto, a dispensa da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi concedida, dada a natureza retrospectiva e a não intervenção direta nos participantes para esta fase específica da pesquisa. Essa abordagem ética reforça o compromisso com a integridade e respeito aos princípios éticos que regem a pesquisa científica.

#### **e. CONSTRUÇÃO DE REPOSITÓRIO DE DADOS E COLETA DE VARIÁVEIS**

Inicialmente, procedeu-se ao treinamento na plataforma online REDCap com o propósito de adquirir proficiência no manejo desta ferramenta. Após a conclusão bem-sucedida do treinamento, empreendeu-se a construção de um repositório de dados na referida plataforma, composto por 588 domínios destinados à coleta e análise de variáveis, organizados de acordo com os parâmetros avaliados e aprimorados de acordo com a demanda.

Todos os dados obtidos foram meticulosamente registrados na plataforma REDCap, vinculada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), inseridos no âmbito do projeto intitulado "Banco de Dados: Lipodistrofia, Hipertrigliceridemia e

Pancreatites", o qual fui exclusivamente responsável pela concepção, acesso e atualização das informações.

No que tange aos aspectos éticos, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi incorporado à plataforma, juntamente com a inclusão de todos os exames externos, os quais foram anexados em formato PDF. Essa estratégia visa garantir o acesso seguro e preservar integralmente tais informações, mitigando qualquer risco de perda ou comprometimento da integridade dos dados.

#### **f. DADOS DA HISTÓRIA CLÍNICA PESSOAL**

##### **i. Dados Demográficos:**

No tocante aos dados demográficos, procedeu-se à coleta de informações relevantes, tais como a data de nascimento, idade, gênero, etnia, estado civil, número de descendentes, nacionalidade, naturalidade, procedência, nível de escolaridade, ocupação profissional e detalhes dos meios de contato, como números telefônicos e/ou endereços eletrônicos. Em casos de óbito, procedeu-se à minuciosa investigação da idade e da causa

##### **ii. Tempo de Seguimento com o Serviço de Endocrinologia:**

O período de acompanhamento junto ao Serviço de Endocrinologia foi delimitado, considerando a primeira consulta especializada como marco inicial no ano de avaliação. A última avaliação, por sua vez, foi determinada como a data da derradeira consulta. Ressalta-se que a avaliação presencial foi estabelecida como o instante em que se procedeu à mensuração da prega cutânea ou quando o paciente compareceu para a avaliação específica vinculada à presente pesquisa. O seguimento ambulatorial foi estratificado em categorias temporais, abrangendo períodos de avaliação regulares/atuais (de 2020 até o presente momento), entre 2017 e 2019, até 2016, avaliação exclusivamente em contexto de pesquisa, ou a ausência de avaliação.

Caso o paciente não tenha participado da avaliação presencial específica para a pesquisa, a data da última consulta foi considerada como a última avaliação.

iii. História Clínica Pessoal:

No que tange à história clínica pessoal, foram inquiridos detalhes referentes ao início da perda de tecido adiposo subcutâneo (TAS), ano e idade do diagnóstico de Lipodistrofia (LD), conforme detalhado na tabela subsequente. Além disso, buscou-se um minucioso relato acerca da presença de comorbidades associadas, tais como pré-diabetes, diabetes, doença ocular associada ao diabetes mellitus, neuropatia, doença renal crônica, pancreatite, dislipidemia, hipertensão arterial, arritmias, insuficiência cardíaca, doença aterosclerótica, estabelecida e/ou subclínica, doença hepática esteatótica correlacionada à disfunção metabólica ou hepatopatia crônica, distúrbios mentais, dor crônica, histórico de cirurgias (incluindo lipoaspiração) e ronco ou síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS); todos os critérios utilizados estão descritos na tabela abaixo. Ademais, foram abordados tópicos relevantes como a idade da puberdade, menarca, ciclos menstruais, climatério, histórico gestacional completo (inclusive com a presença de macrosomia fetal ou diabetes mellitus gestacional - DMG), soropositividade para o HIV, histórico de neoplasias, transplantes prévios, outras comorbidades. Hábitos de vida como tabagismo, consumo de álcool, utilização de drogas, administração de esteróides anabolizantes e prática regular de atividade física. É importante salientar que os dados obtidos foram considerados de acordo com as informações fornecidas pelo paciente, registradas em prontuário ou diagnosticadas mediante a análise aprofundada dos exames subjacentes.

Tabela 6. Idade de início da perda do tecido adiposo subcutâneo

<b>Início da perda do tecido adiposo subcutâneo</b>	
Ao nascimento	
Primeira infância	até os 3 anos
Segunda infância	3 aos 6 anos
Terceira infância	6 aos 12 anos
Adolescência	12 aos 20 anos
Adulta	20 aos 60 anos
Terceira idade	> 60 anos

Tabela 7. Definição de comorbidades

<b>Comorbidade</b>	<b>Definição</b>
--------------------	------------------

Pré diabetes <sup>57</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glicemia de jejum: 100 e 125 mg/dL</li> <li>2. A1c: 5.7 e 6.4%</li> <li>3. TOTG 75g*: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 0: 100 e 125 mg/dL</li> <li>a. 120: 140 a 199 mg/dL</li> </ol> </li> </ol>
Diabetes <sup>57</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glicemia de jejum: <math>\geq</math> 126 mg/dL</li> <li>2. A1c: <math>\geq</math> 6.5%</li> <li>3. TOTG 75g*: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 0: <math>\geq</math> 126 mg/dL</li> <li>a. 120: <math>\geq</math> 200 mg/dL</li> </ol> </li> </ol>
Neuropatia	Periférica sensitivo-motora, disautonomia, gastroparesia, disfunção erétil
Doença renal crônica <sup>58,59</sup>	Alteração da taxa glomerular de filtração estimada e/ou

		albuminúria e/ou achados em exames de imagem
	Pancreatite	Relato em prontuário, evidência em exame de imagem e/ou aumento de amilase e/ou lipase acima de três vezes o limite superior da normalidade
	Dislipidemia <sup>60,61</sup>	Alteração em qualquer fração do colesterol e/ou aumento de triglicerídeos de acordo com os valores de referência para gênero e idade
	Hipertensão Arterial <sup>62</sup>	PAS $\geq$ 140 e/ou PAD $\geq$ 90
Alterações cardiológicas <sup>61,63</sup>	Arritmia	Fibrilação atrial, flutter atrial, bradicardia, taquicardia ou colocação de marca-passo
	Cardiomiopatia	Hipertrofia ventricular

	Insuficiência cardíaca	Alteração em ecocardiograma, com disfunção sistólica de ventrículo esquerdo (VE), com redução da fração de ejeção (ICFER) ou disfunção diastólica de VE (ICFEP), sintomas compatíveis (dispneia aos esforços, ortopneia, dispneia paroxística noturna e/ou bendopneia) ou aumento de NT-ProBNP	
	Doença aterosclerótica	estabelecida	Infarto agudo do miocárdio (IAM) ou angina instável ou estável; cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia; acidente vascular encefálico (AVE); doença arterial obstrutiva periférica (DAOP)
subclínica		Presença de escore de cálcio coronário (CAC) > 100 U Agatston; ultrassonografia de carótidas com placa	



			aterosclerótica; angiogramografia com placa aterosclerótica e/ou aneurisma de aorta abdominal
	Outras alterações cardíacas		Insuficiências ou estenoses de valvas ou outras alterações que não se encaixam nas outras estabelecidas
Doença hepática esteatótica correlacionada à disfunção metabólica ou hepatopatia crônica <sup>64</sup>			Evidenciada em exame de imagem, história clínica e/ou alterações em transaminases ou gama GT excluídas outras causas
Distúrbios mentais			Transtorno depressivo, ansioso ou outros
SAOS <sup>#</sup>			≥ 15 apneias ou hipopneias/hora  ou  ≥ 5 apneias ou hipopneias/hora + sintomas relacionados <sup>&amp;</sup>

\*: Teste Oral de Tolerância à glicose com 75 gramas de glicose

#: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

&: Sonolência, fadiga, insônia ou outros sintomas que levem à qualidade de vida relacionada ao sono prejudicada; acordar prendendo a respiração, ofegante ou engasgado; ronco habitual ou interrupções respiratórias observadas por um parceiro de cama ou outro observador.

Tabela 8. Definição e estadiamento de doença renal crônica

				Albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Gravemente aumentada
				< 30 mg/g ou 20 mcg/min	30-299 mg/g ou 20-199 mcg/min	≥ 300 mg/g ou ≥ 200 mcg/min
Taxa de filtração glomerul ar  (TFG em mL/min/1. 73m <sup>2</sup> )	<b>G1</b>	Normal ou aumentada	≥90	Rastreio 1	Tratar 1	Tratar e referenciar 3
	<b>G2</b>	Levemente reduzida	60-89	Rastreio 1	Tratar 1	Tratar e referenciar 3
	<b>G3a</b>	Leve a moderadamente reduzida	45-59	Tratar 1	Tratar 2	Tratar e referenciar 3

	<b>G3b</b>	Moderada a gravemente reduzida	30-44	Tratar 2	Tratar e referenciar 3	Tratar e referenciar 3
	<b>G4</b>	Gravemente reduzida	15-29	Tratar e referenciar* 3	Tratar e referenciar* 3	Tratar e referenciar 4+
	<b>G5</b>	Falência renal	< 15	Tratar e referenciar 4+	Tratar e referenciar 4+	Tratar e referenciar 4+

Modificado<sup>58</sup>. Os números se referem ao número de vezes que o paciente deve ser avaliado anualmente. Estágio de DRC calculado de acordo com a taxa de filtração estimada (TGFe) pela fórmula CKD-EPI, que envolve creatinina sérica, idade, gênero e etnia, apenas em maiores de 18 anos.

Baixo risco
Moderado risco
Alto risco
Muito alto risco
Muito alto risco

#### iv. Terapêutica:

A abordagem terapêutica foi meticulosamente examinada, visando obter uma compreensão abrangente do tratamento mais atualizado referente a todas as comorbidades investigadas. No que concerne ao manejo do diabetes, foram indagados detalhes quanto ao emprego de diversas classes de antidiabéticos orais e análogos de GLP-1. No contexto das insulinas, a análise avaliou não apenas a tipologia (basal e/ou bolus), mas também a dose total administrada e a relação em unidades por quilograma ao dia. Adicionalmente, procedeu-se à avaliação do uso de

fármacos específicos, incluindo estatinas, fibratos, ezetimibe, agentes anti-hipertensivos, ansiolíticos e outras substâncias medicamentosas de administração contínua. A intenção primordial foi elucidar de maneira abrangente o espectro de intervenções farmacológicas implementadas, proporcionando, assim, uma análise detalhada do panorama terapêutico em questão. Essa abordagem cuidadosa permitiu uma visão aprofundada não apenas das estratégias empregadas, mas também da efetividade e aderência às recomendações terapêuticas mais contemporâneas, conferindo, assim, uma base sólida para a análise abordada no contexto deste estudo.

#### **g. DADOS DA HISTÓRIA CLÍNICA FAMILIAR**

A análise da história clínica familiar foi conduzida com o intuito de identificar, de forma minuciosa, elementos associados à consanguinidade, a presença de parentes com fenótipo e/ou diagnóstico de lipodistrofia. Buscou-se elucidar o status de caso índice, identificando o indivíduo que primeiramente manifestou a condição, e, adicionalmente, averiguar a possível origem hereditária, seja ela materna ou paterna. A elaboração de uma árvore genealógica foi a ferramenta utilizada para a representação gráfica das relações familiares e suas respectivas castas. A investigação estendeu-se à identificação de comorbidades em familiares, compreendendo patologias como DM, HAS, DLP, pancreatite, hepatopatias, doenças cardiovasculares (DCV), neoplasias (com detalhamento do sítio afetado, quando presente), ou quaisquer outras condições médicas concomitantes. Esta abordagem permitiu não apenas a caracterização pormenorizada do histórico clínico da família, mas também ofereceu subsídios para análises correlacionais no âmbito desta análise.

#### **h. PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E ACHADOS FENOTÍPICOS**

A metodologia descrita abaixo foi utilizada naqueles pacientes que foram avaliados presencialmente especificamente para este estudo. Os demais, nos quais os

dados foram obtidos do prontuário, não tiveram necessariamente a mesma acuidade na realização, já que foram realizados por outros examinadores.

i. Peso

O peso corporal em quilogramas (kg) foi aferido com a utilização de uma balança digital acoplada ao estadiômetro (Biospace, modelo BSM 370), estando os participantes da pesquisa descalços e com roupas leves.

ii. Estatura

A estatura foi determinada em metros (m) por estadiômetro (Biospace, modelo BSM 370), graduado em centímetro com esquadro móvel, para posicionamento sobre a cabeça do indivíduo, estando os mesmos descalços, com os pés unidos, em posição ereta, olhando para frente.

iii. Índice de Massa Corpórea (IMC)

Utilizou-se o “Índice de Quetelet”, definido como o peso do indivíduo (kg) dividido pela sua altura (m) elevada ao quadrado (colocar referência), que pode classificar o indivíduo de acordo com a tabela abaixo.

Tabela 9. Classificação do IMC<sup>65</sup>

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Classificação
< 18,5	Baixo peso
18,5-24,9	Eutrofia

25,0-29,9	Sobrepeso
30,0-34,9	Obesidade grau I
35,0-39,9	Obesidade grau II
≥ 40,0	Obesidade grau III

iv. Circunferência abdominal (CA)

A circunferência abdominal foi determinada como o ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, utilizando fita plástica não elástica com 0,7 cm de largura. A CA foi classificada segundo o risco para as doenças cardiovasculares.<sup>66</sup>

Tabela 10. Classificação da CA.

<b>Gênero</b>	<b>Valor</b>	<b>Classificação</b>
Homens	> 102 cm	Fator de risco/agravamento de cardiopatia
Mulheres	> 88 cm	Fator de risco/agravamento de cardiopatia

v. Circunferência do quadril (CQ) para cálculo da relação CA/CQ

A circunferência do quadril foi mensurada com a fita métrica foi passada no ponto de maior protuberância da região glútea, que, em geral, coincide com a altura da sínfise púbica anterior e trocânter<sup>66</sup>.

vi. Circunferência do pescoço (CP)

A circunferência do pescoço foi determinada com a fita métrica foi posicionada na região do pescoço, especificamente logo abaixo da epiglote, na altura da cartilagem cricotireoidea<sup>66</sup>.

vii. Avaliação da pressão arterial

Foi realizada a mensuração da pressão arterial (PA) segundo a técnica padrão - participante sentado, com os pés no chão e as pernas descruzadas. O protocolo estabelecido foi de três medidas consecutivas, com intervalo de, pelo menos, cinco minutos entre cada mensuração e considerado como resultado final a média das duas últimas medidas. As aferições foram realizadas utilizando-se de aparelho automático da marca OMRON, modelo HEM 741.

viii. Dobras cutâneas

Foi utilizado o adipômetro plicômetro científico da marca Lange, de acordo com o passo a passo:

1. Foi separado o tecido subcutâneo das estruturas mais profundas utilizando o polegar e o dedo indicador;
2. O adipômetro foi mantido na mão direita enquanto a dobra cutânea foi elevada com a mão esquerda;
3. A dobra cutânea foi elevada por volta de 1 cm acima do ponto de medida;

4. A quantidade de tecido elevado deve ser suficiente para formar uma dobra de pele com lados paralelos;
5. O adipômetro permaneceu perpendicular à superfície corporal;
6. A liberação da pressão do aparelho no local da medida foi gradual, evitando pressão adicional sobre a dobra cutânea;
7. Após liberar a pressão do adipômetro, foi aguardado aproximadamente 4 segundos para a leitura da medida;
8. A dobra cutânea foi elevada enquanto foi feita a leitura da medida;
9. Ao retirar o adipômetro, o mesmo foi fechado lentamente para evitar alterações na calibração do equipamento ou outros danos;
10. Foram realizadas 3 medidas e o valor final utilizado foi a média delas;
11. As medidas não foram coletadas por cima da roupa. A pele deveria estar seca e sem o efeito imediato do uso de loções ou hidratantes;
12. Era recomendado não realizar atividade física moderada/intensa no dia da avaliação;
13. É importante não haver proximidade com o período menstrual, estando entre 3 dias antes e 3 dias depois;
14. Padronizou-se fazer a avaliação do lado direito (salvo haja impossibilidade por alguma questão física ou de ausência do membro);
15. Os pontos analisados foram
  - a. Coxa (DCC): região média da face anterior
  - a. Tríceps (DCT): região média da face posterior



- a. Subescapular (DCS)
- a. Panturrilha (DCP): região média da face posterior

ix. O Índice de Köb

Esse índice foi calculado pela razão entre a dobra cutânea subescapular e da panturrilha; foi considerado positivo quando  $> 3.477^{21}$ .

- i. A tabela abaixo ilustra os achados físicos sugestivos de lipodistrofia.

Tabela 11. Achados fenotípicos sugestivos de lipodistrofia<sup>1,4,9</sup>

Achados fenotípicos	
Acantose <i>nigricans</i>	
Hirsutismo	
Deposição anormal (excessiva) de tecido adiposo	Giba
	Preenchimento de fossas supraclaviculares
	Mento e região cervical (sinal do duplo-queixo)
	Região suprapúbica (sinal de Dunnigan)

Redução da distribuição de gordura	Flebomegalia (proeminência das veias superficiais)	Membros superiores
		Membros inferiores
	Hipertrofia muscular	Membros superiores
		Membros inferiores
	Membros superiores	Antebraço
		Braço
	Membros inferiores	Perna/panturrilha
		Coxa
	Região gluteofemoral	
	Preservação do tecido adiposo	Mãos
Pés		
Protrusão umbilical		
Predomínio de gordura abdominal (obesidade visceral ou centrípeta), , e		
Hipomastia (redução da gordura em mamas)		

Sinais progeróides	Baixa estatura
	Erupção dentária retardada
	Desproporção craniofacial
	Micrognatia
	Nariz adunco
	Macrocefalia
	Fontanelas grandes
	Pele seca
	Calvície
	Diminuição da amplitude de movimento articular

	<p>Pele grossa que se assemelha à esclerodermia</p>	
<p>Sinais acromegalóides</p>	<p>Crescimento excessivo de mãos, pés, nariz e lábios</p>	
	<p>Aumento de</p>	<p>Sulco nasolabial</p>
		<p>Língua (macroglossia)</p>
		<p>Queixo (prognatismo)</p>
		<p>Teste ou fronte</p>
		<p>Orelhas</p>
	<p>Diástase dentária</p>	
	<p>Artralgia</p>	
	<p>Hiperidrose</p>	

## **i. EXAMES BIOQUÍMICOS**

Os participantes da pesquisa realizaram a coleta dos exames laboratoriais conforme a metodologia especificada, enquanto os demais aderiram às orientações do hospital, com padrões semelhantes. Foi obtida uma amostra de 30 mL de sangue de indivíduos em jejum de 12 horas. As análises bioquímicas foram executadas no mesmo dia da coleta, no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP). As alíquotas de soro foram devidamente armazenadas a -70°C até o momento da utilização para a realização das dosagens hormonais.

As determinações de glicemia de jejum, uréia, creatinina, sódio, potássio, ácido úrico, transaminases (TGO e TGP), bilirrubinas totais e frações, fosfatase alcalina, gama GT, lipidograma, cálcio total, albumina, fósforo, fosfatase alcalina, ferro, ferritina, capacidade total de fixação do ferro, vitamina B12 e proteína C reativa foram realizadas imediatamente após a coleta no laboratório central do HC-FMRP-USP, utilizando um analisador automático (CH Analyzer Atellica®, Siemens Healthcare Diagnostics, 2017, Alemanha). A mensuração da hemoglobina glicada ocorreu por meio de método enzimático (CH Analyzer Atellica®, Siemens Healthcare Diagnostics, 2017, Alemanha), referenciado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) e pela International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). As dosagens de insulina [Atellica™ IM Insulin Diluent (IRI DIL), Siemens Healthcare Diagnósticos S.A, Brasil] foram conduzidas no laboratório de Endócrino-metabolismo do HC-FMRP-USP. A dosagem do hormônio estimulante da tireoide (TSH) foi realizada no laboratório de Screening do HC-FMRP-USP, também por método automatizado (CH Analyzer Atellica®, Siemens Healthcare Diagnostics, 2017, Alemanha). As sorologias para hepatites (HbsAg, Anti-Hbc total - IgG e IgM, Anti-HbsAg e Anti-HCV) foram dosadas no laboratório de Sorologia do HC-FMRP-USP, empregando um analisador automático (Atellica® IM, Siemens Healthcare Diagnostics, EUA). Já as adipocinas e

leptina (EMD Millipore Corporation, human leptin e human high molecular weight adiponectin, Merck, Darmstadt, Alemanha), por meio de kit ELISA, foram analisadas no laboratório de Osteometabolismo do HC-FMRP-USP.

É relevante destacar que a maioria desses exames já está incorporada no protocolo de seguimento anual de pacientes portadores de diabetes e lipodistrofia, não acarretando custos adicionais ou desconforto ao paciente. Pacientes que realizaram esses exames nos últimos seis meses foram dispensados de nova coleta.

Todos os exames avaliados, métodos utilizados e valores de referência estão minuciosamente detalhados na tabela abaixo:

Tabela 12. Exames analisados, unidades, valores de referência e método

<b>Exame</b>	<b>Unidade</b>	<b>Valor de referência</b>		<b>Método</b>
Glicemia	mg/dL	70 a 99		Enzimático
A1c	%	< 5,7 (pré-diabetes 5,7 a 6,4; diabetes ≥ 6,5)		Enzimático
Teste oral de tolerância à glicose (75 g dextrosol) nos tempos 0 e 120 minutos	mg/dL	Tempo 0: < 100: normal	Tempo 120: < 140: normal	Hexoquinase

		100 a 125> glicemia de jejum alterada ≥ 126: diabete s <i>mellitus</i>	140 a 199: tolerânci a diminuíd a à glicose ≥ 200: diabetes <i>mellitus</i>	
Colesterol total	mg/dL	< 190		Enzimático
Triglicérides (TG)	mg/dL	< 150		Enzimático
HDL-c	mg/dL	Homem > 50	Mulher > 40	Enzimático
LDL-c*	mg/dL	a depender do risco cardiovascular (individualizado)		Enzimático
		Baixo: < 130		

		Intermediária o: <100	
		Alto: < 70	
		Muito alto: < 50	
		Não adultos: < 110	
não-HDL	mg/dL	a depender do risco cardiovascular (individualizado)	Enzimático
		Baixo: < 160	
		Intermediária: <130	
		Alto: < 100	
		Muito alto: < 80	
		Não adultos: < 140	



Insulina	mU/L	3 a 25	Quimioluminescência
Peptídeo C	ng/mL	0.81 a 3.85	Quimioluminescência
Leptina	ng/mL	Mulheres 3.7 a 11.1   Homens 2.0 a 5.6	Imunoensaio Enzimático
Adiponectina			
Ureia	mg/dL	19 a 49	Enzimático
Creatinina	mg/dL	0.55 a 1.02	Reação de Jaffé
Albuminúria	mg/g ou mcg/min	conforme tabela modificada do KDIGO	Imunoturbidimétrico
Sódio	mmol/L	136 a 145	Multi Sensor integrado - potenciometria
Potássio	mmol/L	3.5 a 5.1	Analizador automático
TGO	U/L	até 32	Enzimático

TGP	U/L	10 a 49		Enzimático
Bilirrubina total	mg/dL	0.3 a 1.2		Diclorofenil Diazônio
Bilirrubina direta	mg/dL	< 0.3		Diclorofenil Diazônio
Bilirrubina indireta	mg/dL	até 0.9		Diclorofenil Diazônio
Gama GT	U/L	< 38		Enzimático
Fosfatase alcalina	U/L	65 a 300		Enzimático
Creatinofosfoquinase (CPK)	U/L	34 a 145		Enzimático
Amilase	U/L	30 a 118		Enzimático
Lipase	U/L	12 a 53		Enzimático
Hemograma				Contador automático de células
Hemoglobina	g/dL	Mulher	Homem	

		12.4 a 16.1	
Hematócrito	%	35.4 a 46.3	
Glóbulos brancos		4.05 a 11.84	
Neutrófilos	10 <sup>3</sup> mcL	1.7 a 7.2	
Linfócitos		1.17 a 3.45	
Plaquetas	10 <sup>3</sup> mcL	203 a 445	
Albumina	g/dL	3.2 a 4.8	Colorimétrico
Cálcio	mg/dL	8.3 a 10.6	Arsenazo III
25 OH vitamina D	ng/mL	Deficiência: < 20	Quimioluminescência
		Normal: 20 a 50	
		Excesso: > 50	
Fósforo	mg/dL	2.5 a 5.6	Ultravioleta

Vitamina B12	pg/mL	Normal: 211 a 911	Quimioluminescência
		Com deficiência: 32 a 246	
TSH	mIU/mL	0.55 a 4.7	Quimioluminescência
Ácido úrico	mg/dL	3.1 a 7.8	Enzimático
Ferro	Ug/dL	50 a 170	Colorimétrico (Ferrozine)
Capacidade total de fixação de ferro (TIBC)	mcg/dL	250 a 425	Espectrofotometria
Índice de saturação de transferrina (IST)	%	20 a 50	Calculado
Ferritina	ng/mL	10 a 291 (mulheres) e 22 a 322 (homens)	Quimioluminescência
Proteína C reativa	mg/dL	< 1	Turbidimetria
Anti-HIV		Não reagente (cut-off 1)	Quimioluminescência

HbSAg		Negativo	Quimioluminescência
Anti-HbC total (IgG + IgM)		Negativo	Quimioluminescência
Anti-HCV		Negativo	Quimioluminescência
C3	g/L	0.9 a 1.7	Imunoturbidimétrico
C4	g/L	0.12 a 0.36	Imunoturbidimétrico
Testosterona total	ng/dL	Mulheres 20 a 80   Homens 250 a 900   Criança < 20	Radioimunoensaio
Androstenediona	ng/dL	60 a 250	Radioimunoensaio
Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)	mcg/dL	25.9 a 460.2	Quimioluminométrico
17-hidroxiprogesterona (17OHP)	ng/dL	10 a 30 ff / 100 a 400 LUT	Radioimunoensaio
Renina	mU/L	5.0 a 45.0	Quimioluminométrico

Aldosterona	ng/dL	1.8 a 23.2	Imunoensaio competitivo quimioluminescente
Metanefrinas urinárias	mcg/24 horas	26 a 230	Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)
Normetanefrinas urinárias	mcg/24 horas	44 a 450	Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)
Metanefrinas urinárias fracionadas - total	mcg/24 horas	90 a 690: pouco provável entre 690 e 1300: suspeito para feocromocitoma > 1300: sugestivo de feocromocitoma	Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)
IGF-1	ng/mL	de acordo com gênero e idade	Quimioluminescência
Cortisol plasmático basal	mcg/dL	5.0 a 22.0	Quimioluminescência

Cortisol plasmático pós-supressão 1 mg dexametasona	mcg/dL	< 2.0	Quimioluminescência
Cortisol salivar basal 9h	ng/dL	270 a 1200	Radioimunoensaio
Cortisol salivar 23h	ng/dL	< 270	Radioimunoensaio
Cortisol salivar 9h pós supressão com 1 mg dexametasona	ng/dL	< 100	Radioimunoensaio

\*Algumas vezes o LDL-c foi dosado, mas na sua grande maioria foi calculado, de acordo com a fórmula de Friedewald se triglicerídeos até 400 mg/dL (  $[\text{LDL-C} = \text{CT-HDL-C} - (\text{Trig}/5)]$  ). Quando triglicerídeos acima de 400 mg/dL, o LDL-c foi considerado como indeterminado.

#### **j. AVALIAÇÃO MOLECULAR**

A coleta e análise moleculares foram conduzidas para identificar o gene afetado em casos positivos, com emprego dos métodos Sanger ou Sequenciamento de Nova Geração (NGS). Os resultados positivos incluíram a descrição da variante e do gene, estabelecendo o diagnóstico molecular. Destaca-se que a avaliação molecular utilizada em trabalho anterior, realizada pelo método de Sanger, forneceu dados utilizados nesta pesquisa. A avaliação atual envolveu a coleta de swab da mucosa oral, após um mínimo de 30 minutos de jejum, utilizando o Painel de Hipertrigliceridemias e Pancreatites da Mendelics®. Este painel inicial analisou os genes ABCA1, AGPAT2, AKT2, APOA5, APOC2, BSCL2, CAV1, CFTR, CIDEA, CTRC, CYP27A1, GPIHBP1, LIPA, LIPE, LMF1, LMNA, LMNB2, LPL, PLIN1, POLD1,

PPARG, PRSS1, PSMB8, SMPD1, SPINK1 e ZMPSTE24. A partir de julho de 2023, o painel foi expandido para incluir genes adicionais (BANF1, CAVIN1, FBN1, INSR, KCNJ6, MFN2, MTX2, NSMCE2, OTULIN, PIK3R1, POLR3A, POMP, PRIM1, PSMA3, PSMB4, PSMB8, SLC25A24, SPRTN e WRN).

O material coletado foi armazenado adequadamente e enviado pelos Correios dentro de 30 dias, mantendo a estabilidade da amostra. A análise ocorreu no Laboratório da Mendelics®, em São Paulo/SP, com os resultados sendo enviados por e-mail.

O método inicial adotado foi a captura de regiões-alvo por sondas, seguido por sequenciamento de nova geração com tecnologia Illumina. O alinhamento e identificação de variantes foram realizados utilizando a versão GRCh 38 do genoma humano como referência. Os arquivos BAM alinhados foram processados pelo programa ExomeDepth para identificação de variações do número de cópias (CNVs). É relevante observar que a sensibilidade e especificidade para CNVs são reduzidas em eventos que envolvem um a dois éxons, bem como em genes com pseudogenes e regiões de alta homologia. A metodologia foi ajustada após a atualização do painel, com a construção de biblioteca e captura de regiões-alvo utilizando kit Twist Biosciences customizado versão 3 e sequenciamento Illumina NovaSeq 6000. O alinhamento das leituras de DNA foi feito utilizando o programa BWA-MEM, e a identificação de variantes foi realizada pelo programa GATK versão 4. O programa ExomeDepth foi novamente utilizado para CNVs. A análise foi orientada pelas informações clínicas, com referência à frequência alélica do GnomAD e classificação de variantes conforme as recomendações do American College of Medical Genetics and Genomics (Richards et al., 2015). Ressalta-se que a análise está sujeita a mudanças, guiada pelo conhecimento científico atual.

#### **k. AVALIAÇÃO CARDIOMETABÓLICA E HEPÁTICA**



As comorbidades foram detalhadamente descritas conforme consta na tabela da história pessoal. Adicionalmente, exames subsidiários foram realizados para uma análise abrangente das condições cardiometabólicas e hepáticas.

#### i. HOMA (Homeostatic Model Assessment)

A sensibilidade à insulina foi avaliada utilizando o índice HOMA-IR, calculado pela equação:  $\text{HOMA-IR} = \text{glicemia (mmol/L)} \times \text{insulina } (\mu\text{U/mL})/22,5$ . O cutoff sugestivo para resistência à insulina foi considerado  $\text{HOMA-IR} > 2,3$ , conforme estudo de Geloneze et al<sup>67</sup>.

#### ii. AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA

Os exames possibilitaram a identificação de acometimento cardiológico, definido pela presença de alterações morfológicas ou funcionais, tais como aumento do átrio, espessura aumentada do ventrículo esquerdo (VE) e disfunção diastólica ou sistólica.

##### 1. Eletrocardiograma (ECG) 12 derivações

O ECG permitiu avaliar o ritmo cardíaco, frequência cardíaca (normocárdico, taquicárdico, bradicárdico), sinais de isquemia, hipertrofia ventricular, repolarização ventricular precoce, bloqueios de ramo, bloqueio atrioventricular e outras alterações descritas em laudo.

##### 2. Ecocardiografia transtorácica

Foram realizadas medidas bidimensionais convencionais e de Doppler, além de medidas de strain miocárdico de VE. O software dedicado permitiu segmentar o VE em 18 partes, medindo o pico de deformação sistólica global longitudinal (GLS). A avaliação incluiu a descrição do grau de dilatação do átrio e ventrículo esquerdo, remodelamento concêntrico do VE, hipertrofia excêntrica do VE, desempenho sistólico

do VE, mobilidade segmentar do VE, desempenho sistólico do ventrículo direito (VD) e grau de disfunção diastólica VE.

### 3. Risco cardiovascular

O risco cardiovascular foi determinado utilizando a calculadora específica das Sociedades Brasileiras de Cardiologia (SBC), Endocrinologia e Metabologia (SBEM), e Diabetes (SBD). O cálculo classificou o paciente em categorias de baixo, intermediário, alto ou muito alto risco, conforme as diretrizes estabelecidas por essas sociedades<sup>61</sup>.

## I. AVALIAÇÃO HEPÁTICA

### i. Ultrassonografia de abdome superior com Doppler

Foi realizado no serviço de Radiologia do HC-FMRP-USP, com avaliação da presença de esteatose hepática [se presente, se descrita como leve (grau 1), moderada (grau 2) ou grave (grau 3)], hepatomegalia, esplenomegalia, aumento da ecogenicidade pancreática, sinais de doença renal crônica (como redução da diferenciação corticomedular, redução do tamanho renal) e outros achados.

### ii. Elastografia Transitória Hepática (Fibroscan®)

A Elastografia Transitória Hepática, Fibroscan® (Echosens, Paris, França), é um aparelho de elastografia transitória de controle vibratório (VCTETM - vibration control transient elastography) hepático que se baseia em ultrassonografia que mede a elastometria hepática. Pela quantificação de elastometria hepática, que é medida pela velocidade de propagação de ondas elásticas que passam através do parênquima hepático, consegue-se avaliar e quantificar a fibrose hepática. A velocidade dessas ondas, que é representada em quilopascal (kPa), correlaciona-se diretamente com a

rigidez hepática, de tal forma que quanto mais fibrose houver no fígado mais elevado será o valor medido. De modo que, de forma não invasiva e indolor, consegue-se a medida da densidade do fígado. É um método eficaz, não invasivo, reprodutível, sendo já amplamente utilizado nos maiores Serviços de Hepatologia do mundo <sup>64,68-70</sup>.

Uma vez que na Doença Gordurosa não Hepática existe esteatose e sabe-se que a gordura afeta a propagação do ultrassom no Fibroscan®, um novo parâmetro de controle de atenuação ultrassonográfico foi desenvolvido para possibilitar a quantificação de esteatose. Este parâmetro é conhecido pela sigla CAPTM (Controlled Attenuation Parameter) foi criado para focar especificamente na esteatose hepática utilizando a elastografia transitória do controle vibratório (VCTETM) pelo Fibroscan® (Sasso et al., 2010). O CAPTM além de detectar, também tem a capacidade de quantificar a esteatose. Apesar de a biópsia hepática ser o padrão ouro para quantificação de esteatose nem sempre é possível de ser realizada. O CAPTM é fundamentado nas propriedades ultrassônicas dos sinais de radiofrequência retro propagados adquiridos pelo Fibroscan®. É a medida da atenuação do ultrassom que corresponde a redução de amplitude das ondas de ultrassom conforme se propagam no fígado. Baseia-se no princípio de que a gordura altera a propagação do ultrassom, logo, quanto maior a esteatose, maior o valor de CAPTM. O controle é realizado por um processo sofisticado de orientação baseado na elastografia transitória (VCTETM)

<sup>64,68-70</sup>.

O estadiamento do grau de fibrose, pela elastografia hepática através do Fibroscan®, foi utilizada a seguinte concordância entre valores de mediana da elasticidade hepática (kPa) e estadiamento da fibrose pela Classificação de Metavir

<sup>64,68-72</sup>.

Tabela 13. Classificação de Metavir para fibrose hepática

Elasticidade hepática (kPa; mediana)	Estadiamento da fibrose	Grau da fibrose
2,5 – 5,8	F0	ausente
5,9 a 7,0	F1	leve
7,1 – 7,9	F2	moderada
8,0 – 8,7	F2-F3	moderada a grave
8,8 – 10,3	F3	
10,4 – 11,5	F3-F4	
> 11,5	F4	
13	Doença hepática crônica compensada	

> 17	Hipertensão portal cl clinicamente significativo	
------	---	--

Os diferentes graus de esteatose hepática, foram classificados, de acordo com os seguintes valores de CAP<sup>69</sup>:

Tabela 14. Classificação de esteatose hepática de acordo com CAP

CAP (mediana)	Grau	% gordura hepática
205 (180 – 227)	Zero	0- ≤ 10%
245 (231-268)	1	11-33%
299 (268-323)	2	34 a 66%
321 (301-346)	3	≥ 67%

### iii. Biópsia hepática

A classificação da doença hepática por meio da biópsia hepática, que é o padrão-ouro nessa avaliação foi considerada exclusivamente para raros casos que foram submetidos a esse exame. Os resultados foram registrados e categorizados com base na presença de esteatose (ausente, leve, moderada, grave), esteato-hepatite, fibrose (estágios 1, 2, 3 ou 4), cirrose e outras condições relacionadas.

## iv. FIB-4

Este escore não invasivo foi desenvolvido e é recomendado para uso preferencial na população portadora de DM, com o propósito de prever a presença de fibrose hepática. Seu cálculo é baseado nos parâmetros de idade, TGO, plaquetas e TGP. Pode ser classificado de acordo com a Classificação de Metavir<sup>22,64</sup>.

Tabela 15. Grau de fibrose de Metavir e FIB-4

<b>Grau de fibrose de Metavir</b>	<b>FIB-4</b>
F0-F1	< 1.30
Intermediário	1.30 a 2.67
F3-F4	> 2.67

## m. AVALIAÇÃO DENSITOMÉTRICA

A densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar (L1-L4), quadril total (QT), colo femoral (CF) e 1/3 proximal do rádio (rádio 33%) foi determinada por absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA) - GE Healthcare, Lunar Prodigy Advance, Pittsburgh, PA, EUA. Os valores de DMO são expressos em g/cm<sup>2</sup> e Z-score (mulheres no menacme e homens com menos de 50 anos) ou T-score (mulheres menopausadas ou homens com 50 anos ou mais). A mínima variação significativa (MVS) para os sítios analisados foi de: 0,038 g/cm<sup>2</sup> para L1-L4, 0,028 g/cm<sup>2</sup> para QT, 0,052 g/cm<sup>2</sup> para CF e 0,033 g/cm<sup>2</sup> para rádio 33%.

A avaliação das medidas de composição corporal foi obtida pela análise de corpo total (CT). Foram determinadas a gordura corporal total (Kg) e percentual (%), o percentual de gordura em membros inferiores; o índice de massa gorda (IMG ou Fat Mass Index – FMI, em Kg/m<sup>2</sup>); o tecido adiposo visceral (TAV, em g/cm<sup>3</sup>) abdominal estimado; e a relação androide/ginoide (A/G). A avaliação da massa magra incluiu: o índice de Baumgartner (divisão da massa magra apendicular pela altura ao quadrado, em Kg/m<sup>2</sup>); e o índice da Fundação para os Institutos Nacionais de Saúde – FNIH (razão da massa magra apendicular pelo índice de massa corporal – IMC) (Studenski et al., 2014). Como ferramenta de auxílio no diagnóstico de pacientes com lipodistrofia, foi usado o fat mass ratio (FMR), razão do percentual de gordura em tronco sobre o percentual de gordura em membros inferiores, com valor de 1,2 tanto para homens quanto para mulheres, proposto inicialmente por Bonnet et colaboradores em pacientes com lipodistrofia associada ao HIV, e posteriormente em pacientes com LPF2<sup>30,32,39,73,74</sup>.

A análise das sombras de gordura, ou fat shadows, foi obtida diretamente do software enCORE, manufaturado pela GE Lunar para o aparelho Prodigy. Nas opções de visualização, todos os tecidos, exceto o adiposo, foram escurecidos, e a gordura foi destacada em amarelo<sup>75</sup>.

Tabela 16. Parâmetros de referência da DXA:

<b>Gordura corporal (%)</b>	
Homens	20 a 25

Mulheres	30 a 35
Idosos	até 45
<b>Razão gordura andróide/ginóide</b>	
< 1.0	recomendado
≥ 1.0	característica andróide - perfil cardiometabólico desfavorável

Tabela 17. Índice de Gordura Corporal (FMI = índice de massa gorda - kg/m<sup>2</sup>)

= massa gorda total (FM)/altura<sup>2</sup>

Gênero	Déficit de gordura grave	Déficit de gordura moderada	Déficit de gordura leve	Normal	Sobrepeso	Obesidade grau I	Obesidade grau II	Obesidade grau II
Mulheres	< 3.5	3.5 a 3.9	4.0 a 4.9	5.0 a 9.0	9.1 a 13.0	13.1 a 17.0	17.1 a 21.0	> 21.0
Homens	< 2.0	2.0 a 2.2	2.3 a 2.9	3.0 a 6.0	6.1 a 9.0	9.1 a 12.0	12.1 a 15.0	> 15.0

Tabela 18. Tecido adiposo visceral (VAT - g/cm<sup>3</sup>)



<b>Tecido adiposo visceral (VAT - g/cm<sup>3</sup>)</b>	
Homens	$\leq 1086$ g ou $1025$ cm <sup>3</sup> (Estudo com brasileiros militares) $\leq 761$ cm <sup>3</sup> (Estudo Europeu)
Mulheres	$\leq 221$ g (Estudo de Saúde de Nutricionistas) $\leq 239$ cm <sup>3</sup> (Estudo Europeu)

Tabela 19. Parâmetros para sarcopenia

<b>ALMI (Baumgartner - massa magra total ajustada pela altura - kg/m<sup>2</sup>): parâmetros para sarcopenia</b>	
Homens	$< 7.26$ kg/m <sup>2</sup>
Mulheres	$< 5.45$ kg/m <sup>2</sup>

**n. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME LIPODISTRÓFICA**

O diagnóstico de lipodistrofia foi estabelecido com base em evidências clínicas, antropométricas e/ou densitométricas, indicando escassez de tecido adiposo subcutâneo, parcial ou quase-total. Esse diagnóstico foi complementado por

comorbidades associadas, histórico familiar positivo (clínico, fenotípico ou molecular) e/ou confirmação genética para genes previamente associados à lipodistrofia.

O subtipo 1 de lipodistrofia foi determinado em indivíduos com teste molecular negativo para variantes e um índice de Kob  $\geq 3.477$ . O subtipo X foi definido para aqueles que não atenderam aos critérios dos subtipos 1 ou 2. O subtipo indeterminado foi atribuído quando não havia parâmetro antropométrico ou densitométrico suficiente para classificação em outros subtipos. As demais classificações seguiram as definições apresentadas na introdução, incluindo a consideração dos genes associados à lipodistrofia.

Após o diagnóstico confirmado de lipodistrofia, o caso inicial foi designado como o caso-índice, e foi avaliada a possível origem paterna ou materna. Familiares de primeiro grau foram convidados para uma avaliação clínico-fenotípica detalhada, e casos suspeitos passaram por testagem molecular, que fundamenta o rastreamento em cascata. Dessa maneira, indivíduos com dois ou mais casos confirmados foram categorizados como membros da mesma família.

#### **o. DOCUMENTAÇÃO CIENTÍFICA**

Os participantes do estudo que consentiram foram fotografados em três incidências (frente, costas e lateral) vestindo traje de banho. A preservação rigorosa de sua identidade foi assegurada, com a garantia de que as imagens não serão divulgadas sem autorização, conforme estipulado no TCLE. Todas as imagens geradas foram devidamente armazenadas no repositório do REDCap.

#### **p. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Na nossa análise estatística, foi utilizado o REDCap e o software R (versão 4.3.1). Resumimos as variáveis contínuas calculando a média e o desvio padrão. Para variáveis que não seguiram uma distribuição normal, as representamos utilizando a

mediana e sua amplitude. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de frequências absolutas (indicadas como "n") e frequências relativas expressas em percentuais ("%").

#### **4. RESULTADOS**

##### **a. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO**

Desde a década de 1980, nosso serviço tem dedicado esforços à avaliação e acompanhamento de indivíduos com síndrome lipodistrófica, inicialmente liderado pelos professores Milton César Foss e Mário Saad, seguidos por Renan Montenegro Júnior e Maria Cristina Foss de Freitas. Com uma experiência acumulada ao longo de mais de 30 anos, algumas informações não puderam ser recuperadas de maneira fidedigna devido a alterações nos prontuários institucionais, perda de seguimento e falta de atualização de contatos telefônicos.

Inicialmente, em 188 indivíduos foi aventada a suspeita clínica de lipodistrofia. Informações não foram obtidas para 9 casos, e 14 foram descartados. Dos 165 casos restantes, representando 87,8% do total, 152 (92,1%) foram categorizados como parciais, enquanto 13 (7,9%) apresentavam lipodistrofia generalizada.

A maioria significativa (91,5%) passou por avaliação no serviço de endocrinologia, no período de 1997 a 2023. Até a presente data, 77,9% (n=134) mantêm acompanhamento ambulatorial regular, sendo que 67,4% foram vistos presencialmente em algum momento, seja para este estudo ou durante avaliações ambulatoriais.

A mediana de idade foi de 48,5 anos (variando de 5 a 76), com predominância absoluta de mulheres (78,7%). Apenas um paciente era de origem japonesa, sendo todos os demais brasileiros. A maioria nasceu em estados da região Sudeste (85%), seguida por Nordeste (4,8%), Sul (1,6%) e Centro-Oeste (1,1%).

Até o momento da documentação, apenas 8% (n=15) dos pacientes faleceram, com mediana de idade de 53 anos (variando de 29 a 68). As causas e frequências estão apresentadas na tabela abaixo.

Tabela 20. Causa e frequência dos óbitos

<b>Causa</b>	<b>Número absoluto (n)</b>	<b>Número relativo (%)</b>
Cardiovascular	2	14,3
Hepática	1	7,1
Metabólica	1	7,1
Pancreatite	1	7,1
Sepse	3	21,4
Neoplásica	1	7,1
Traumática	1	7,1
Outras	2	14,3
Desconhecida	2	14,3

## b. ANÁLISE MOLECULAR - CARACTERIZAÇÃO GENOTÍPICA

Do total de pacientes incluídos, 130 (69,1%) foram submetidos à avaliação genética. Entre esses, 28 (21,5%) foram avaliados pelo método de Sanger, enquanto 105 (80,8%) foram submetidos ao Sequenciamento de Nova Geração. Os resultados obtidos estão ilustrados na tabela abaixo.

Tabela 21. Resultado molecular

Resultado genético	Número de indivíduos [N (%)]
<i>LMNA</i>	38 (29,2)*
• <i>LMNA</i> 482	25 (65,8)#
• <i>LMNA</i> não-482	13 (34,2)#
<i>PPARG</i>	4 (3,2)*
<i>PLIN1</i>	4 (3,2)*
<i>LPL</i>	6 (4,8)*
<i>PRSS1</i>	1 (0,8)*
<i>CFTR</i>	1 (0,8)*
<i>ABCA1</i>	2 (1,6)*
<i>AGPAT2</i>	2 (1,6)*
Ausência de variantes	74 (57,8)*

\*% em relação ao total de testes realizados

# % em relação ao % de *LMNA*

& Vale ressaltar que 2 pacientes apresentaram variantes em 2 genes

### c. CARACTERIZAÇÃO DE COMORBIDADES

As comorbidades apresentadas estão distribuídas na tabela abaixo, de acordo com gene e tipo de lipodistrofia.

Tabela 22. Comorbidades

Comorbidade		Número absoluto (n)	Número relativo (%)	Idade de início em anos (mediana e range)
Pré diabetes		39	21,5	N/A
Diabetes		131	69,7	36 (0-64)
Diabetes gestacional		18	12,4	N/A
Pancreatite		25	13,5	N/A
Dislipidemia		146	78,9	N/A
Hipertensão		96	51,1	30 (0-65)
Alterações cardiovasculares	Arritmia	15	8,0	N/A
	Insuficiência cardíaca	13	7,0	
	DAC estabelecida	29	15,4	
	DAC subclínica	4	2,1	

Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica ou hepatopatia crônica		109	58,0	N/A
Transplante	Rim	3	50,0	N/A
	Fígado	1	16,7	
	Córnea	2	33,3	

Destaca-se a mediana de idade do diagnóstico da hipertensão arterial sistêmica (HAS), ocorrida aos 30 anos (intervalo de 0,5 a 65). Este dado evidencia uma ocorrência precoce da hipertensão, sugerindo a necessidade de uma investigação aprofundada em busca de possíveis causas secundárias.

#### d. CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA

A idade de percepção do início da redução do tecido adiposo subcutâneo está descrita na tabela abaixo.

Tabela 23. Idade de início de redução do tecido adiposo

Idade	Número absoluto (n)	Número relativo (%)
Ao nascimento	10	5,4
Primeira infância	1	0,5
Segunda infância	0	0,0
Terceira infância	9	4,9
Adolescência	51	27,6

Adulto	55	29,7
Terceira idade	0	0
Desconhecido	59	31,9

Em relação aos achados fenotípicos, a frequência de apresentação está distribuída abaixo.

Tabela 24. Achados fenotípicos.

Achados	Número absoluto	Número relativo (%)
<i>Acantose nigricans</i>	91	48,4
Hirsutismo	15	8,0
Giba	85	45,2
Preenchimento de fossas supraclaviculares	119	63,3
Sinal do duplo-queixo	117	62,6
Sinal de Dunnigan	98	55,1
Flebomegalia	86	45,7
Protrusão umbilical	27	14,4
Hipertrofia muscular	115	61,5
Redução da distribuição da gordura em MMSS	128	68,1



Redução da distribuição da gordura em MMII	140	74,5
Preservação da gordura em mãos e pés	137	73,7
Predomínio de gordura abdominal	127	67,6
Hipomastia	44	23,5
Sinais progeroides	6	3,2
Sinais acromegaloides	4	2,1

#### e. CARACTERIZAÇÃO CARDIOMETABÓLICA E HEPÁTICA

No que diz respeito aos resultados do eletrocardiograma (ECG), destacou-se que 74,7% dos casos apresentavam ritmo sinusal, sem evidência de fibrilação atrial. Bloqueios foram pouco frequentes, com 4,4% para bloqueio de ramo direito (BRD), 0,7% para bloqueio de ramo esquerdo (BRE), 11,1% para bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BDASE) e 2,3% para bloqueio atrioventricular Mobitz I.

Quanto à isquemia, 37% dos participantes manifestaram sinais, sendo que em 69% desses casos a isquemia era localizada. A análise exclusiva do ECG indicou a presença de cardiomiopatia hipertrófica em 15,9% dos casos. Entretanto, o ecocardiograma revelou dilatação do átrio esquerdo (AE) em 32,3%, principalmente de forma leve, com apenas 2% apresentando dilatação grave do ventrículo esquerdo. Além disso, observou-se remodelamento concêntrico em 23,5% dos casos e hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo em 6,3%.

Em relação à função cardíaca, a grande maioria apresentou preservação da função sistólica do ventrículo esquerdo (VE), com 1% mostrando redução leve e outros 1% com redução moderada. No entanto, ao avaliar a disfunção diastólica, esta estava

presente em 7,9% de forma leve, 5% moderada e 5% indeterminada. O strain longitudinal global do VE estava dentro da normalidade em 15,3%, no limite inferior da normalidade em 2,0%, abaixo da normalidade em 3,1%, mas em muitos casos não pôde ser adequadamente descrito, seja por limitações técnicas do aparelho ou por janela inadequada do paciente.

No que se refere à mobilidade segmentar do VE, esta estava preservada em 89,2%, enquanto a hipocinesia foi observada em 8,8% e dissinergia septal em 2,0%.

Aproximadamente 68% dos pacientes foram submetidos à avaliação ultrassonográfica hepática, revelando a presença de esteatose hepática em 62,4% deles. Destes, a grande maioria não teve a esteatose quantificada (63,6%), enquanto 16,9% apresentaram esteatose leve, 13% moderada e 6,5% grave. Observou-se um percentual significativo de hepatomegalia (39,8%), enquanto a esplenomegalia estava presente em 12,2%. O aumento da ecogenicidade pancreática foi identificado em 8,9%, e apenas 4% apresentaram sinais ultrassonográficos de doença renal.

Dentre os 28 indivíduos (15,2%) submetidos à avaliação com elastografia (Fibroscan) hepática, apenas um não obteve uma taxa de sucesso adequada (> 60%) devido à janela do paciente. A mediana do CAP foi de 286 dB/m (168-370), com IQR de 24 (11-50). Quanto à elastografia, a mediana foi de 5,6 kPa (3,5-20,4), com IQR de 0,900 (0,200-3,600). Esses resultados permitiram a classificação dos graus de fibrose, sendo F0 em 53,6%, F0-F1 em 7,1%, F1 em 17,9%, F2 em 3,6%, F3 em 3,6%, F3-F4 em 3,6% e F4 em 10,7%. Por outro lado, a classificação do grau de esteatose revelou 7,1% sem esteatose, 21,4% com grau 1, 21,4% com grau 2, 9% com grau 3, e 32,1% sem determinação adequada.

Oito indivíduos foram submetidos à biópsia hepática por indicação da gastroenterologia. Os resultados indicam a presença de esteatose em 12,5%, esteatohepatite em 25,0%, fibrose em 12,5%, e cirrose em 37,5%, com distribuição

equitativa entre graus 1 e 3 de fibrose, ambos registrando 37,5%. A esteatose foi classificada como leve em 12,5%, moderada em 25,0%, e grave em 50,0%.

#### f. CARACTERIZAÇÃO DENSITOMÉTRICA

Dos participantes, 38 foram submetidos recentemente à DMO ou já possuíam avaliação prévia, que foi atualizada, enquanto 120 realizaram pelo menos uma densitometria. Abaixo estão os resultados dessas avaliações.

Tabela 25. Parâmetros densitométricos (média e range; %)

Parâmetro	DXA atual	DXA inicial
Idade	56 (18-70)	47 (4-75)
IMC	25.7 (17.7-42.5)	27.45 (14.9-43.6)
DMO coluna lombar	1.170 (0.680-1.680)	1.220 (0.670-1.710)
DMO quadril total	0.970 (0.580-1.370)	1.010 (0.650-1.340)
DMO colo fêmur	0.900 (0.490-1.360)	0.950 (0.520-1.360)
DMO rádio 33%	0.830 (0.610-1.080)	0.820 (0.480-1.140)
CMO	2.187 (1.424-3.533)	2.286 (0.989-4.220)
DMO corpo total	1.080 (0.750-1.550)	1.180 (0.810-1.540)

Massa total (kg)	68.8 (40-133.2)	69.6 (23-137.8)
Massa livre de gordura	46 (27.1-86)	47.4 (20.2-89.1)
Massa magra apendicular	18.6 (8.6-41.2)	19.2 (6.7-43.2)
Massa magra total	42.6 (25.52-81.63)	45.2 (19.21-84.86)
Massa magra tronco	22.19 (14.71-36.32)	22.41 (10.03-38.72)
Massa magra pernas	13.29 (6.33-30.04)	14.28 (3.27-31.3)
Massa magra braços	5.18 (2.27-5.27)	5.13 (2.04-11.88)
Massa gorda total	18.45 (7.73-50.13)	22.16 (2.77-58.01)
Massa gorda tronco	11.43 (4.55-29.84)	14.06 (0.860-39.31)
Massa gorda pernas	4.42 (1.31-20.72)	4.78 (0.980-13.64)
Massa gorda braços	2.51 (0.640-5.71)	2.49 (0.290-9.220)
Massa gorda tronco / massa gorda pernas (kg)	2.65 (1.10-7.80)	2.60 (0.80-9.40)
Massa gorda pernas / massa gorda total (kg)	0.20 (0.10-0.60)	0.20 (0.10-0.40)
% massa gorda perna/massa gorda total	23.4 (10.1-57.5)	23.55 (12.40-42.40)

% gordura corporal		32.20 (15.30-47.10)	31.45 (8.10-50.90)
% gordura tronco		36.40 (15.30-54.70)	37.70 (7.70-57.30)
% gordura pernas		25.40 (13.80-43.60)	22.65 (13.70-44.0)
FMR		1.43 (0.96-2.48)	1.45 (0.46-2.12)
Androide/ginoide		1.19 (0.53-1.59)	1.24 (0.59-2.08)
FFMI		18.60 (11.90-26.70)	18.25 (11.70-27.30)
FMI		8.0 (3.3-19.6)	8.85 (1.70-22.40)
Baumgartner		7.54 (3.77-11.41)	7.28 (3.29-12.50)
FNIH		0.720 (0.490-1.100)	0.750 (0.330-1.150)
VAT (cm <sup>3</sup> )		1354 (396-3247)	1373 (34-3972)
VAT (kg)		1.280 (0.37-3.06)	1.300 (0.030-3.750)
Diagnóstico da DMO	Massa óssea adequada ou normal	51,3	74,3
	Osteopenia	35,9	15,6
	Osteoporose	10,3	6,4
	Não possível avaliar	2,6	3,7

Diagnóstico da DXA (%)	Predomínio de gordura androide em relação a ginoide		56,1	49,1	
	Predomínio de gordura ginoide em relação a androide		22,0	14,8	
	Não possível avaliar		22,0	36,1	
Classificação da massa magra (%)	Dentro do esperado	Baumgartner	75,6	63,3	
		FNIH	68,3	61,5	
	Baixa	Baumgartner	4,9	3,7	
		FNIH	12,2	5,5	
	Não possível avaliar	Baumgartner	19,5	33,0	
		FNIH	19,5	33,0	
	Classificação índice de massa gorda (FMI, em %)	Eutrofismo		39,0	22,0
		Sobrepeso		19,5	20,2
Obesidade grau I		9,8	11,0		
Obesidade grau II		7,3	4,6		
Obesidade grau III		0,0	0,9		
Déficit leve		2,4	1,8		
Déficit moderado		0	2,8		
Déficit grave		2,4	4,6		
Não foi possível avaliar		19,5	32,1		

## 5. DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, houve um aumento significativo nos estudos sobre síndromes lipodistróficas. No entanto, ainda há lacunas importantes nas informações relacionadas à fisiopatologia, história natural e opções terapêuticas dessas condições.

Nossos dados reforçam a expressiva prevalência de síndromes lipodistróficas em mulheres, talvez influenciada por um fenótipo mais sugestivo, motivando a busca por avaliação clínica mais precoce. Contudo, observamos também uma considerável heterogeneidade na apresentação fenotípica, o que confere um desafio adicional ao diagnóstico<sup>1,2,4,6,12,22,23</sup>.

Conforme relatado por Akinci et al., a média de óbito para portadores de lipodistrofia generalizada foi de 51,2 anos (desvio padrão de 3,5), enquanto nos casos parciais, essa média foi de 66,6 anos (desvio padrão de 1,0). Durante nosso período de observação, registramos uma taxa de mortalidade de 7,8%, assemelhando-se aos dados apresentados na literatura, com uma predominância significativa de causas cardiovasculares. A análise da mediana de idade em nossa amostra sugere que um acompanhamento longitudinal pode proporcionar insights adicionais sobre a sobrevida de cada subtipo de lipodistrofia. É importante ressaltar que a expectativa de vida reduzida é uma característica marcante nesses pacientes, sendo as principais causas de mortalidade associadas a eventos como pancreatite aguda, sepse, doença hepática avançada, malignidades (incluindo linfomas), complicações relacionadas à diabetes, eventos cardiovasculares e infecções graves que levam à sepse. Dados nacionais do Brasil e Turquia indicaram anteriormente que pacientes com LGC tipos 1 e 2 apresentam alta mortalidade em idade precoce, principalmente devido a complicações relacionadas à sepse e problemas cardiovasculares. Adicionalmente, uma série de casos de Omã destacou a ocorrência de arritmias cardíacas fatais em pacientes com

LGC tipo 4, mas ainda não identificamos tal subtipo em nossa coorte. Esses resultados evidenciam a complexidade das questões de saúde enfrentadas por indivíduos com lipodistrofia, reforçando a necessidade de estratégias de intervenção e acompanhamento que contemplem a diversidade de desafios clínicos enfrentados por essa população<sup>1,2,4,6,12,20,22,23</sup>.

Considerando a raridade da doença, a prevalência estimada é de 1 em 10 milhões para lipodistrofia generalizada e 1 em 1 milhão para casos parciais. Entretanto, em 2020, um estudo apontou uma prevalência genética de aproximadamente 1 em 7 mil na população geral, com uma frequência de 1 em 3082 na população estudada, que apresentava acometimentos metabólicos. Em nosso ambulatório de Diabetes, com cerca de 1200 portadores de diabetes em acompanhamento, aproximadamente 13,75% apresentam diagnóstico clínico de lipodistrofia. Isso destaca a importância de uma abordagem treinada, que combina avaliação clínica, metabólica e antropométrica, para aumentar a suspeição e otimizar o diagnóstico e tratamento. No entanto, ao compararmos com as populações do estado de São Paulo (44.411.238), município de Ribeirão Preto (698.642) e da DRS XIII (1.468.323), onde o HC está localizado, a prevalência estimada ainda se assemelha aos números iniciais, sugerindo que a lipodistrofia permanece subdiagnosticada<sup>5,6,15</sup>.

Um estudo recente, que analisou os registros médicos de 230 pacientes com formas parciais e generalizadas de lipodistrofia, ofereceu informações relevantes. Em pacientes com a forma generalizada, a manifestação de DM ou resistência à insulina ocorreu por volta dos 19 anos, com prevalência significativa de hipertrigliceridemia. A idade média para a primeira anormalidade em órgãos foi de 15 anos, com maior impacto observado no fígado<sup>20</sup>.

A lipodistrofia parcial (LP) também está associada à resistência à insulina e complicações metabólicas, como hipertrigliceridemia, diabetes mellitus e baixos níveis



de HDL. A análise multicêntrica destacou que 66,1% dos pacientes com LP apresentaram pelo menos uma anormalidade em órgãos. As comorbidades mais prevalentes foram hipertrigliceridemia (77,2%), doença hepática (59,1%), diabetes mellitus e/ou resistência à insulina (51,8%), e anormalidade cardiovascular (21,8%). A apneia do sono foi comum, presente em mais da metade dos indivíduos, especialmente em pacientes com defeitos no gene LMNA. A realização de polissonografia ainda é pouco disponível na maioria dos serviços de saúde brasileiros, mas quase um terço da nossa casuística referiu pelo menos a presença de roncos, enquanto mais da metade não tinha essa informação, o que pode subestimar essa comorbidade<sup>20</sup>.

A manifestação da resistência à insulina ocorreu precocemente, por volta dos 19 anos, em pacientes com a forma generalizada, enquanto na parcial ocorreu em média aos 35,7 anos. A prevalência de diabetes e/ou resistência à insulina foi de 58,3%, com predominância em pacientes com lipodistrofia generalizada. As anormalidades hepáticas foram as mais frequentes (71,7%), seguidas por anomalias renais (40,4%), cardíacas (30,4%) e pancreatite aguda (13,0%). A análise por país revelou variações nas durações médias dos períodos inicial e de acompanhamento. Nossos dados são consistentes com achados anteriores, indicando um diagnóstico de diabetes em faixa etária semelhante às formas parciais, com grande prevalência, além de dislipidemia e outros marcadores metabólicos<sup>20</sup>.

Quanto às formas específicas de lipodistrofia parcial, estudos recentes forneceram dados sobre as prevalências e complicações metabólicas nos tipos 2 e 3. A prevalência de diabetes foi de 28% a 51%, a dislipidemia variou de 59% a 89%, caracterizada por baixos níveis de HDL-c e triglicerídeos elevados, com maior incidência no tipo 3. A pancreatite aguda por hipertrigliceridemia teve prevalência de 4,1 a 10,7%, com um aumento marcante em mulheres. Em relação à doença cardiovascular, manifestações cardíacas, como hipertrofia cardíaca, defeitos na

condução atrioventricular e insuficiência cardíaca por dilatação ventricular, foram evidenciadas em LPF2, com a aterosclerose precoce ocorrendo antes dos 45 anos, predominantemente em mulheres. Arritmias, como fibrilação atrial ou flutter, foram mais frequentes em portadores de LPF2, associadas à adiposidade epicárdica. Entretanto, aqueles sem a variante 482 apresentaram maior prevalência de arritmia. Adicionalmente, a hipertensão arterial foi descrita com prevalência entre 30% e 41%, sem distinção entre os gêneros. O estudo comparativo entre as lipodistrofias parciais associadas aos genes LMNA e PPARG evidenciou diferenças fenotípicas significativas, sugerindo complexidades nos mecanismos patológicos subjacentes. A síndrome dos ovários policísticos (SOP) foi observada em 16% a 54% dos casos, possivelmente mais prevalentes no tipo 3. A infertilidade ocorreu em 28% dos casos, diabetes gestacional em 36%, abortamento em 50%, e eclâmpsia e morte fetal em 14%. O comprometimento renal, incluindo proteinúria e progressão para doença renal, foi descrito e agravado em casos de diabetes mellitus descontrolado, com a presença de glomeruloesclerose segmentar focal, sugerindo um papel do gene LMNA na manutenção da função e estrutura glomerular<sup>1,2,4,18,21-23,76,77</sup>.

O estudo específico sobre a síndrome de lipodistrofia parcial familiar (LPF2 e LPF3) e suas correlações com hipertrigliceridemia e diabetes mellitus revelou variações na prevalência dessas condições entre os grupos. Quando comparados 2 grupos com portadores de LPF2 em dois serviços norte-americanos distintos, houve diferença na prevalência de hipertrigliceridemia (74% vs. 96%) e DM (52% vs. 79%). Além disso, medidas antropométricas, como a espessura da dobra cutânea anterior da coxa, foram sugeridas como indicadores úteis para suspeita diagnóstica de LPF3. Na análise comparativa entre as lipodistrofias parciais associadas aos genes LMNA e PPARG, observaram-se diferenças fenotípicas significativas. Pacientes com LPF3 apresentaram complicações metabólicas mais graves, apesar de uma quantidade aparentemente maior de gordura corporal quando comparada com LPF2. Essa

disparidade suscita questionamentos sobre os mecanismos patológicos subjacentes à lipodistrofia e resistência à insulina nesses grupos<sup>2</sup>.

A análise aprofundada das características metabólicas e fenotípicas em diversos subgrupos de lipodistrofia parcial oferece insights valiosos sobre os mecanismos subjacentes à patologia e pode contribuir para abordagens mais específicas de diagnóstico e tratamento. No entanto, são necessários estudos adicionais para uma compreensão abrangente dessas complexidades e para aprimorar a gestão clínica dessas síndromes raras<sup>2,6,10,12,18,19</sup>.

## **6. CONCLUSÕES**

A avaliação genética abrangeu a maioria da coorte, composta por indivíduos sob acompanhamento ambulatorial regular. Mesmo com o diagnóstico clínico estabelecido, aproximadamente metade desses exames apresentou resultado negativo. A estratégia de rastreamento em cascata, iniciada a partir do caso índice, emerge como uma abordagem proativa para o diagnóstico precoce da doença, possibilitando a aplicação de tratamentos preventivos e intensivos quando necessário. Vale ressaltar que, embora a avaliação genética seja valiosa, a avaliação clínica mantém um papel preponderante no diagnóstico. Além disso, é crucial enfatizar que um resultado molecular negativo não exclui a possibilidade do diagnóstico clínico, sublinhando a complexidade e a necessidade de uma abordagem integrada para uma conclusão assertiva.

A minuciosa avaliação dos casos permitiu a construção de um banco de dados abrangente e valioso, contendo informações detalhadas desses indivíduos. A análise crítica desse banco oferece informações essenciais sobre a história natural da síndrome lipodistrófica no contexto local, levando em consideração sua heterogeneidade e as características específicas da região. Essa abordagem viabiliza

um acompanhamento longitudinal, possibilitando intervenções eficazes e otimizadas ao longo do tempo.

A análise dos parâmetros bioquímicos e exames complementares possibilitou a identificação precoce do comprometimento metabólico nessa população. Destaca-se a alta prevalência de diabetes, resistência à insulina e dislipidemia, especialmente com baixos níveis de HDL-c, configurando um marcador laboratorial de alta suspeição. A avaliação objetiva da escassez do tecido adiposo, por meio das dobras cutâneas e parâmetros da DXA, oferece bases importantes para o diagnóstico, especialmente em casos duvidosos, podendo também servir como indicador para a realização do teste molecular, considerando sua maior complexidade, custo e disponibilidade limitada. O surgimento precoce de resistência à insulina e diabetes mellitus, especialmente em pacientes com lipodistrofia generalizada, ressalta a necessidade de intervenções terapêuticas mais intensivas.

A avaliação diferenciada de pacientes portadores de diabetes mellitus, realizada por diabetologistas, endocrinologistas, clínicos e generalistas, revela-se crucial. Especial atenção deve ser dada aos pacientes eutróficos ou com sobrepeso que apresentem complicações crônicas precoces e descontrole metabólico significativo. Nesses casos, a avaliação da distribuição corporal de gordura torna-se fundamental, principalmente para a consideração do diagnóstico de lipodistrofia parcial. Padrões atípicos de distribuição de gordura devem alertar os profissionais de saúde para a possibilidade de lipodistrofia. Os portadores de síndrome lipodistrófica representam, em sua maioria, o estereótipo mais grave da síndrome metabólica, e a avaliação com base na distribuição do tecido adiposo e suas consequências metabólicas é fundamental. Essas informações merecem ser difundidas para que mais pacientes sejam diagnosticados e tratados, evitando a inércia terapêutica e suas consequências. A identificação precoce da lipodistrofia parcial desempenha um papel

fundamental no manejo adequado desses pacientes, prevenindo complicações metabólicas graves e precoces, além de melhorar sua qualidade de vida.

Diante da pandemia do coronavírus, alguns pacientes perderam o acompanhamento regular, e muitos atendimentos foram suspensos ou reagendados. Apesar disso, a grande maioria ainda mantém o seguimento regular. A análise dos dados possibilitará a elaboração de um protocolo institucional para a avaliação inicial e o seguimento sistematizado dessa população, visando garantir a avaliação ampla e precoce das comorbidades, além de proporcionar tratamento mais intenso para melhorar a qualidade de vida, retardar e, se possível, prevenir o surgimento das comorbidades precocemente, especialmente em relação aos desfechos cardiovasculares.

O presente estudo marca um avanço significativo no entendimento das complexidades da síndrome lipodistrófica, oferecendo uma caracterização detalhada e abrangente das manifestações clínicas, comorbidades e desfechos associados a essa condição rara. A análise meticulosa dos prontuários médicos de uma extensa coorte proporcionou uma compreensão aprofundada da história natural da lipodistrofia, gerando insights valiosos com implicações diretas na prática clínica.

Com este estudo, reforça-se a importância do treinamento adequado dos profissionais de saúde para a suspeição e detecção das síndromes lipodistróficas. A avaliação fenotípica, antropométrica e clínica se destaca como essencial para o diagnóstico, enquanto o teste genético, embora útil como adjuvante, não se configura como elemento fundamental, podendo, por vezes, não ser conclusivo. A máxima de que "a clínica é soberana" prevalece neste contexto. A detecção precoce da doença emerge como um ponto crucial, permitindo intervenções profiláticas e terapêuticas mais precoces. Essa abordagem visa prevenir ou retardar o surgimento de complicações associadas, que, por sua vez, estão correlacionadas com uma menor

sobrevida e aumento da mortalidade em uma fase mais precoce para essa população. O presente estudo ressalta a relevância prática dessas considerações, sublinhando a necessidade de uma abordagem clínica criteriosa para um manejo eficaz das síndromes lipodistróficas.

Nesse contexto, a conclusão desta pesquisa destaca a importância de uma estratégia de tratamento personalizada, proativa e em um centro de referência com equipe transdisciplinar para pacientes com lipodistrofia. Além disso, ressalta-se a necessidade de estudos futuros que elucidem completamente os mecanismos subjacentes à patologia, especialmente em diferentes subgrupos genéticos, a fim de orientar abordagens de diagnóstico e tratamento mais específicas. Em suma, esta pesquisa não apenas contribui para uma compreensão mais profunda da lipodistrofia, mas também propõe estratégias de rastreamento e tratamento mais intensivas para prevenir complicações precoces em órgãos-alvo, proporcionando uma base sólida para avanços significativos na gestão clínica desta síndrome rara.

## **7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS**

Considerando a marcada miscigenação populacional e a heterogeneidade na apresentação da lipodistrofia, sugere-se uma avaliação mais aprofundada dos dados da população local para estabelecer critérios antropométricos de normalidade e sugestivos da doença.

Sugere-se um estudo prospectivo, a fim de identificar a história natural da lipodistrofia na população local, uma vez que fatores genéticos e ambientais podem influenciar significativamente o curso da doença. Esse enfoque permitirá uma compreensão mais abrangente dos padrões de desenvolvimento e progressão da lipodistrofia em contextos específicos.

Propõe-se uma análise minuciosa dos dados genéticos brutos, visando identificar possíveis alterações não previamente descritas ou em áreas ainda não exploradas na literatura. Essa abordagem pode revelar novas variantes genéticas associadas à lipodistrofia, ampliando o conhecimento sobre as bases genéticas da síndrome.

Sugere-se a exploração de novas terapias disponíveis para o tratamento da lipodistrofia. Uma revisão crítica das abordagens terapêuticas atuais, aliada à investigação de intervenções inovadoras, pode oferecer perspectivas promissoras para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes e personalizadas.

Considerando a complexidade da lipodistrofia e sua expressão variável, a realização de estudos multicêntricos é recomendada. A colaboração entre diferentes centros de pesquisa permitirá uma análise mais abrangente, considerando diferentes realidades clínicas e populacionais, inclusive, com a internacionalização da pesquisa, por meio de parcerias com instituições de outros países. Essa abordagem visa enriquecer a diversidade de dados, promovendo uma compreensão global da lipodistrofia e permitindo comparações valiosas entre diferentes contextos geográficos.

Essas sugestões para trabalhos futuros visam aprimorar a compreensão da lipodistrofia, adaptando a pesquisa às nuances da população local, explorando novas terapias e ampliando a colaboração para estudos mais abrangentes e internacionalmente relevantes.

## **8. BIBLIOGRAFIA**

1. Foss-Freitas MC, Akinci B, Luo Y, Stratton A, Oral EA. Diagnostic strategies and clinical management of lipodystrophy. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2020;15(2):95-114. doi:10.1080/17446651.2020.1735360

2. Vasandani C, Li X, Sekizkardes H, Brown RJ, Garg A. Phenotypic Differences among Familial Partial Lipodystrophy Due to LMNA or PPARG Variants. *J Endocr Soc.* 2022;6(12):1-10. doi:10.1210/jendso/bvac155
3. Handelsman Y, Oral EA, Bloomgarden ZT, et al. AACE Consensus Statement.; 2013. www.aace.com/reprints.
4. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: A multi-society practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2016;101(12):4500-4511. doi:10.1210/jc.2016-2466
5. Gonzaga-Jauregui C, Ge W, Staples J, et al. Clinical and molecular prevalence of lipodystrophy in an unascertained large clinical care cohort. *Diabetes.* 2020;69(2):249-258. doi:10.2337/db19-0447
6. Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: Findings and challenges. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity.* 2017;10:375-383. doi:10.2147/dmso.s130810
7. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(1):S5-S10. doi:10.2337/dc24-SREV
8. Lightbourne M, Brown RJ. Genetics of Lipodystrophy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(2):539-554. doi:10.1016/j.ecl.2017.01.012
9. Bhat SZ, Brown RJ, Banerjee RR. A Visual Diagnosis: Lipodystrophy. *JCEM Case Reports.* 2023;1(3). doi:10.1210/jcemcr/luad066
10. Vasandani C, Li X, Sekizkardes H, Adams-Huet B, Brown RJ, Garg A. Diagnostic value of anthropometric measurements for familial partial lipodystrophy,



dunnigan variety. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(7):2132-2141. doi:10.1210/clinem/dgaa137

11. Udler MS, Kim J, von Grotthuss M, et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. *PLoS Med*. 2018;15(9). doi:10.1371/journal.pmed.1002654

12. Garg A. Lipodystrophies: Genetic and acquired body fat disorders. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(11):3313-3325. doi:10.1210/jc.2011-1159

13. Lima JG, Nobrega LHC, Lima NN, et al. Causes of death in patients with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy. *PLoS One*. 2018;13(6):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0199052

14. Lima J, Campos J. Síndrome De Berardinelli-Seip.; 2020.

15. De Azevedo Medeiros LB, Cândido Dantas VK, Craveiro Sarmento AS, et al. High prevalence of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy in Rio Grande do Norte State, Northeast Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9(1). doi:10.1186/s13098-017-0280-7

16. Lima JG, Santos MCF dos, Campos JTA de M. Congenital Generalized Lipodystrophy. *J Rare Dis Res Treat*. 2018;3(2):1-6. doi:10.1111/j.1651-2227.1975.tb03834.x

17. Montenegro RM, Fernandes VO, Penaforte Saboia JG, Montenegro APDR, Lima JG. Type 2 Congenital Generalized Lipodystrophy: The Diagnosis is in Your Hands. *Journal of Pediatrics*. 2019;207:257-257.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2018.11.030

18. Hussain I, Patni N, Garg A. Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease. *Pathology*. 2019;51(2):202-212. doi:10.1016/j.pathol.2018.11.004
19. Patni N, Garg A. Lipodystrophy for the Diabetologist—What to Look For. *Curr Diab Rep*. 2022;22(9):461-470. doi:10.1007/s11892-022-01485-w
20. Akinci B, Oral EA, Neidert A, et al. Comorbidities and Survival in Patients with Lipodystrophy: An International Chart Review Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(11):5120-5135. doi:10.1210/jc.2018-02730
21. Guillín-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Castro-Pais A, et al. Type 1 familial partial lipodystrophy: understanding the Köbberling syndrome. *Endocrine*. 2016;54(2):411-421. doi:10.1007/s12020-016-1002-x
22. Mosbah H, Donadille B, Vatieer C, et al. Dunnigan lipodystrophy syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (PNDS; Protocole National de Diagnostic et de Soins). *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17. doi:10.1186/s13023-022-02308-7
23. Besci O, Foss de Freitas MC, Guidorizzi NR, et al. Deciphering the Clinical Presentations in LMNA-related Lipodystrophy: Report of 115 Cases and a Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab*. Published online October 16, 2023. doi:10.1210/clinem/dgad606
24. Corvillo F, Aparicio V, López-Lera A, et al. Autoantibodies against perilipin 1 as a cause of acquired generalized lipodystrophy. *Front Immunol*. 2018;9(SEP):1-13. doi:10.3389/fimmu.2018.02142

25. Mandel-Brehm C, Vazquez SE, Liverman C, et al. Autoantibodies to Perilipin-1 Define a Subset of Acquired Generalized Lipodystrophy. *Diabetes*. 2023;72(1):59-70. doi:10.2337/db21-1172
26. UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ FACULDADE DE MEDICINA DEPARTAMENTO MEDICINA CLÍNICA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS VICTOR REZENDE VERAS VARIABILIDADE CLÍNICA E GENÉTICA NA LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR FORTALEZA 2023.
27. Morigny P, Boucher J, Arner P, Langin D. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(5):276-295. doi:10.1038/s41574-021-00471-8
28. Nnadozie UU, Okorie GM, Maduba CC, et al. Abdominoplasty for male truncal obesity: Case report. *Pan African Medical Journal*. 2020;36:1-7. doi:10.11604/PAMJ.2020.36.52.19905
29. Zhang YX, Wang SR, Zhao JS, Chu ZH. Truncal pattern of subcutaneous fat distribution is associated with obesity and elevated blood pressure among children and adolescents. *Blood Press*. 2018;27(1):25-31. doi:10.1080/08037051.2017.1369000
30. Valerio CM, Godoy-Matos A, Moreira RO, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry study of body composition in patients with lipodystrophy. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1857-1859. doi:10.2337/dc07-0025
31. Mory PB, Crispim F, Freire MBS, et al. Phenotypic diversity in patients with lipodystrophy associated with LMNA mutations. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(3):423-431. doi:10.1530/EJE-12-0268

32. Valerio CM, Zajdenverg L, De Oliveira JEP, Mory PB, Moyses RS, Godoy-Matos AF. Body composition study by dual-energy x-ray absorptiometry in familial partial lipodystrophy: Finding new tools for an objective evaluation. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1). doi:10.1186/1758-5996-4-40
33. Mikłosz A, Chabowski A. Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Therapy as a new Treatment Option for Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. Published online July 14, 2023. doi:10.1210/clinem/dgad142
34. Luong Q, Huang J, Lee KY. Deciphering white adipose tissue heterogeneity. *Biology (Basel)*. 2019;8(2):1-14. doi:10.3390/biology8020023
35. Wajchenberg BL, Lé B, Wajchenberg O. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue : Endocr Rev. 2000;21(6):697-738. <https://academic.oup.com/edrv/article-abstract/21/6/697/2424212>
36. Tseng YH. Adipose tissue in communication: within and without. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;19(February):2022-2023. doi:10.1038/s41574-022-00789-x
37. Stuart P. Weisberg, Daniel McCann, Manisha Desai, Michael Rosenbaum, Rudolph L. Leibel, Anthony W. Ferrante Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *he Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1796-1808. doi:10.1172/JCI200319246
38. Hoffmann A, Ebert T, Hankir MK, et al. Leptin improves parameters of brown adipose tissue thermogenesis in lipodystrophic mice. *Nutrients*. 2021;13(8):1-10. doi:10.3390/nu13082499
39. Moreira MLM, de Araújo IM, Fukada SY, et al. Refining Evaluation of Bone Mass and Adipose Distribution in Dunnigan Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13118. doi:10.3390/ijms241713118

40. Lim K, Haider A, Adams C, Sleigh A, Savage DB. Lipodystrophy: a paradigm for understanding the consequences of “overloading” adipose tissue. *Physiol Rev.* 2021;101(3):907-993. doi:10.1152/physrev.00032.2020
41. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation.* 2019;129(10):3990-4000. doi:10.1172/JCI129187
42. Wabitsch M, v. Schnurbein J. Recognize rare diseases by the adipose tissue: Lipodystrophy—actually simple but nevertheless often overlooked. *Internist.* 2020;61(10):1063-1075. doi:10.1007/s00108-020-00864-3
43. Qiang G, Whang Kong H, Xu S, et al. Lipodystrophy and severe metabolic dysfunction in mice with adipose tissue-specific insulin receptor ablation. *Mol Metab.* 2016;5(7):480-490. doi:10.1016/j.molmet.2016.05.005
44. Bini S, D’Erasmus L, Di Costanzo A, Minicocci I, Pecce V, Arca M. The interplay between angiopoietin-like proteins and adipose tissue: Another piece of the relationship between adiposopathy and cardiometabolic diseases? *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):1-16. doi:10.3390/ijms22020742
45. Blanchard PG, Moreira RJ, Castro É, et al. PPAR $\gamma$  is a major regulator of branched-chain amino acid blood levels and catabolism in white and brown adipose tissues. *Metabolism.* 2018;89:27-38. doi:10.1016/j.metabol.2018.09.007
46. Pellegrini C, Columbaro M, Schena E, et al. Altered adipocyte differentiation and unbalanced autophagy in type 2 Familial Partial Lipodystrophy: an in vitro and in vivo study of adipose tissue browning. *Exp Mol Med.* 2019;51(8). doi:10.1038/s12276-019-0289-0

47. Polyzos SA, Perakakis N, Mantzoros CS. Fatty liver in lipodystrophy: A review with a focus on therapeutic perspectives of adiponectin and/or leptin replacement. *Metabolism*. 2019;96:66-82. doi:10.1016/j.metabol.2019.05.001
48. Liberato CBR, Olegario NB da C, Fernandes VO, et al. Early left ventricular systolic dysfunction detected by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in young patients with congenital generalized lipodystrophy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:107-115. doi:10.2147/DMSO.S233667
49. Romano MMD, Chacon PAI, Ramalho FNZ, Foss MC, Schmidt A. Cardiac alterations in patients with familial lipodystrophy. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(2):305-312. doi:10.36660/abc.20190016
50. Muniyappa R, Abel BS, Asthana A, et al. Metreleptin therapy lowers plasma angiopoietin-like protein 3 in patients with generalized lipodystrophy. *J Clin Lipidol*. 2017;11(2):543-550. doi:10.1016/j.jacl.2017.02.002
51. Cook K, Adamski K, Gomes A, et al. Effects of Metreleptin on Patient Outcomes and Quality of Life in Generalized and Partial Lipodystrophy. *J Endocr Soc*. 2021;5(4). doi:10.1210/jendso/bvab019
52. Lightbourne M, Wolska A, Abel BS, et al. Apolipoprotein CIII and Angiopoietin-like Protein 8 are Elevated in Lipodystrophy and Decrease after Metreleptin. *J Endocr Soc*. 2021;5(2):1-15. doi:10.1210/jendso/bvaa191
53. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(6):531-542. doi:10.1056/nejmoa1715944
54. Oral EA, Garg A, Tami J, et al. Assessment of efficacy and safety of volanesorsen for treatment of metabolic complications in patients with familial partial

lipodystrophy: Results of the BROADEN study: Volanesorsen in FPLD; The BROADEN Study. *J Clin Lipidol*. 2022;16(6):833-849. doi:10.1016/j.jacl.2022.08.008

55. Lightbourne M, Startzell M, Bruce KD, et al. Volanesorsen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein C-III, increases lipoprotein lipase activity and lowers triglycerides in partial lipodystrophy. *J Clin Lipidol*. Published online September 2022. doi:10.1016/j.jacl.2022.06.011

56. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):264-275. doi:10.1016/S2213-8587(21)00046-2

57. standards-of-care-2024.

58. Eknoyan G, Lameire N, Wheeler DC, Jadoul M. KDIGO 2022 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. *Kidney Int*. 2022;102(5):S1-S127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008

59. Boer I De, Rossing P. KDIGO Publishes 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Published online 2020.

60. Izar MC de O, Giraldez VZR, Bertolami A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):782-844. doi:10.36660/abc.20210788

61. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, et al. Diretriz Brasileira Baseada Em Evidências Sobre Prevenção De Doenças Cardiovasculares Em Pacientes Com Diabetes: Posicionamento Da Sbd, Sbc E Sbem. 2017;109. [www.arquivosonline.com.br](http://www.arquivosonline.com.br)

62. Leite SAO, Saraiva JFK, Tambascia MA, Netto AP. Conduta terapêutica em pessoas com diabetes e hipertensão arterial. Posicionamento Oficial SBD nº 03/2020. Published online 2020:1-19.

63. Standards of Care in Diabetes-2023. Published online 2022. <https://diabetesjournals.org/care>

64. Godoy-Matos AF, Valério CM, Silva Júnior WS, de Araujo-Neto JM, Bertoluci MC. 2024 UPDATE: the Brazilian Diabetes Society position on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in people with prediabetes or type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):23. doi:10.1186/s13098-024-01259-2

65. Mancini MC;, Geloneze; B, Lima; JENSJG de, Carra MK. Tratado de Obesidade.; 2021. <http://www.nber.org/papers/w16019>

66. Circunferências corporais\_mensuração do pescoço, cintura, abdome, quadril e cabeça.

67. Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009;53(2):281-287. doi:10.1590/s0004-27302009000200020

68. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):362-373. doi:10.1016/S2468-1253(19)30383-8



69. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol.* 2017;66(5):1022-1030. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.022
70. Rinaldi L, Pafundi PC, Galiero R, et al. Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease in the metabolic syndrome. A narrative review. *Antioxidants.* 2021;10(2):1-25. doi:10.3390/antiox10020270
71. Wong VWS, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GLH, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH — current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(8):461-478. doi:10.1038/s41575-018-0014-9
72. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* Published online 2023. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.003
73. Godoy-Matos AF, Moreira RO, Valerio CM, Mory PB, Moises RS. A new method for body fat evaluation, body adiposity index, is useful in women with familial partial lipodystrophy. *Obesity.* 2012;20(2):440-443. doi:10.1038/oby.2011.343
74. Valerio CM, Zajdenverg L, De Oliveira JEP, Mory PB, Moises RS, Godoy-Matos AF. Erratum: Body composition study by dual-energy x-ray absorptiometry in familial partial lipodystrophy: Finding new tools for an objective evaluation (*Diabetology and Metabolic Syndrome* (2015) 4 (40)). *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7(1). doi:10.1186/s13098-015-0007-6
75. Meral R, Ryan BJ, Malandrino N, et al. *Fat Shadow Atlas First Edition.* doi:10.2337/dc18-0978/-/DC1

76. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(1):61-73. doi:10.1007/s40618-018-0887-z

77. Fernandez-Pombo A, Diaz-Lopez EJ, Castro AI, et al. Clinical Spectrum of LMNA-Associated Type 2 Familial Partial Lipodystrophy: A Systematic Review. *Cells.* 2023;12(5):725. doi:10.3390/cells12050725

## **9. ANEXOS**



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP -



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Correlação genótipo-fenótipo de pacientes com lipodistrofia, doença cardiovascular e doença hepática gordurosa metabólica

**Pesquisador:** NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 56714421.3.0000.5440

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.355.586

#### Apresentação do Projeto:

##### Resumo

Os autores pretendem estudar a eventual associação entre o genótipo e o fenótipo das lipodistrofias. A lipodistrofia é uma doença rara, que tem causa genética (autossômica recessiva ou dominante, segundo o caso) ou adquirida, por exemplo, em pacientes submetidos a tratamento antirretroviral para a aids. Podem ainda ter caráter generalizado, parcial ou localizado. Essa doença comumente está associada a resistência à insulina, dislipidemia, doença cardiovascular, hepática etc. Não há tratamento específico para a lipodistrofia.

A hipótese é de que haja uma correlação entre o genótipo e o fenótipo nos pacientes com lipodistrofia. Os autores também pretendem identificar fatores associados às complicações comumente observadas nessa doença. A população do estudo será formada por meio de amostra de conveniência, o que justifica o tamanho amostral de 50 participantes, entre 12 e 80 anos de idade, que estão ou estiveram em seguimento na Divisão de Endocrinologia do HC-FMRP-USP.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Primário:

Correlacionar o fenótipo e genótipo dos pacientes em seguimento ambulatorial com suspeita clínica de lipodistrofia, parcial ou generalizada, associados a manifestação de doença hepática gordurosa metabólica, cardiomiopatia e ao risco de doença isquêmica miocárdica.

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP -



Continuação do Parecer: 5.355.586

**Objetivo Secundário:**

Realizar a testagem molecular dos pacientes com diagnóstico clínico de lipodistrofia, mas que ainda não foram avaliados geneticamente.

Realizar a caracterização detalhada da história pessoal e familiar, além do exame físico e medidas de antropometria conforme descrito em metodologia.

Realizar a avaliação de parâmetros laboratoriais ao diagnóstico (ou primeira descrição em prontuário médico, se disponível) e o atual, com ênfase em: Níveis de HbA1c, glicemia plasmática, insulina sérica, HOMA IR e proteína C reativa, função hepática e cálculo de escores como FIB-4 e NAFLD, Lipídios séricos, fatores de risco para doença cardiovascular - Marcadores moleculares para a doença cardíaca, principalmente a laminina

- quem tem laminopatia tende a ter maior doença cardíaca - microRNAs - os miRNAs são considerados biomarcadores específicos, onde grupos definidos de miRNA circulantes estão alterados quantitativamente em certas entidades da patologia: miR-135a, miR-147, miR-146, miR-221, miR140 -3p, miR-182, miR-155, miR-378 (Schulte, Zeller, 2015) Realizar a avaliação de parâmetros de imagem: Ultrassonografia Doppler de abdome superior e elastografia transitória (Fibroscan) para avaliação de doença hepática mediante presença de fibrose DXA para avaliar massa óssea e a quantidade e distribuição da gordura corporal, ecocardiograma com avaliação do padrão em strain, tamanho, morfologia, função, mensuração de gordura cardíaca, ecocardiograma de 12 derivações.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

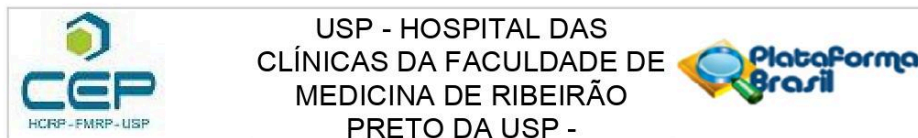
**Riscos**

Relacionados à coleta de exames laboratoriais e de imagem, de baixa radioatividade. Não haverá intervenção ou outros riscos associados.

**Benefícios**

Portadores de lipodistrofia são geralmente subdiagnosticados devido à raridade da doença e desconhecimento médico, o que pode atrasar a identificação e o tratamento. Diante das alterações metabólicas, hepáticas e cardiovasculares que podem desenvolver, esses indivíduos geralmente tem um alto risco cardiovascular, com elevada morbimortalidade. Reconhecer tais pacientes, seja pela história clínica pessoal e familiar, seja pelos achados físicos e moleculares, quando possível, e investigar as complicações associadas e tratá-las de forma adequada, a fim de garantir maior e

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 5.355.586

melhor qualidade de vida, bem como redução das complicações e mortalidade.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de estudo retrospectivo, observacional, unicêntrico, com pacientes com suspeita ou diagnóstico clínico de lipodistrofia parcial ou generalizada.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos constam do protocolo de pesquisa.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão 4 – 23/03/2022, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e para Guarda de Material Biológico Versão 3 - 23/03/2022, devem ser enquadrados na categoria APROVADO.

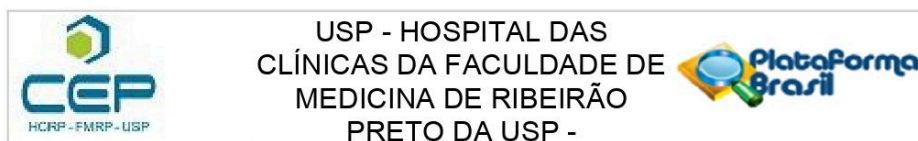
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1876209.pdf	23/03/2022 12:46:50		Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_PARECER_CEP.pdf	23/03/2022 12:46:27	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_GUARDA_MATERIAL_BIOLÓGICO_NRG_V_4.pdf	23/03/2022 12:45:59	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	CARTA_BIORREPOSITORIO_V_3.pdf	23/03/2022 12:45:27	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_Doutorado_NRG_Plataforma_Brasil_Versao_4.pdf	23/03/2022 12:44:15	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO  
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 5.355.586

Investigador	Projeto_Doutorado_NRG_Plataforma_Brasil_Versao_4.pdf	23/03/2022 12:44:15	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_GUARDA_MATERIAL_BIOLOGICO_NRG_versao_3.pdf	14/03/2022 12:04:43	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	CARTA_CRIACAO_BIORREPOSITORIO_NRG_VERSAO_2.pdf	14/03/2022 12:03:14	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_NRG_Plataforma_Brasil_Versao_3.pdf	14/03/2022 10:43:16	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_PROJETO_DOUTORADO_NATALIA_ROSSIN_GUIDORIZZI_LIPODISTROFIA_versao_2.pdf	14/03/2022 10:40:41	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
Cronograma	Cronograma_Doutorado_NRG_Plataforma_Brasil_versao_3.pdf	14/03/2022 10:40:28	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_doacao_teste_genetico_NRG.pdf	07/03/2022 10:32:28	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	UPC_Natalia_Guidorizzi_assinado.pdf	07/03/2022 10:20:53	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Doutorado_NRG_Plataforma_Brasil.pdf	22/12/2021 11:29:42	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 18 de Abril de 2022

Assinado por:  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO  
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP -



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** FORMAÇÃO DE BANCO DE DADOS DOS PACIENTES EM SEGUIMENTO NO AMBULATÓRIO DE DIABETES DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HC-FMRP-USP)

**Pesquisador:** NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 48789121.2.0000.5440

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

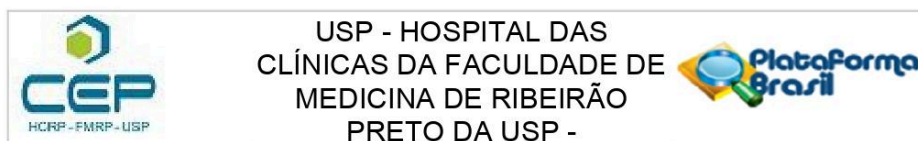
#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.827.894

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto dos pesquisadores Natália Rossin Guidorizzi, Patricia Moreira Gomes e Francisco José Albuquerque de Paula, que inclui a formação de um banco de dados com as características da população atendida no Ambulatório de Diabetes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Os pesquisadores argumentam que, ao se conhecer essa casuística, a equipe envolvida poderá desenvolver um melhor planejamento do ambulatório e adaptar recursos financeiros e de pessoal, fornecendo um tratamento de alta qualidade aos pacientes, com ganho na qualidade de vida e redução de internações e complicações agudas e crônicas das doenças atendidas. O ambulatório atendeu cerca de 1167 pacientes de maio de 2020 a maio de 2021 e, apesar da orientação para reduzir o número de atendimentos devido à pandemia da COVID-19, totalizou 4009 atendimentos realizados por uma equipe multidisciplinar, formada por médicos endocrinologistas, médicos dos Programas de Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia e em Clínica Médica, enfermeiros, técnicos de enfermagem, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais. Os pacientes atendidos neste ambulatório são portadores de doenças com aumento importante da sua prevalência nos últimos anos, como o caso de Diabetes mellitus tipo 1 e Diabetes mellitus tipo 2 com complicações crônicas, além de doenças raras como Hipoglicemias em pacientes não

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.827.894

diabéticos e Lipodistrofias.

**Objetivo da Pesquisa:**

Descrever o perfil dos pacientes atendidos no ambulatório de Diabetes do HC-FMRP-USP, e com isso criar estratégias para a melhoria no atendimento às necessidades desta população.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos**

Os pesquisadores descrevem que não há riscos para os pacientes, dado que se trata de um estudo retrospectivo de revisão de prontuários. As informações coletadas são sigilosas e os dados que serão apresentados ou publicados não colocarão em exposição as identidades dos pacientes.

**Benefícios**

Não há benefícios diretos aos pacientes cujos prontuários serão incluídos na pesquisa. O estudo tem como objetivo a formação de um banco de dados com os pacientes assistidos no ambulatório de Diabetes (AEND) do HC-FMRP-USP, sendo que o conhecimento detalhado do perfil destes pacientes fornecerá também informações importantes sobre a assistência prestada, permitindo a busca de novas estratégias para melhoria no atendimento multidisciplinar prestado a esta população.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

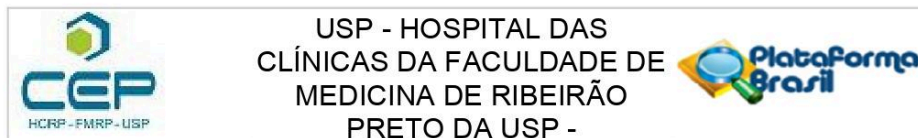
O estudo será realizado através da revisão de prontuários médicos de todos os pacientes seguidos atualmente no Ambulatório de Diabetes (AEND) do HC-FMRP-USP para coleta de dados e formação de um banco de dados com as características da população atendida neste ambulatório da equipe de Diabetes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica HC-FMRP-USP. Serão revisados aproximadamente 1300 prontuários dos pacientes em seguimento desde maio de 2020 que mantém seguimento regular até junho de 2021 no AEND, com o intuito de manter a reavaliação periódica dessa população anualmente.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os documentos apresentados encontram-se em conformidade. Foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por trata-se de um estudo que prevê o uso de

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br





Continuação do Parecer: 4.827.894

informações de prontuários médicos.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Recomenda-se a aprovação do presente projeto de pesquisa e da solicitação de dispensa de uso de um TCLE.

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão PROJETO\_DIABETES\_2021.pdf, assim como a solicitação da dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

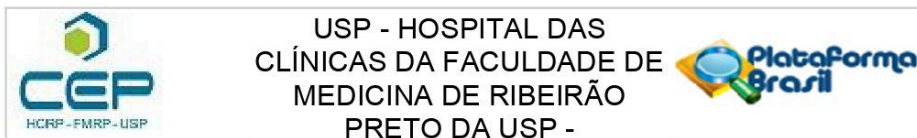
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1769248.pdf	01/07/2021 15:31:50		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ASSINADO_2.pdf	01/07/2021 15:31:28	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ASSINADO_1.pdf	01/07/2021 15:31:18	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DIABETES_2021.pdf	30/06/2021 12:06:59	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_PROJETO_DIABETES_2021.pdf	30/06/2021 12:06:41	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_PROJETO_DIABETES_2021.pdf	30/06/2021 12:06:31	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_assinada_projeto_diabetes.pdf	30/06/2021 12:05:27	NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI	Aceito
Solicitação	2021_UPC_Projeto_Diabetes_assinad	24/06/2021	NATALIA ROSSIN	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO  
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.827.894

registrada pelo CEP	o.pdf	10:56:13	GUIDORIZZI	Aceito
---------------------	-------	----------	------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 05 de Julho de 2021

---

**Assinado por:**  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
 (Coordenador(a))

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

**Nome do participante:** \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

**Nome do pesquisador:** \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

**Dados do responsável legal ou testemunha (caso aplicável):**

Nome legível: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Rubrica do Pesquisador	Rubrica do participante ou responsável
------------------------	--

**ASSINATURAS DIGITAIS DO DOCUMENTO**

O documento eletrônico **TERMO\_GUARDA\_MATERIAL\_BIOLOGICO\_NRG\_V\_4.docx.pdf**, incluindo a(s) sua(s) assinatura(s), contém 9 páginas e foi produzido para ser assinado digitalmente, mediante o uso de certificados digitais ICP-Brasil, de acordo com os termos do Art. 10, § 1º, da Medida Provisória nº 2.200-2, de 24 de agosto de 2001.

**Documento assinado digitalmente por:**

Assinado digitalmente por:  
Natalia Rossini Guidorizzi  
23/03/2022 - 12:36:47h - Num. Controle: 159961  
CPF: 324.426.198-14

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E PARA GUARDA DE  
MATERIAL BIOLÓGICO**

**Título da pesquisa:** Correlação genótipo-fenótipo de pacientes com lipodistrofia, doença cardiovascular e doença hepática gordurosa metabólica

**Pesquisadores responsáveis:**

**Pesquisador Principal:** Natália Rossin Guidorizzi, (16) 3602-2467, (19) 99191-2470 ou e-mail: nrguidorizzi@hcrp.usp.br

**Demais Pesquisadores:** Maria Cristina Foss de Freitas, (16) 3602-2467 ou e-mail: crisfoss@gmail.com; Francisco José Albuquerque de Paula, (16) 3602-2938 ou e-mail: fjpaula@fmrp.usp.br

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte deste estudo, assine ao final deste documento em duas vias. Caso o(a) senhor(a) não aceite participar da pesquisa, não será penalizado(a) de forma alguma e seu atendimento não será prejudicado na Instituição.

As lipodistrofias são um grupo de doenças raras, que podem ser genéticas ou adquiridas, com alteração da distribuição da gordura em alguns locais ou quase no corpo todo. Por isso, geralmente estão associadas a complicações relacionadas à resistência à insulina, como colesterol e triglicérides altos, aumento do açúcar no sangue, aumento da circunferência da barriga, gordura no fígado, aumento no risco de ter infarto do coração, derrame cerebral e diabetes. Até o momento, não há critérios para diagnosticar e também não há cura. Conhecer os pacientes e os familiares portadores da doença, melhorar o tratamento e a qualidade de vida, podem contribuir para melhorar a expectativa de vida e

Rubrica do Pesquisador	Rubrica do participante ou responsável
------------------------	--

reduzir complicações crônicas associadas, como pancreatite aguda (inflamação do pâncreas), doença nos rins, fígado (como cirrose e câncer) e coração, além de infecção generalizada.

O objetivo da pesquisa é avaliar diversos aspectos e características que relacionem a presença de mutação genética [que é a alteração no exame de *swab* (descrito adiante), que indica que a doença foi herdada do pai ou da mãe], com risco cardiovascular (desenvolver infarto do coração ou derrame cerebral, por exemplo) e doença gordurosa do fígado em pessoas com lipodistrofia.

Caso concorde em participar, o (a) senhor(a) fará uma coleta de sangue para exames que fazem parte desta pesquisa. Esses exames incluem: glicemia de jejum, ureia, creatinina, sódio, potássio, ácido úrico, transaminases (TGO e TGP), bilirrubinas totais e frações, fosfatase alcalina, gama GT, lipidograma, cálcio total, albumina, fósforo, fosfatase alcalina, ferro, ferritina, capacidade total de fixação do ferro, vitamina B12, proteína C reativa, coagulograma [TP (tempo e atividade de protrombina) e TTPA (tempo de trombolastina parcial ativada)], hemoglobina glicada, insulina, função tireoidiana (TSH), sorologias para hepatites [HbsAg, Anti-Hbc total (IgG e IgM), anti HbsAg e Anti-HCV], adipocinas e leptina. A picada da agulha vai doer um pouco e poderá acontecer um pequeno hematoma no local da punção. A quantidade de sangue retirada vai ser o equivalente a cinco colheres de sopa. A coleta de sangue para esses exames será feita uma única vez. Vale ressaltar que a maioria desses exames já constam no protocolo de seguimento anual dos pacientes portadores de diabetes e lipodistrofia, o que não adicionaria desconforto ao (a) senhor (a). Caso os pacientes já tenham realizado esses exames nos últimos seis meses, podem ser dispensados de nova coleta.

Será realizada também a avaliação genética através da coleta de saliva com um cotonete pequeno (*swab*) na parte de dentro da bochecha, que permite a avaliação de um

Rubrica do Pesquisador	Rubrica do participante ou responsável
------------------------	--

painel de 26 genes. Esse procedimento praticamente não causa desconforto nem dor. O cotonete será guardado em uma caixa, o material será enviado por Correio (ou retirada por motoboy pelo laboratório) e esse exame será realizado em um laboratório em São Paulo/SP.

Além disso, alguns exames de imagem serão necessários, como a Densitometria óssea, a Ultrassonografia de abdome superior com Doppler, a Elastografia Transitória Hepática (Fibroscan®), e Eletrocardiograma e o Ecocardiograma transtorácico, todos que utilizam aparelhos para obter imagens, com baixa ou nenhuma radiação, sem riscos ou dores para o (a) senhor (a). A Densitometria óssea é realizada com o (a) senhor (a) em pé e deitado, com uso de um aparelho de raio X, de baixa radiação, avalia seu risco de ter fratura e a quantidade de gordura, músculo e água no seu corpo (composição corporal), tem duração estimada de 15 minutos, sem dor ou desconforto. A Ultrassonografia de abdome superior com Doppler é realizada com o (a) senhor (a) deitado e utiliza um gel e um aparelho (*probe*) que é ligado ao ultrassom para mostrar as imagens do seu fígado e saber se tem gordura; não tem radiação e pouca dor ou desconforto, com duração aproximada de 60 minutos. A Elastografia Transitória Hepática (Fibroscan®) é realizada com o (a) senhor (a) deitado e utiliza um aparelho (*probe*) que é ligado ao ultrassom para mostrar as imagens do seu fígado, para saber se tem gordura e/ou fibrose; não tem radiação e pouca dor ou desconforto, com duração aproximada de 30 minutos. Eletrocardiograma é realizada com o (a) senhor (a) deitado e utiliza alguns cabos ligados a um aparelho para ver o ritmo dos batimentos seu coração; não tem radiação e nenhuma dor ou desconforto, com duração aproximada de 10 minutos. Por fim, o Ecocardiograma transtorácico é realizada com o (a) senhor (a) deitado e utiliza um gel e um aparelho (*probe*) que é ligado ao ultrassom para mostrar o funcionamento do seu coração; não tem radiação e pouca dor ou desconforto, com duração aproximada de 60 minutos.

Rubrica do Pesquisador	Rubrica do participante ou responsável
------------------------	--

Por fim, será realizada uma consulta médica com a pesquisadora principal, Natália, para realização de uma anamnese detalhada, com história da doença e história familiar, bem como mensuração de peso, estatura, circunferência abdominal, pressão arterial e realização de fotos, para documentação médio-científica. As fotos serão realizadas preferencialmente pelo Setor de Documentação Científica da USP; caso esteja indisponível, a pesquisadora principal, Natália, irá tirar as fotos. Esses arquivos serão enviados para o e-mail da pesquisadora principal e ficarão armazenados no Drive do e-mail institucional ([nrguidorizzi@hcrp.usp.br](mailto:nrguidorizzi@hcrp.usp.br)). A privacidade será garantida, não será mostrado rosto (quando necessário, terá uma tarja para não ocorrer a sua identificação) e não haverá divulgação em redes sociais ou fora do ambiente acadêmico, de pesquisa e de publicação científica.

Esperamos que, no futuro, estes resultados possam beneficiar outros pacientes.

Caso o (a) senhor (a) desistir de participar da pesquisa, NÃO terá nenhum prejuízo de seu atendimento regular nas unidades de saúde.

Fazer parte deste estudo é uma escolha sua. Você pode escolher não participar ou pode deixar de participar do estudo a qualquer momento. Deixar de participar do estudo não resultará em nenhuma penalidade ou perda de benefícios que o (a) senhor (a) tem direito.

Como sua participação é voluntária, não há pagamento de transporte, alimentação ou outras despesas decorrentes da sua participação na pesquisa.

Será mantido sigilo absoluto de todos os dados obtidos individualmente neste estudo, para assegurar a privacidade dos participantes. Caso o (a) senhor(a) se sinta prejudicado em participar desta pesquisa, o(a)senhor(a) poderá buscar indenização de acordo com as normas vigentes no país.

Os pesquisadores estarão disponíveis para quaisquer dúvidas a qualquer momento durante o estudo. O sr (a) tem a garantia de acesso aos resultados da pesquisa e serão

Rubrica do Pesquisador	Rubrica do participante ou responsável
------------------------	--



fornecidos durante os atendimentos médicos ambulatoriais, conforme a liberação dos exames.

Caso tenha dúvidas sobre aspectos éticos desta pesquisa o (a) senhor(a) também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pelo telefone (16) 3602-2228.

Esta pesquisa está vinculada ao biorrepositório Laboratório de Endócrino Metabolismo criado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – USP com o objetivo de guardar amostras de soro para dosagens que serão feitas durante o estudo para fins de pesquisa e análise científica, visto que esses materiais não serão todos avaliados em um único momento.

Gostaríamos de convidá-lo (a) a autorizar a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano de sangue para fins de pesquisa e análise científica.

Este material será coletado através de punção venosa dos pacientes do estudo, em um único momento. Após coletado será guardado 20 mL em biorrepositório em freezer a -70°C no Laboratório de Endócrino Metabolismo, localizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, fone de contato (16) 3602-2687 e utilizado para posterior análise ao longo do projeto.

As amostras serão armazenadas até a publicação dos resultados e após o término do estudo serão desprezadas. Os pesquisadores responsáveis pela equipe se comprometem a identificar as amostras e os dados coletados de modo que garanta o seu sigilo e a sua confidencialidade, para isso a sua amostra de sangue será identificada por meio de numeração e código NRG001 a NRG050.

Quanto ao material, a quantidade de sangue a ser retirada vai ser o equivalente a cinco colheres de sopa (20 mL). Em decorrência da coleta, a picada da agulha vai doer um

Rubrica do Pesquisador	Rubrica do participante ou responsável
------------------------	--

pouco e poderá acontecer um pequeno hematoma no local da punção, porém essa coleta é realizada somente uma vez.

Sua participação é voluntária, tendo liberdade de aceitar ou não que sua amostra seja guardada, sem risco de qualquer penalização ou prejuízo no atendimento que lhe for prestado. O (A) Sr. (a) também tem o direito de retirar seu consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado a qualquer momento.

Solicitamos também os dados de contato do (a) senhor(a), para que seja possível encontrá-lo(a) posteriormente. Através dos contatos, garantimos fornecer as informações de seu interesse, além de receber eventuais benefícios provenientes do estudo com seu material biológico. Também solicitaremos sua autorização, se necessário, para o descarte do material armazenado em caso de não utilização posterior das substâncias.

Declaramos para os devidos fins que a cada a nova pesquisa o Sr (a) será contatado para a utilização do seu material biológico armazenado neste biorrepositório, e também a nova pesquisa será submetida à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que estão sendo feitas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar da mesma. O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto está localizado no Subsolo do Hospital e funciona das 8:00 às 17:00. O telefone de contato é o (16) 3602-2228.

Rubrica do Pesquisador	Rubrica do participante ou responsável
------------------------	--

Solicitamos seus dados de contato e sua assinatura, tendo recebido as informações acima, para confirmação de aceitação de participação. Também afirmamos que uma via deste documento, devidamente assinada e rubricada, será entregue ao senhor (a).

**Dados do participante:**

Nome: \_\_\_\_\_, RG: \_\_\_\_\_,

Endereço: \_\_\_\_\_, no \_\_\_\_\_,

Bairro \_\_\_\_\_, cidade \_\_\_\_\_, telefone \_\_\_\_\_

Abaixo também seguem os dados de contato do pesquisador responsável, caso o(a) senhor(a) tenha alguma dúvida posteriormente.

Rubrica do Pesquisador	Rubrica do participante ou responsável
------------------------	--

**SOLICITAÇÃO PARA CRIAÇÃO DE BIORREPOSITÓRIO****CARTA DE ENCAMINHAMENTO AO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO****Ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP e da FMRP-USP**

Vem-se por meio desta solicitar a autorização do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP e da FMRP-USP para a criação de um biorrepositório denominado: **Projeto de Pesquisa em Lipodistrofia NRG**. Esse biorrepositório será de responsabilidade da (s) Natália Rossin Guidorizzi, pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação em Medicina (Clínica Médica) e Médica Assistente da Divisão de Endocrinologia e Metabologia da FMRP-USP, vinculada (s) ao **Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)**, estando o referido Departamento ciente e de acordo com a criação.

O biorrepositório denominado **Projeto de Pesquisa em Lipodistrofia NRG** tem como objetivo o armazenamento de material biológico humano de sangue para fins de pesquisa e análise científica, a fim de avaliar os diversos aspectos e características que possam associar alteração genética com risco cardiovascular e doença gordurosa do fígado em pessoas com lipodistrofia, vinculado ao projeto de pesquisa denominado **Correlação genótipo-fenótipo de pacientes com lipodistrofia, doença cardiovascular e doença hepática gordurosa metabólica**.

Tal armazenamento será realizado da seguinte forma: 20 mL em freezer a -70°C no Laboratório de Endócrino Metabolismo, localizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, fone de contato (16) 3602-2687 e utilizado para posterior análise ao longo do projeto. O teste molecular será realizado por

meio da coleta de swab da mucosa jugal, com uso de uma pequena alíquota de saliva, e o kit será enviado através dos Correios ou retirada por motoboy para o laboratório Mendelics®, em São Paulo/SP, onde será realizado o exame; o resultado será enviado para o e-mail da pesquisadora que irá armazenar o dado no sistema HC (por meio da importação de laudos).

Fica sob a responsabilidade da pesquisadora Natália Rossin Guidorizzi a coleta, o armazenamento, a catalogação, a sistematização, a guarda e o uso do material estocado. E se compromete (m) a identificar as amostras e os dados coletados de modo que garanta o sigilo e a confidencialidade dos doadores, identificando as amostras por meio de numeração e código NRG001 a NRG050.

Toda coleta e armazenamento de material serão precedidas de um "termo de consentimento de guarda de material" assinado pelo doador ou responsável pelo material a ser armazenado. Além disso, serão criados mecanismos que assegurem a possibilidade de contato com os doadores para fornecimento de informação de seu interesse (como, por exemplo, resultados de exames para acompanhamento clínico ou aconselhamento genético). Os responsáveis declaram que conhecem e se comprometem a seguir as resoluções do CNS vigentes no país referentes à normas éticas de pesquisa (Resolução 466/2012) e de criação e utilização de biobancos/biorrepositórios (Resolução no 441/2011).

O (s) responsável (is) pelo biorrepositório declara (m) que a pesquisa a ser feita com o material será submetida à aprovação do CEP desta instituição e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

(realizada assinatura digital – vide abaixo)

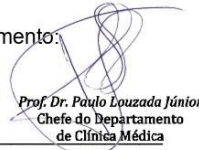
---

**Natália Rossin Guidorizzi**

Pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação em Medicina (Clínica Médica) e  
Médica Assistente da Divisão de Endocrinologia e Metabologia da FMRP-USP

Ribeirão Preto, 22 de março de 2022.

Ciência e concordância da chefia do Departamento:



*Prof. Dr. Paulo Louzada Júnior*  
Chefe do Departamento  
de Clínica Médica

---

**Prof. Dr. Paulo Louzada Junior**

Professor Titular e Chefe do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Ribeirão Preto, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2022.

**ASSINATURAS DIGITAIS DO DOCUMENTO**

O documento eletrônico **CARTA\_BIORREPOSITORIO\_V\_3.pdf**, incluindo a(s) sua(s) assinatura(s), contém 4 páginas e foi produzido para ser assinado digitalmente, mediante o uso de certificados digitais ICP-Brasil, de acordo com os termos do Art. 10, § 1º, da Medida Provisória nº 2.200-2, de 24 de agosto de 2001.

**Documento assinado digitalmente por:**

Assinado digitalmente por:  
Natalia Rossini Guidorizzi  
22/03/2022 - 18:49:25h - Num. Controle: 159715  
CPF: 324.426.198-14



## Consentimento Livre e Esclarecido

ESTE TESTE É DE RESPONSABILIDADE DA MENDELICS ANÁLISE GENÔMICA S.A., CNPJ 15.519.353/0001-70, REGISTRO DO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO NÚMERO 955.471. MÉDICO RESPONSÁVEL: PROF. DR. FERNANDO KOK, CRM-SP 32.255.

**1. Qual a finalidade do exame?** O exame tem como objetivo responder a uma pergunta clínica e atenderá à requisição do médico solicitante. As informações contidas no laudo serão necessariamente combinadas com a história clínica, exame físico e/ou outros exames diagnósticos na definição do diagnóstico e conduta médica.

**2. Todas as variantes genéticas identificadas serão relatadas?** O genoma de cada pessoa possui milhões de variantes genéticas. Contudo, a maioria destas variantes não é relacionada a uma doença, não tem até o momento relevância definida ou está associada a uma doença sem relação com a pergunta médica. A critério da equipe médica da Mendelics variantes de significado incerto poderão ser incluídas no laudo. O paciente e/ou o médico também poderão receber, caso solicitem, uma cópia do arquivo contendo a lista de todas as variantes reveladas pelo sequenciamento. Este arquivo não conterá informações sobre a interpretação das variantes identificadas, porém poderá ser usado para tal fim no futuro. A critério da equipe médica da Mendelics a análise poderá ser expandida para genes potencialmente pertinentes à requisição do médico solicitante sem que isso implique em custo adicional.

**3. Quais são as limitações deste exame?** As técnicas de análise genômica são recentes e estão sujeitas a ajustes periódicos para aumentar a acurácia do exame. Além disso, o significado clínico das variantes é constantemente atualizado acompanhando o avanço do conhecimento científico. Todos os anos são publicadas centenas de novas descobertas sobre a relação dos genes com a saúde e a doença. Em alguns casos, interpretações podem mudar com novas descobertas científicas e portanto os resultados não devem ser tratados como imutáveis. As técnicas atuais de análise genômica cobrem entre 95 e 99% das sequências de interesse. É possível que uma análise não identifique a causa da doença investigada. Mediante solicitação médica, uma nova análise pode ser realizada pela Mendelics. A Mendelics poderá cobrar, a seu critério, por esta reanálise ou outra análise não relacionada à pergunta inicial. Outra informação possivelmente indesejada é a rara identificação de não-paternidade. Não relatamos este achado, exceto quando diretamente pertinente à solicitação médica. Os parentes mais próximos do paciente compartilham informações genéticas e esta análise poderá revelá-las.

**4. Quem receberá o resultado dos exames?** O médico solicitante e o paciente receberão o laudo em forma digital. O médico solicitante será responsável por apresentar o resultado ao paciente ou seu responsável legal. O seguimento e conduta do caso são de exclusiva responsabilidade do médico solicitante e não poderão ser feitos pela equipe médica da Mendelics.

**5. Como o DNA será guardado e usado?** As amostras de DNA que serão utilizadas não contém identificadores pessoais, somente um código alfanumérico. A amostra biológica será utilizada somente para o teste solicitado e/ou testes confirmatórios. Para a realização de novos testes, é obrigatória a obtenção de novo consentimento escrito do paciente ou responsável legal. O laboratório não é um serviço de armazenamento de material biológico e a amostra de DNA pode não estar disponível ou não preencher critérios de qualidade para novos estudos no futuro.

**6. Como minha informação genética será guardada e usada?** Os arquivos digitais não contém identificadores pessoais. Os dados genéticos podem ser ligados ao paciente somente pela equipe médica responsável por sua execução. Os resultados deste exame são confidenciais. Eles poderão ser liberados para terceiros apenas mediante o consentimento escrito do paciente ou de seu responsável legal. Nos comprometemos a armazenar o arquivo digital de variantes (VCF) por no mínimo 2 (dois) anos a partir da data do exame. Novas análises genéticas poderão ser eventualmente feitas usando este arquivo digital levando-se em conta os limites das técnicas atuais. O resultado poderá continuar a ser estudado de forma completamente anônima (isto é, com remoção irreversível de todos os identificadores pessoais) em pesquisas genéticas ou de bioinformática, para melhoria de processos e produtos, tanto pela Mendelics como por instituições colaboradoras. Não haverá possibilidade das informações geradas por estas análises serem disponibilizadas ao paciente, uma vez que os identificadores pessoais da amostra serão apagados. Da mesma forma, o paciente não poderá ser recompensado financeiramente pelo uso de sua sequência nestas pesquisas e não tem direito a quaisquer produtos gerados por estas análises. Os resultados destas análises poderão ser publicados em revistas médicas e científicas e depositados em bancos públicos de variantes genéticas, para contribuir com o avanço do conhecimento médico e da ciência e beneficiar outras pessoas com a mesma doença.

\*NOME DO PACIENTE:

\*ASSINATURA DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL:  \*DATA:

E-MAIL DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL:

\*MÉDICO RESPONSÁVEL:

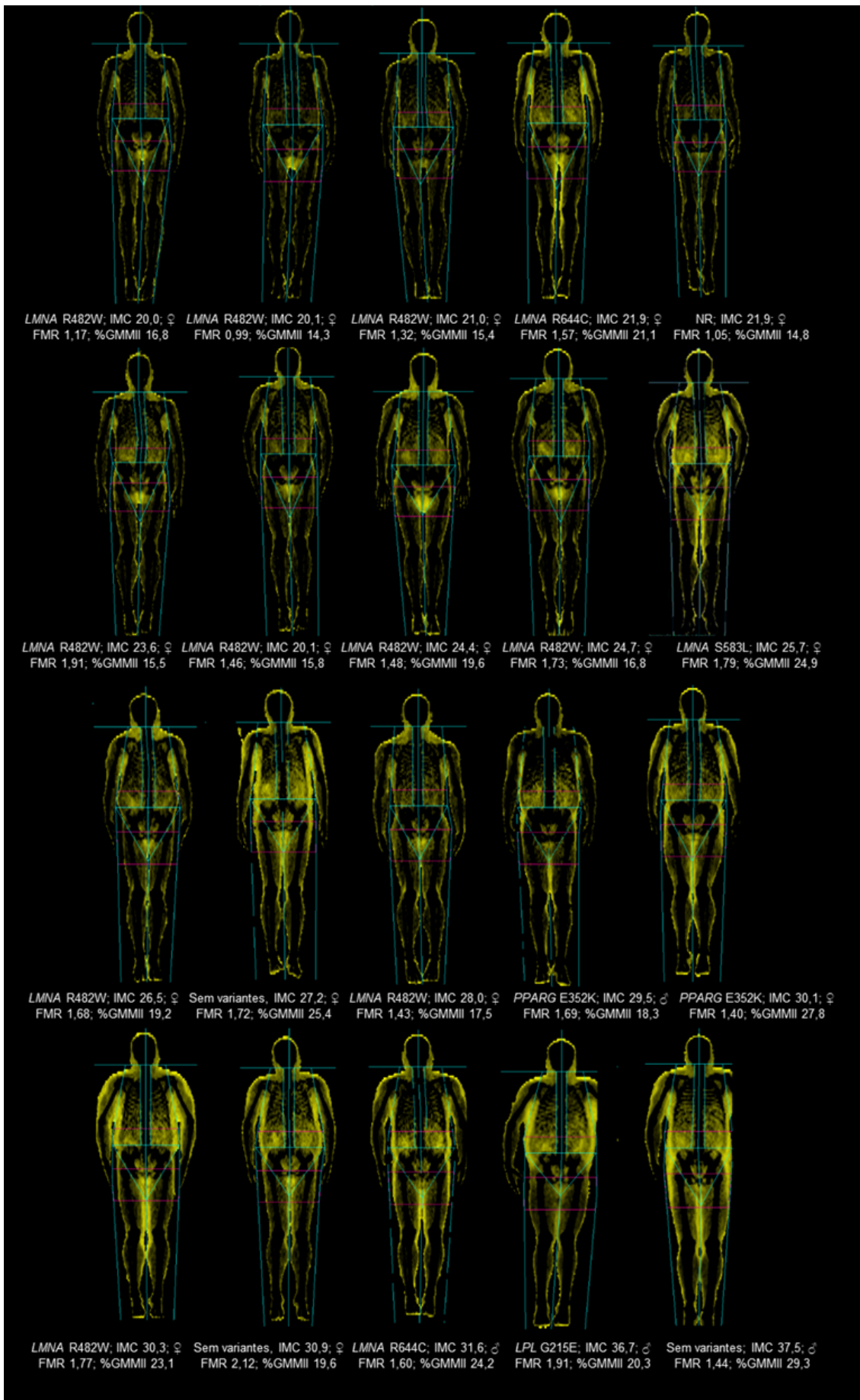
\*Campo Obrigatório



10.

## 11. APÊNDICES

- a. APÊNDICE A - Sombras de gordura, obtidas por meio da densitometria óssea dos pacientes incluídos no grupo LPF, em ordem crescente de IMC e descrição de tipo de mutação, *Fat Mass Ratio*, sexo e percentual de gordura em membros inferiores



FMR – fat mass ratio; %GMMII: % gordura em membros inferiores. Fonte: elaborado pela autora (2024)