

O papel da L-carnitina no estado nutricional e na evolução ecocardiográfica da cardiomiopatia dilatada idiopática da infância

The role of L-carnitine in nutritional status and echocardiographic parameters in idiopathic dilated cardiomyopathy in children

Vitor M. P. Azevedo¹, Francisco M. Albanesi Filho²,
Marco A. Santos³, Márcia B. Castier⁴, Maria Ourinda M. Cunha⁵

Resumo

Objetivos: A desnutrição é marcadora independente de óbito na cardiomiopatia dilatada idiopática. Foi analisada a repercussão da introdução da L-carnitina nos parâmetros nutricionais e ecocardiográficos em crianças com cardiomiopatia dilatada idiopática.

Métodos: Estudo prospectivo aberto de 11 crianças, comparadas com 40 controles, pareados para sexo e idade. Foi administrada L-carnitina oral (100 mg/kg/dia), além do tratamento padrão. Foram realizadas 118 pesagens no grupo L-carnitina e 264 nos controles, além de 65 ecocardiogramas no grupo L-carnitina e 144 nos controles. Análise estatística: qui-quadrado, teste *t* de Student, ANOVA e correlação de Pearson. Foi utilizado alfa = 0,05.

Resultados: Grupo L-carnitina: idade = 3,82 anos, 72,7% ($p = 0,033$) menores de 2 anos e do sexo feminino, e 90,9% ($p = 0,001$) em classe funcional III e IV. Não ocorreram óbitos no período. Não houve diferença no percentil de peso inicial ($31,2 \pm 8,74$ vs. $19,6 \pm 21,2$) ($p = 0,29$) nem no índice *z* ($-0,68 \pm 1,05$ vs. $-1,16 \pm 0,89$) ($p = 0,24$). Ocorreu aumento do percentil ($p = 0,026$) e do índice *z* ($p = 0,033$) após a L-carnitina. Não houve diferença na fração de ejeção na apresentação ($54,9\% \pm 3,8$ vs. $49,3\% \pm 6,6$) ($p = 0,19$), porém a massa VE/SC foi superior no grupo L-carnitina ($169,12 \text{ g/m}^2 \pm 26,24$ vs. $110,67 \text{ g/m}^2 \pm 15,62$) ($p = 0,0005$). Após a L-carnitina, a ANOVA demonstrou aumento da fração de ejeção ($48,3 \pm 7$ para $67,2 \pm 7$) ($p = 0,044$), e a massa do VE/SC foi reduzida ($164,29 \text{ g/m}^2 \pm 28,14$ para $110,88 \text{ g/m}^2 \pm 28,88$), porém sem significância estatística ($p = 0,089$).

Conclusão: Na cardiomiopatia dilatada idiopática na infância, a suplementação com L-carnitina pode auxiliar na recuperação nutricional e na melhora da fração de ejeção, facilitando a reversão do quadro de caquexia e da insuficiência cardíaca.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(5):368-72: Acetilcarnitina, miocardiopatia congestiva, criança, desnutrição, insuficiência cardíaca congestiva, ecocardiografia.

Abstract

Objectives: Malnutrition is an independent predictor of death in idiopathic dilated cardiomyopathy. An analysis was performed of the impact of L-carnitine supplementation on the nutritional status and echocardiogram parameters of children with idiopathic dilated cardiomyopathy.

Methods: This was an open label cohort of 11 patients who received L-carnitine (100 mg/kg/day) plus the conventional medical treatment, compared with 40 controls, matched for gender and age. The L-carnitine group was weighed 118 times and the controls 264 times. Additionally, the L-carnitine group underwent 65 two-dimensional echocardiograms and the controls 144. Chi-square, Student's *t* test, Pearson correlation and ANOVA were calculated with alpha = 0.05.

Results: For the L-carnitine group: age at presentation = 3.82 years old, 72.7% ($p = 0.033$) were females younger than 2 years and 90.9% ($p = 0.0001$) were in functional classes III and IV. There were no deaths during this period. At presentation, no differences were observed in weight percentile (31.2 ± 8.74 vs. 19.6 ± 21.2) ($p = 0.29$) or *z* score (-0.68 ± 1.05 vs. -1.16 ± 0.89) ($p = 0.24$). Increases were observed in both the percentile ($p = 0.026$) and *z* score ($p = 0.033$) after the introduction of L-carnitine. At presentation, there were no differences in ejection fraction ($54.9\% \pm 3.8$ vs. $49.3\% \pm 6.6$) ($p = 0.19$), but LV mass/BSA were greater in the L-carnitine group ($169.12 \text{ g/m}^2 \pm 26.24$ vs. $110.67 \text{ g/m}^2 \pm 15.62$) ($p = 0.0005$). After the introduction of L-carnitine an increase in ejection fraction (48.3 ± 7 to 67.2 ± 7) ($p = 0.044$) was observed. LV mass/BSA decreased ($164.29 \text{ g/m}^2 \pm 28.14$ to $110.88 \text{ g/m}^2 \pm 28.88$), but without significance ($p = 0.089$).

Conclusion: In children with idiopathic dilated cardiomyopathy, supplementation of L-carnitine may be helpful for nutritional and echocardiographic improvement.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(5):368-72: Acetylcarnitine, congestive cardiomyopathy, child, malnutrition, congestive heart failure, echocardiography.

1. Mestre. Doutorando em Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Cardiopediatra, Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras, Rio de Janeiro, RJ.
2. Professor titular de Cardiologia, UERJ, Rio de Janeiro, RJ.
3. Mestre. Cardiopediatra, Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras, Rio de Janeiro, RJ.
4. Doutora. Professora adjunta, UERJ, Rio de Janeiro, RJ.
5. Especialista em Pediatria, Sociedade Brasileira de Pediatria. Pediatra, Serviço de Terapia Intensiva, Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ.

Artigo submetido em 28.01.05, aceito em 25.05.05.

Como citar este artigo: Azevedo VM, Albanesi Filho FM, Santos MA, Castier MB, Cunha MO. O papel da L-carnitina no estado nutricional e na evolução ecocardiográfica da cardiomiopatia dilatada idiopática da infância. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:368-72.

Introdução

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica na qual a função de bomba do coração torna-se inadequada em suprir a demanda de sangue oxigenado necessária ao metabolismo tecidual normal, incluindo aquela necessária ao processo de crescimento e desenvolvimento¹. Entre as principais etiologias da insuficiência cardíaca na infância, destacam-se as cardiopatias congênitas, a doença reumática, as arritmias, a miocardite e a cardiomiopatia dilatada idiopática (CMDI)².

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a cardiomiopatia dilatada é caracterizada pela dilatação e contração inadequada do ventrículo esquerdo ou de ambos os ventrículos, podendo ser idiopática, familiar ou genética, associada ou não a erro inato do metabolismo, viral e/ou imunológica, alcoólica/tóxica ou associada com doenças cardiovasculares reconhecidas, nas quais o grau de disfunção miocárdica não pode ser explicado pelas condições anormais de carga ou pela extensão da lesão isquêmica³. A histologia não é específica. A apresentação é geralmente por insuficiência cardíaca, sendo habitualmente progressiva. Arritmias, tromboembolismo e morte súbita são comuns e podem ocorrer em qualquer estágio da doença⁴⁻⁶.

A CMDI no grupo pediátrico contribui com expressivo número de atendimentos e internações por insuficiência cardíaca não associada a cardiopatias congênitas, sendo que, abaixo dos 2 anos de idade, é responsável por até 29% dos atendimentos⁷. Apresenta alta taxa de mortalidade, sendo relatadas, na literatura, taxas variando de 16%⁸ em 10 anos, até taxas elevadas como 49%⁹, 66%¹⁰ e mesmo 80%¹¹ em 5 anos.

A desnutrição é uma grave complicação de doenças crônicas, incluindo câncer, síndrome de imunodeficiência adquirida e insuficiência cardíaca crônica. Há longo tempo, remontando à época de Hipócrates (460-370 AC)¹², sabe-se que a perda de peso, a fraqueza e a pouca resistência aos exercícios, acompanhada de atrofia muscular, faz parte do quadro de insuficiência cardíaca. Recentemente demonstramos que a desnutrição é marcadora independente de óbito nas crianças e adolescentes portadores de CMDI¹³.

A L-carnitina é um composto amônio quaternário, que facilita o transporte de ácidos graxos de cadeia longa para dentro da mitocôndria. Na mitocôndria, os ácidos graxos entram no ciclo da beta-oxidação e são convertidos em acetil coenzima A, para posterior entrada no ciclo de Krebs e na cadeia respiratória com produção de energia¹⁴. Na cardiomiopatia dilatada associada a erros metabólicos, como nos defeitos da beta-oxidação e nas doenças mitocondriais, ocorre acúmulo de ácidos orgânicos intermediários. A L-carnitina conjuga-se a esses ácidos, removendo-os da mitocôndria e eliminando-os pela urina. O tratamento da cardiomiopatia dilatada secundária aos defeitos da beta-oxidação tem, como pedra angular, a suplementação de L-carnitina¹⁵.

Considerando-se o exposto, é presumível que a reposição de L-carnitina como coadjuvante no tratamento dos pacientes portadores de CMDI não associada aos defeitos da beta-oxidação poderia melhorar o desempenho ener-

gético/metabólico dos cardiomiócitos remanescentes e das células musculares esqueléticas. Tal efeito poderia retardar e mesmo reverter o quadro de caquexia, tão comum nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca grave.

O objetivo deste trabalho é analisar a repercussão nos parâmetros nutricionais, da introdução de L-carnitina como coadjuvante no tratamento de crianças e adolescentes portadoras de CMDI, além de analisar os efeitos da L-carnitina na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e na massa do ventrículo esquerdo/superfície corporal, avaliados pelo ecocardiograma 2D.

Casuística e métodos

Estudo prospectivo aberto, englobando 51 crianças (1999 a 2004) portadoras de CMDI, realizado no Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras. Foram critérios de inclusão a presença de insuficiência cardíaca, associada à presença de cardiomegalia na telerradiografia de tórax e/ou dilatação do ventrículo esquerdo com redução da contratilidade visualizada ao ecocardiograma. Foram excluídos os pacientes com cardiopatias congênitas, origem anômala das artérias coronárias, cardiomiopatia familiar, erro inato do metabolismo, doença de Kawasaki, cardiomiopatia arritmogênica ventricular, lesão isquêmica por asfixia neonatal ou após ressuscitação cardiorrespiratória, uso de droga antineoplásica, arritmias primárias, defeitos orovalvares congênitos ou por doença reumática, doenças neuromusculares, hipertensão arterial, septicemia, infecção pelo HIV, doença de Chagas e difteria.

Entre os 51 pacientes, foram selecionados, de forma aleatória, 11 pacientes para receber L-carnitina e comparados com 40 pacientes que não receberam a medicação, pareados para sexo, idade e classe funcional (NYHA) na apresentação. Foi administrada L-carnitina oral na dose de 100 mg/kg/dia, além do tratamento padrão para insuficiência cardíaca (digoxina, furosemida, espirolactona, captopril e aspirina). Os pacientes receberam orientação nutricional pelo Serviço de Nutrição no início do acompanhamento e a cada 3 meses, adequando a alimentação à idade. Foram realizadas, ao longo de 39 meses de evolução, 118 pesagens no grupo L-carnitina e 264 pesagens no grupo controle. Utilizando-se o módulo EPINUT 2.0 – *anthropometry* do programa Epi-Info 6.04c do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), foram calculados o percentil de peso e o desvio padrão (DP) (índice z) para a idade e o sexo dos pacientes. Como critério diagnóstico de desnutrição, foi considerado o peso abaixo do segundo DP (ou z < -2) ou abaixo do quinto percentil. Além da pesagem, foram realizados ecocardiogramas seriados no acompanhamento dos pacientes. Foram medidas a FEVE e a massa do ventrículo esquerdo/superfície corporal (massa VE/SC). Ao longo do período de observação, foram realizados 209 ecocardiogramas, sendo 65 no grupo L-carnitina e 144 nos controles.

A análise estatística foi realizada através do programa Epi-Info 6.04 do CDC e do programa Statistica 6.0 da Statsoft Inc. Os dados dicotômicos foram avaliados pelo χ^2 (qui-quadrado) e, quando aplicável, foi calculado o

intervalo de confiança de 95% (IC95%). Os dados descritivos foram expressos em média±DP e faixa de valores, sendo analisados pelo teste *t* de Student. Variáveis contínuas dependentes do tempo foram avaliadas pela análise de variância (ANOVA) para dados não-balanceados de medidas repetidas, sendo agrupados (L-carnitina *versus* controle) pelo tempo decorrido de evolução. A análise de uma variável contínua única ao longo do tempo foi realizada pela *one way* ANOVA. A correlação entre variáveis contínuas foi realizada pelo método de Pearson. Foram utilizados $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,80$.

Aspectos éticos: foi obtida autorização da Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras e da Universidade do Estado do Rio de Janeiro para a realização deste estudo.

Resultados

No grupo L-carnitina, a idade média foi de 3,82 anos (0,3 a 15,4), sendo 72,7% (IC95% = 39,3-92,7%) ($p = 0,033$) menores de 2 anos e do sexo feminino e 45,4% (IC95% = 18,1-75,4%) ($p = 0,67$) brancas. A maioria dos pacientes (90,9%; IC95% = 57,1-99,5%) era grave, classe funcional III e IV ($p = 0,001$), não tendo ocorrido óbitos no período. Não houve diferença (controle *versus* L-carnitina) no percentil de peso inicial (31,2±8,74 *versus* 19,6±21,2) ($p = 0,29$) e no índice z (-0,68±1,05 *versus* -1,16±0,89) ($p = 0,24$). O tempo médio de evolução antes do início da L-carnitina foi de 8,6±5,7 meses. Após a introdução da L-carnitina, a ANOVA demonstrou aumento progressivo do percentil de peso (38,7±10,9 para 73,9±21,2) e no índice z (-0,23±0,46 para 0,68±0,80), com significância estatística em relação aos controles: percentil de peso ($p = 0,026$) e índice z de peso ($p = 0,033$) (Figuras 1 e 2). Entretanto, no grupo controle, a *one way* ANOVA não demonstrou significância para o percentil de peso (31,2±8,9 para 35,3±25,0) ($p = 0,54$) e o índice z (-0,68±0,41 para -0,72±1,16) ($p = 0,52$). Houve correlação positiva no grupo L-carnitina para o percentil de peso ($r = 0,43 - p < 0,001$) e o índice z ($r = 0,44 - p < 0,001$), porém não foi observada correlação no grupo controle para o percentil ($r = 0,09 - p = 0,25$) ou o índice z ($r = 0,11 - p = 0,15$).

O ecocardiograma na apresentação não demonstrou diferença significativa (controle *versus* L-carnitina) na FEVE (54,9%±3,8 *versus* 49,3%±6,6) ($p = 0,19$), porém a massa ventrículo esquerdo/superfície corporal (VE/SC) foi superior no grupo que iria receber L-carnitina, em relação aos controles (169,12 g/m²±26,24 *versus* 110,67 g/m²±15,62) ($p = 0,0005$), revelando uma cardiomegalia mais pronunciada na apresentação neste grupo. Após a introdução da L-carnitina, a ANOVA demonstrou aumento progressivo da FEVE (48,3±7 para 67,2±7) ($p = 0,044$), revelando uma melhora no desempenho cardíaco (Figura 3). No grupo L-carnitina, a massa do VE reduziu-se (164,29g/m²±28,14 para 110,88g/m²±28,88), porém essa redução não alcançou significância estatística ($p = 0,089$), em relação ao grupo controle (Figura 4).

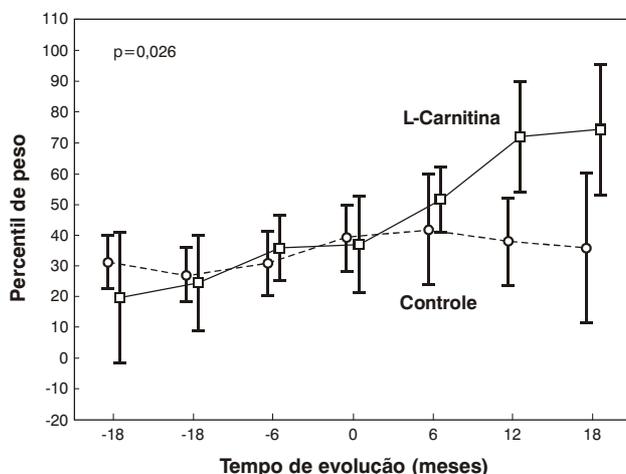


Figura 1 - Evolução do percentil de peso e intervalo de confiança de 95% entre grupos

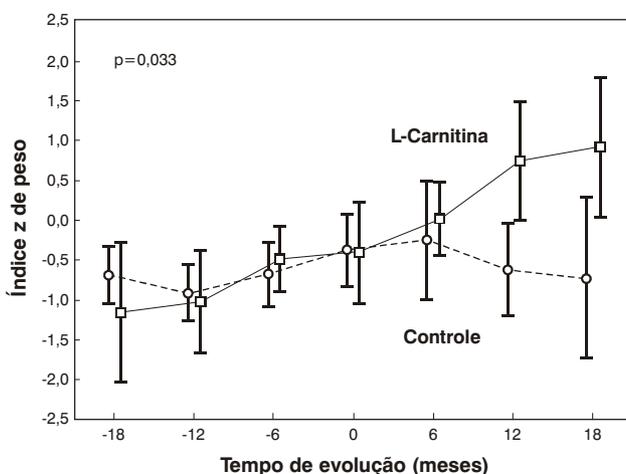


Figura 2 - Evolução do índice z de peso e intervalo de confiança de 95% entre grupos

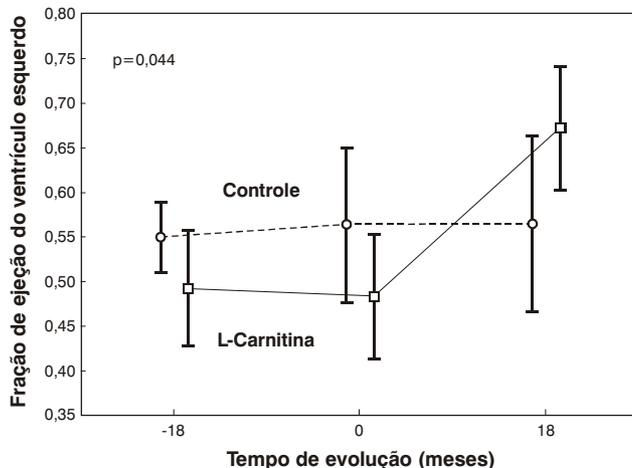


Figura 3 - Evolução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e intervalo de confiança de 95% entre grupos

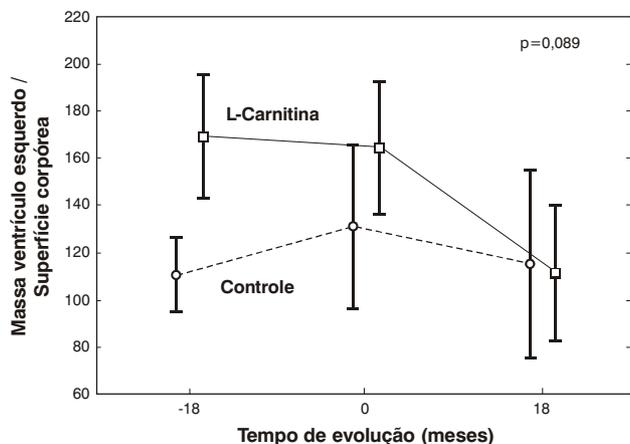


Figura 4 - Evolução da massa do ventrículo esquerdo/superfície corpórea e intervalo de confiança de 95% entre grupos

Discussão

A contratilidade miocárdica depende primariamente do metabolismo lipídico na mitocôndria para fornecer energia (ATP), sendo menos importante, como fontes de energia, a glicose e o lactato. A oxidação dos ácidos graxos é um processo complexo, envolvendo 20 etapas e 18 enzimas. As principais etapas incluem a entrada dos ácidos graxos na mitocôndria, o ciclo da carnitina, a beta-oxidação, o ciclo de Krebs e a fosforização do ATP¹⁵.

A L-carnitina possui ações de cardioproteção perante a hipóxia e o estresse oxidativo em várias doenças cardíacas. O seu uso foi benéfico na recuperação de pacientes adultos com infarto do miocárdio, angina e insuficiência cardíaca congestiva. Rizos demonstrou uma melhor curva de sobrevivência em 3 anos nos pacientes adultos portadores de cardiomiopatia dilatada que receberam suplementação de L-carnitina (2 g/dia), em relação ao grupo controle¹⁶. Esse autor afirma que a L-carnitina possui potencial no tratamento a longo prazo da cardiomiopatia dilatada. Na insuficiência cardíaca moderada a grave, ela aumenta a tolerância aos exercícios¹⁷.

O controle da insuficiência cardíaca com a medicação convencional (digoxina, furosemida, espironolactona e captopril) permite a melhor absorção dos alimentos por redução do edema das alças intestinais, o melhor aproveitamento energético e a melhora da perfusão tecidual. Em decorrência desses fatores, ocorre recuperação nutricional com retorno da média do peso para próximo ao percentil 50 e do índice z para próximo de 0, como observado nas Figuras 1 e 2. Tendo em mente os efeitos benéficos desses medicamentos na recuperação nutricional pelo controle da insuficiência cardíaca, aguardou-se, em média, 9 meses para a introdução da L-carnitina. Nas Figuras 1 e 2, o momento da introdução da L-carnitina é considerado o tempo de evolução 0 nas abscissas. Houve um ganho adicional do peso médio para próximo ao percentil 75 e do índice z para próximo a 0,70 no grupo L-carnitina, não tendo havido

mudanças na medicação cardiovascular. Esse ganho adicional não ocorreu no grupo controle, sugerindo ser efeito benéfico da L-carnitina.

O ganho adicional do peso no grupo L-carnitina poderia ser decorrente do ganho da massa muscular ou apenas do tecido adiposo. Apesar de não ser o objetivo deste trabalho, a medida da prega cutânea tricipital e abdominal foi realizada e não sugeriu obesidade decorrente da introdução da L-carnitina. O ganho de peso deveu-se, primariamente, ao aumento da massa muscular, o que aumenta a capacidade aos exercícios¹⁸.

A L-carnitina mostrou-se benéfica nos parâmetros ecocardiográficos, com aumento da FEVE e potencial redução da massa ventricular esquerda. Como na fisiopatologia da CMDI não há regeneração dos cardiomiócitos, o aumento da fração de ejeção provavelmente deve-se ao melhor desempenho energético/metabólico dos cardiomiócitos remanescentes, com maior geração de força muscular por unidade contráctil. A redução da massa do ventrículo esquerdo/superfície corporal reflete a menor hipertrofia ventricular esquerda, que deixou de ser necessária para compensar o déficit contráctil¹⁹.

Não devemos esquecer que a cardiomiopatia decorrente de erro inato do metabolismo não se apresenta apenas na forma dilatada, sendo possível na forma hipertrófica familiar, como demonstra o relato de Lev *et al.*²⁰. Entretanto, a cardiomiopatia hipertrófica cursa com estado nutricional adequado. A literatura não apresenta referências do uso de L-carnitina no tratamento da forma hipertrófica não associada a erro inato do metabolismo.

O presente estudo sugere que a suplementação com L-carnitina pode auxiliar na recuperação nutricional, facilitando a reversão do quadro de caquexia comum na insuficiência cardíaca. Essa suplementação deve ser iniciada precocemente, após coleta de material para o diagnóstico de erro inato do metabolismo, já que, em algumas formas de erro inato do metabolismo, a suplementação com L-carnitina não se mostra benéfica²¹. A introdução da L-carnitina no início do tratamento da cardiomiopatia dilatada no grupo pediátrico, após excluir as formas de erro inato do metabolismo nas quais a suplementação com L-carnitina não se mostra benéfica, tem o potencial de acelerar a recuperação do estado nutricional e ajudar a prevenir ou reverter a caquexia, a qual todo o paciente com insuficiência cardíaca pode desenvolver.

Referências

1. Talner NS. Heart failure. In: Moss AJ, Adams FH. Heart disease in infants, children and adolescents. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 1746-73.
2. O’Laughlin MP. Congestive heart failure in children. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46:263-73.
3. Richardson P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93:841-2.
4. Günthard J. Dilated cardiomyopathy in children and thromboembolism. *Eur J Pediatr.* 1997;156:3-6.
5. Chang YC. Left ventricular thrombi in children with dilated cardiomyopathy. *J Formos Med Assoc.* 1995;94:469-73.

6. Berger S. Sudden cardiac death in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46:221-34.
7. Matitiau A, Perez-Atayde A, Sanders SP, Sluysmans T, Parness IA, Spevak PJ, et al. Infantile dilated cardiomyopathy – relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics, and histology at the time of presentation. *Circulation.* 1994;90:1310-8.
8. Friedman RA, Moak JP, Garson A. Clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:152-6.
9. Arola A, Tuominen J, Ruuskanen O, Jokinen E. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: prognostic indicators and outcome. *Pediatrics.* 1998;101:369-76.
10. Taliércio CP, Seward JB, Driscoll DJ, Fisher LD, Gersh BJ, Tajik AJ. Idiopathic dilated cardiomyopathy in the young: clinical profile and natural history. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:1126-31.
11. Akagi T, Benson LN, Lightfoot N, Chin K, Wilson G, Freedom RM. Natural history of dilated cardiomyopathy in children. *Am Heart J.* 1991;121:1502-6.
12. Katz AM, Katz PB. Diseases of heart in works of Hippocrates. *Br Heart J.* 1962;24:257-64.
13. Azevedo VM, Albanesi Filho FM, Castier MB, Santos MA, Tura BR. O Impacto da desnutrição na cardiomiopatia dilatada idiopática na infância. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80:211-6.
14. Pierpont ME, Brenningstall GN, Stanley CA, Singh A. Familial carnitine transporter defect: a treatable cause of cardiomyopathy in children. *Am Heart J.* 2000;139:S96-106.
15. Helton E, Darragh R, Francis P, Fricker FJ, Jue K, Koch G, et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. *Pediatrics.* 2000;105:1260-70.
16. Rizos I. The role of energy metabolism defects in cardiomyopathy: from inborn errors to ischemia. *Am Heart J.* 2000;139:S120-3.
17. Pauly DF, Pepine CJ. The role of carnitine in myocardial dysfunction. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4 Suppl 4):S35-43.
18. Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4 Suppl 4):S4-12.
19. Azevedo VM, Albanesi Filho FM, Castier MB, Santos MA, Cunha MO. O impacto da L-carnitina nos parâmetros ecocardiográficos da cardiomiopatia dilatada na infância [resumo]. *Rev Socerj.* 2005;18 Suppl A:S100.
20. Lev D, Nissenkorn A, Leshinsky-Silver E, Sadeh M, Zeharia A, Garty BZ, et al. Clinical presentations of mitochondrial cardiomyopathies. *Pediatric Cardiology.* 2004;25:443-50.
21. Venditti CP, Stanley CA. Defects in metabolism of lipids. In: Behrman N. *Textbook of Pediatrics.* 17th ed. St. Louis: Elsevier; 2004. p. 433-7.

Correspondência:

Vitor Manuel Pereira Azevedo
Rua Visconde de Ouro Preto, 39/304, Botafogo,
CEP 22250-180 – Rio de Janeiro, RJ
Tel.: (21) 2552.4123
E-mail: vitoraze@ig.com.br e vitoraze8@hotmail.com