Bruno Guedes Baldi

**Avaliação de hiperinsuflação dinâmica em pacientes com
linfangioleiomiomatose através de teste de exercício
cardiopulmonar e verificação da resposta à broncodilatação**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho

Co-orientador: André Luís Pereira de Albuquerque

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Baldi, Bruno Guedes

Avaliação de hiperinsuflação dinâmica em pacientes com
linfangioleiomiomatose através de teste de exercício cardiopulmonar e verificação
da resposta à broncodilatação / Bruno Guedes Baldi. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.

Orientador: Carlos Roberto Ribeiro Carvalho.

Co-orientador: André Luís Pereira de Albuquerque.

Descritores: 1.Linfangioleiomiomatose 2.Testes de função respiratória 3.Teste
de esforço 4.Broncodilatadores

USP/FM/DBD-310/12

DEDICATÓRIA

À Cris, meu amor, suporte fundamental na minha evolução pessoal e profissional.

À minha mãe, Terezinha, fisicamente ausente, mas que continua me iluminando.

Ao meu pai, Jorge, minha grande inspiração para a Medicina.

AGRADECIMENTOS

À Cris, minha companheira para os bons e maus momentos. Sua dedicação à nossa família, sua alegria e sua doçura me fortalecem e me fazem uma pessoa melhor. Amo você.

À minha mãe, Terezinha. Você foi meu maior exemplo de amor à família e fonte de segurança constante para os filhos. A luta que você demonstrou nos momentos mais difíceis me estimula. Sinto muito sua falta.

Ao meu pai, Jorge. Suas principais qualidades, sensatez, integridade e determinação, e a busca contínua de ajuda ao próximo, sempre foram minhas grandes referências. Sem esquecer ainda do seu bom humor, que é sempre cativante.

Ao meu irmão e melhor amigo, Diogo. A força que você tem para superar as adversidades me enche de orgulho. Obrigado por nossas “discussões futebolísticas”, sempre excitantes.

À minha irmã, Vanessa. Obrigado por todo o suporte que você dá à nossa família, especialmente nos momentos mais difíceis. A generosidade e a sensibilidade que você sempre demonstra me encantam.

Aos meus sogros, Paulo e Alice, que me receberam de braços abertos em sua família e que estão sempre presentes em nossas vidas.

Ao meu orientador, Prof. Carlos Carvalho, além de um amigo, um grande exemplo de liderança e de capacidade de agregação de pessoas. Obrigado por ter me fornecido a oportunidade da realização desse sonho, pelos ensinamentos e disponibilidade constantes, e por abrir importantes portas no âmbito profissional.

Ao meu co-orientador, André Albuquerque. Seu apoio contínuo e suas ideias foram imprescindíveis para a concretização desse projeto.

A todas as pacientes que contribuíram na realização desse estudo e que tem nos ajudado constantemente na busca de um melhor entendimento da LAM.

À Suzana Pimenta, grande amiga e parceira no acompanhamento das pacientes e na realização dos estudos da LAM.

Ao Dr. Ronaldo Kairalla, que sempre me ajudou com sua experiência na prática clínica e na condução dos pacientes com doenças pulmonares intersticiais.

Aos amigos “intersticiais”, André Nathan, Alexandre Kawassaki, Carolina Freitas, Daniel Antunes, Letícia Kawano-Dourado, Mariana Sponholz e Olívia Dias, componentes de uma grande equipe que se formou nos últimos anos.

Aos companheiros de residência na Pneumologia, Alexandre Aragão, André Apanavicius, André Nathan, André Hovnanian, Bruno Dias, Daniel Mendes, Rafael Carraro e Susana Hoette, que tornaram o período da residência muito mais divertido.

À Dra. Teresa, figura ímpar por sua dedicação aos pacientes e aos residentes, é uma importante fonte para meu aprendizado contínuo na enfermaria.

Ao grupo de função pulmonar, especialmente ao André Albuquerque, Fabiane Polisel, João Marcos, Milena Suesada e Vanessa Pavezi, que foram fundamentais na execução desse trabalho.

Ao Dr. Alberto Cukier e ao Prof. Francisco Vargas por terem sempre me apoiado profissionalmente no Incor.

Ao Dr. Mário Terra e Dr. Rogério de Souza por toda a dedicação prestada à pós-graduação da Pneumologia.

Ao Marcelo Calil, um grande amigo de Juiz de Fora, que me deu abrigo em meus primeiros passos em São Paulo e que continua parceiro até hoje.

À Laryssa e ao André Felício. A amizade desenvolvida durante a residência foi fundamental para enfrentarmos a distância da família e os momentos de dificuldade no início de nossa formação médica.

Ao Dr. Bruno do Valle Pinheiro, mentor em minha iniciação científica durante a faculdade.

Aos amigos da faculdade, Pito, André, Erikinha e Silvinha, com os quais evolui junto e compartilhei momentos muito agradáveis na graduação.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas:

- Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.
- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. Introdução.....	1
1.1. Linfangioleiomiomatose.....	2
1.1.1. Considerações iniciais.....	2
1.1.2. Quadro clínico.....	2
1.1.3. Radiologia.....	3
1.1.4. Função pulmonar.....	4
1.1.5. Exercício.....	5
A) Teste de exercício cardiopulmonar.....	5
B) Teste de caminhada de seis minutos.....	6
1.1.6. Patologia.....	6
1.1.7. Diagnóstico.....	7
1.1.8. Tratamento farmacológico.....	8
A) Bloqueio hormonal.....	8
B) Inibidores de metaloproteinases.....	9
C) Inibidores de mTOR.....	9
D) Broncodilatadores.....	9
1.1.9. Evolução e prognóstico.....	9
1.2. Hiperinsuflação dinâmica.....	10
1.2.1. Conceito.....	10

1.2.2. Métodos para avaliação.....	13
1.2.3. Tratamento farmacológico.....	14
1.2.4. Tratamento não farmacológico.....	15
1.2.5. Hiperinsuflação dinâmica e linfangioleiomiomatose.....	15
2. Hipótese do estudo.....	17
3. Objetivos.....	19
3.1. Objetivos primários.....	19
3.2. Objetivos secundários.....	19
4. Metodologia.....	21
4.1. População.....	22
4.2. Delineamento do estudo.....	22
4.3. Avaliações.....	24
4.3.1. Clínica.....	24
4.3.2. Qualidade de vida relacionada à saúde.....	24
4.3.3. Espirometria.....	25
4.3.4. Volumes pulmonares estáticos.....	25
4.3.5. Capacidade de difusão do monóxido de carbono.....	26
4.3.6. Teste de caminhada de seis minutos.....	26
4.3.7. Teste de exercício cardiopulmonar.....	28
A) Teste de exercício cardiopulmonar incremental.....	28
B) Teste de exercício cardiopulmonar com carga constante.....	30
4.4. Análise estatística.....	31
5. Resultados.....	32
5.1. Casuística e características gerais.....	33
5.2. Qualidade de vida relacionada à saúde.....	35
5.3. Prova de função pulmonar.....	36
5.4. Teste de exercício cardiopulmonar incremental e avaliação de hiperinsuflação dinâmica.....	37

5.5.	Comparação entre os subgrupos de pacientes com LAM com e sem hiperinsuflação dinâmica.....	43
5.6.	Teste de caminhada de seis minutos.....	49
5.7.	Prova de função pulmonar e teste de exercício cardiopulmonar com carga constante: resposta à utilização de placebo vs. salbutamol.....	50
6.	Discussão.....	58
7.	Conclusões.....	66
8.	Referências.....	68
9.	Anexos.....	78

LISTA DE SIGLAS

AML: angiomiolipoma

ANOVA: análise de variância

ATS: *American Thoracic Society*

AUC: área sob a curva

BD: broncodilatador

BDI: *baseline dyspnea index*

CAPPesq: Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CI: capacidade inspiratória

CPT: capacidade pulmonar total

CRF: capacidade residual funcional

CVF: capacidade vital forçada

DL_{CO}: difusão do monóxido de carbono

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

ECG: eletrocardiograma

ERS: *European Respiratory Society*

ET: esclerose tuberosa

FC: frequência cardíaca

f: frequência respiratória

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina

HC-FMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HD: hiperinsuflação dinâmica

HMB-45: *human melanoma black* - 45

HP: hipertensão pulmonar

IC: intervalo de confiança

IMC: índice de massa corporal

IQ: interquartil

LAM: linfangioleiomiomatose

LAM-E: linfangioleiomiomatose esporádica

LAM-ET: linfangioleiomiomatose associada ao complexo de esclerose tuberosa

LFE: limitação ao fluxo expiratório

LIN: limite inferior da normalidade

MMP: metaloproteinase

mTOR: *mammalian target of rapamycin*

PA: pressão arterial

PFP: prova de função pulmonar

ROC: *receiver operating characteristic*

SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SF-36: *short-form health survey* – 36

SpO₂: saturação periférica de oxigênio

TC: tomografia computadorizada

TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução de tórax

TC6M: teste de caminhada de seis minutos

TECP: teste de exercício cardiopulmonar

TGV: volume de gás torácico

TIMP: inibidor de metaloproteinase

TSC: *tuberous sclerosis complex*

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEGF-D: *vascular endothelial growth factor-D*

VPFE: volume pulmonar ao final da expiração

VR: volume residual

VRE: volume de reserva expiratório

VRI: volume de reserva inspiratório

VVM: ventilação voluntária máxima

V_E : ventilação-minuto

V_T : volume corrente

$\dot{V}CO_2$: produção de gás carbônico

$\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio

$\dot{V}O_2/FC$: pulso de oxigênio

RER: quociente respiratório

%VVM: reserva ventilatória

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

kg/m²: quilo por metro quadrado

L: litros

L/min: litros por minuto

m: metros

mcg: microgramas

min: minutos

mL: mililitros

mL/bat/min: mililitros por batimento por minuto

mL/kg/min: mililitros por quilo por minuto

mL/min: mililitros por minuto

mL/min/mmHg: mililitros por minuto por milímetro de mercúrio

mm: milímetros

mmHg: milímetros de mercúrio

n: número

rpm: rotações por minuto

s: segundos

W: watts

%: porcentagem

%máx pred: porcentagem do máximo predito

%pred: porcentagem do predito

α: alfa

β: beta

vs.: versus

>: maior

<: menor

$\geq$: maior ou igual

$\leq$: menor ou igual

$\pm$: mais ou menos

Δ : variação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados clínico-demográficos das pacientes com LAM incluídas no estudo

Tabela 2: Comparação clínica e demográfica entre os grupos controle e LAM

Tabela 3: Comparação da qualidade de vida (SF-36) entre os grupos controle e LAM

Tabela 4: Comparação das variáveis da prova de função pulmonar entre os controles e as pacientes com LAM

Tabela 5: Comparação da prevalência de alterações na prova de função pulmonar entre os controles e as pacientes com LAM

Tabela 6: Comparação dos dados obtidos no pico do esforço e da avaliação de hiperinsuflação dinâmica no teste de exercício cardiopulmonar incremental em cicloergômetro entre os grupos controle e LAM

Tabela 7: Correlação entre a variação da CI (% em relação ao valor de repouso) com variáveis clínicas, da função pulmonar e do pico do teste de exercício cardiopulmonar

Tabela 8: Comparação clínica e demográfica entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD)

Tabela 9: Comparação da qualidade de vida (SF-36) entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD)

Tabela 10: Comparação das variáveis da prova de função pulmonar entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD)

Tabela 11: Comparação da prevalência de alterações na prova de função pulmonar entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD)

Tabela 12: Comparação dos dados obtidos no pico do esforço e da avaliação de hiperinsuflação dinâmica no teste de exercício cardiopulmonar incremental em cicloergômetro entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD)

Tabela 13: Comparação das variáveis obtidas do teste de caminhada de seis minutos entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD)

Tabela 14: Comparação da prova de função pulmonar após a administração de placebo ou de salbutamol inalatório nas pacientes com LAM

Tabela 15: Comparação dos dados obtidos nos testes de exercício cardiopulmonar com carga constante após a administração de placebo ou de salbutamol inalatório nas pacientes com LAM

Tabela 16: Comparação da prova de função pulmonar entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD) após a administração de placebo ou de salbutamol inalatório

Tabela 17: Comparação dos dados obtidos nos testes de exercício cardiopulmonar com carga constante entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD) após a administração de placebo ou de salbutamol inalatório

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Alterações tomográficas na LAM

Figura 2: Caracterização das células de LAM: morfologia e imunohistoquímica

Figura 3: Diferenças no comportamento do VPFE num indivíduo saudável e em paciente com DPOC durante o esforço

Figura 4: Curvas fluxo-volume de portador de DPOC sob diferentes demandas ventilatórias

Figura 5: Avaliações realizadas durante as visitas do estudo

Figura 6: Corredor de 30 metros do teste de caminhada de seis minutos

Figura 7: Manobra realizada para a obtenção da capacidade inspiratória (CI)

Figura 8: Medidas das seguintes variáveis são mostradas ao longo do tempo do TECP incremental para as pacientes com LAM em comparação aos controles: A) Carga (W); B) Reserva ventilatória (%); C) SpO₂ (%)

Figura 9: *Box plots* do escore de dispneia de Borg ao longo do tempo do TECP incremental (A) e relacionados ao V_E (B) para as pacientes com LAM em comparação aos controles

Figura 10: Correlações entre variação da CI (%) com VEF₁ (%pred), relação VR/CPT, DL_{CO} (%pred) e escore de dispneia de Borg

Figura 11: Curva ROC com os valores de VEF_1 e VEF_1/CVF com maior acurácia para prever a ocorrência de HD durante o esforço

Figura 12: Curvas fluxo-volume de pacientes com LAM com e sem desenvolvimento de HD durante o esforço

Figura 13: A) Correlação (r) entre a variação da SpO_2 durante o TECP e no TC6M; B) Correlação (r) entre o $\dot{V}O_2$ de pico atingido no TECP e a distância percorrida no TC6M

RESUMO

Baldi BG. *Avaliação de hiperinsuflação dinâmica em pacientes com linfangioleiomiomatose através de teste de exercício cardiopulmonar e verificação da resposta à broncodilatação* [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2012.

INTRODUÇÃO: Linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença rara, caracterizada pela proliferação de células musculares lisas atípicas ao redor de vias aéreas, vasos sanguíneos e linfáticos, com formação de cistos pulmonares difusos. Na prova de função pulmonar (PFP), a doença se caracteriza por padrão obstrutivo, aprisionamento aéreo e redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}), podendo haver resposta positiva ao teste de broncodilatação. No teste de exercício cardiopulmonar (TECP), a menor tolerância ao esforço é frequente e secundária a múltiplas causas, com maior destaque para a limitação ventilatória. Entretanto, nem todos os fatores potencialmente limitantes foram investigados. Os principais objetivos do estudo foram avaliar a prevalência e os preditores de hiperinsuflação dinâmica (HD) em pacientes com LAM, em comparação a mulheres saudáveis (controles), investigando-se adicionalmente a resposta ao broncodilatador. **METODOLOGIA:** Realizou-se avaliação transversal de 42 pacientes com LAM utilizando-se questionário de qualidade de vida, PFP e TECP incremental no ciclo-ergômetro, com medida seriada da capacidade inspiratória (CI) para definir HD, comparando-se aos controles. As pacientes foram ainda submetidas ao teste de caminhada de seis minutos (TC6M). A seguir, elas foram incluídas em uma avaliação randomizada, cruzada, placebo-controlada, duplo-cega (salbutamol inalatório vs. placebo). PFP e TECP com carga constante, com medida seriada da CI, foram realizadas após cada intervenção. **RESULTADOS:** Comparando-se aos controles, as pacientes com LAM apresentaram pior qualidade de vida, principalmente nos domínios físico e emocional, e padrão obstrutivo, aprisionamento aéreo e redução da DL_{CO} na PFP. As pacientes demonstraram ainda menor capacidade de exercício, associada com limitação ventilatória, dispneia mais intensa e maior dessaturação no esforço. HD ocorreu em 55% das pacientes, mesmo naquelas com alteração funcional leve, e não foi observada nos controles, correlacionando-se com obstrução ao fluxo aéreo, aprisionamento aéreo, comprometimento da DL_{CO} e dispneia. Em comparação ao subgrupo que não teve HD (subgrupo não HD), as pacientes que desenvolveram HD

(subgrupo HD) tinham maior tempo de diagnóstico, caracterizando-se por obstrução ao fluxo aéreo, aprisionamento aéreo e DL_{CO} reduzida. Apesar da capacidade de exercício semelhante, observou-se que o subgrupo HD apresentou limitação ventilatória, além de maior dessaturação e maior grau de dispneia no TECP e no TC6M. Não houve redução da HD ou aumento do tempo de exercício após utilização de salbutamol inalatório, mesmo no subgrupo HD. CONCLUSÕES: HD é frequente nas pacientes com LAM, mesmo naquelas com alteração leve na espirometria, associando-se com duração e gravidade da doença, maior grau de dispneia e menor saturação de oxigênio. Limitação ventilatória e alteração da troca gasosa são importantes fatores para interrupção do exercício em pacientes com LAM. HD também se associa com maior dessaturação e dispneia mais intensa no TC6M. Salbutamol inalatório não reduz HD ou aumenta duração do exercício no ciclo-ergômetro.

Descritores: linfangioleiomiomatose; testes de função respiratória; teste de esforço; broncodilatadores

SUMMARY

Baldi BG. *Evaluation of dynamic hyperinflation in patients with lymphangioleiomyomatosis with cardiopulmonary exercise testing and verification of the response to bronchodilator* [thesis]. Sao Paulo, University of Sao Paulo Medical School, 2012.

BACKGROUND: Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare disease that is characterized by the proliferation of atypical smooth muscle cells around the airways, blood vessels and lymphatics, with diffuse pulmonary cyst formation. An obstructive pattern, with air trapping, and a reduction in the diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide (DL_{CO}) are found in pulmonary function tests (PFTs), and there may be a positive response to the bronchodilation test. In the cardiopulmonary exercise testing (CPET), a lower exercise tolerance is frequent, secondary to multiple causes, with a greater emphasis on ventilatory limitation. However, not all potentially exercise limiting factors were evaluated. The aims of this study were to evaluate the prevalence and predictors of dynamic hyperinflation (DH) in patients with LAM in comparison with healthy women. The response to bronchodilator was also evaluated. **METHODS:** A cross-sectional study with 42 patients with LAM was conducted, with evaluation of a quality of life questionnaire, PFTs and a ramp CPET on cycle, with serial measurements of inspiratory capacity (IC) to establish DH. Data were compared with the healthy control subjects. The patients also performed the six-minute walk test (6MWT). Then, the patients were included in a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation (inhaled salbutamol vs. placebo). After each intervention, they performed PFTs and endurance CPET with serial measurements of IC. **RESULTS:** In comparison with the healthy individuals, the patients with LAM experienced an impaired quality of life, mainly in the physical and emotional domains. They also had obstructive pattern, air trapping and lower DL_{CO} in the PFTs. LAM was associated with diminished exercise performance, in association with ventilatory limitation, greater dyspnea intensity and exercise desaturation. DH occurred at a higher prevalence (55%) in patients with LAM, even in those with mild spirometric abnormalities, compared with no occurrence in the normal subjects. DH correlated with airflow obstruction, air trapping, DL_{CO} impairment and dyspnea. The patients who developed DH (DH subgroup) had a longer duration since diagnosis and were characterized by airflow obstruction, air trapping and reduced DL_{CO} , compared with

those who did not have DH (non-DH subgroup). Although there was no difference in the exercise performance, DH subgroup had ventilatory limitation, with a higher desaturation and greater dyspnea intensity in the CPET and in the 6MWT. There was no reduction of DH or increase in exercise duration after use of inhaled salbutamol, even in the DH subgroup. CONCLUSIONS: DH is frequent in patients with LAM, even in those with mild spirometric abnormalities, and it is associated with the duration since diagnosis, the severity of disease, augmented dyspnea and lower oxygen saturation. Ventilatory limitation and gas exchange impairment are important reasons for exercise cessation in patients with LAM. DH is also associated with desaturation and greater dyspnea intensity in the 6MWT. Inhaled salbutamol does not reduce DH or improve exercise duration on cycle.

Keywords: lymphangioleiomyomatosis; pulmonary function tests; exercise test; bronchodilator agents

1. INTRODUÇÃO

1.1. Linfangioleiomiomatose

1.1.1. Considerações iniciais

Linfangioleiomiomatose (LAM) é uma rara doença, que afeta principalmente mulheres em idade reprodutiva, caracterizada pela proliferação de células musculares lisas atípicas (células da LAM) ao redor de vias aéreas, vasos sanguíneos e linfáticos, podendo determinar obstrução vascular e de vias aéreas, e a formação de cistos no parênquima pulmonar ¹⁻⁴. Outros órgãos, especialmente rins e linfonodos, também podem ser acometidos pela doença, que pode ocorrer isoladamente (LAM esporádica – LAM-E) ou associada ao complexo da esclerose tuberosa (LAM-ET) ^{1, 5}. A esclerose tuberosa (ET) é uma doença neurocutânea esporádica ou de herança autossômica dominante caracterizada pela presença de hamartomas em pele, olhos, rins, coração e sistema nervoso central, além de crises convulsivas e retardo mental, associada a mutações nos genes TSC1 ou TSC2 (TSC, *tuberous sclerosis complex*). As repercussões pulmonares na LAM-E são mais expressivas ^{1, 2, 6}.

A prevalência estimada da LAM-E é de cerca de um a dois casos para um milhão de habitantes, sendo que esse valor pode estar subestimado, em função da doença ser pouco conhecida e, muitas vezes, subdiagnosticada ^{6, 7}. Nas pacientes com ET, a doença é muito mais frequente, podendo ser identificada em 15 a 34% dos casos ^{4, 8}. Não existem dados de prevalência no Brasil. Os dois primeiros relatos de LAM foram descritos em 1982 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP) ⁹.

A idade média ao diagnóstico das 84 pacientes acompanhadas no Ambulatório de Doenças Intersticiais do HC-FMUSP nos últimos 30 anos foi de 39 anos, semelhante ao encontrado por outros grupos, apesar da identificação de um número cada vez maior de mulheres diagnosticadas na pós-menopausa ⁴.

1.1.2. Quadro clínico

A doença é praticamente restrita a mulheres em idade reprodutiva, apesar de haver relatos ocasionais ou isolados em crianças e mesmo em homens ¹⁰⁻¹². Os sintomas mais frequentes evidenciados nas pacientes com LAM são dispneia

progressiva aos esforços (60 a 85% dos casos) e pneumotórax espontâneo (40 a 60% dos casos), que pode ser recorrente ^{2, 12, 13}. Pode haver quilotórax (20 a 40% dos casos), associado à obstrução dos vasos linfáticos pleurais ou do ducto torácico pelas células da LAM, e menos frequentemente quiloptise e hemoptise, que geralmente é leve, apesar de já ter sido descrito caso de hemorragia alveolar fatal secundária à infiltração da parede da artéria pulmonar por células da LAM ¹⁴⁻¹⁶. Nas 84 pacientes já acompanhadas no Ambulatório de Doenças Intersticiais do HC-FMUSP, dispneia, antecedente de pneumotórax e de quilotórax foram evidenciados em, respectivamente, 75%, 63% e 14% dos casos.

As manifestações extra-pulmonares mais frequentes envolvem a região abdominal e podem preceder o quadro pulmonar. Os angiomiolipomas (AMLs) renais são os achados mais frequentes e consistem em tumores de células da LAM, vasos sanguíneos e gordura, sendo mais prevalentes, maiores e com maior risco de sangramento na LAM-ET. Linfadenomegalias, linfangioleiomiomas, que consistem em massas secundárias à dilatação de vasos linfáticos, e ascite quilosa podem ser evidenciados ¹⁷. A ocorrência de meningiomas também é aumentada na LAM ^{1, 18}.

O exame físico é muitas vezes normal, mas pode haver sibilos, sinais de derrame pleural, pneumotórax ou ascite, ou ainda crepitações. Em casos avançados, pode haver alterações secundárias à hipertensão pulmonar (HP) e disfunção de ventrículo direito ^{1, 12}.

1.1.3. Radiologia

A radiografia de tórax pode ser normal, porém é possível a observação de lesões císticas em alguns casos. Pode haver aumento dos volumes pulmonares, opacidades reticulares, pneumotórax e derrame pleural uni ou bilateral ¹⁹.

A tomografia computadorizada de alta resolução de tórax (TCAR) é o exame mais sensível para a identificação das alterações na LAM, sendo importante tanto no diagnóstico quanto no seguimento das pacientes ¹. Os cistos, encontrados em todos os casos, são característicos da doença, apresentando distribuição difusa pelo parênquima pulmonar, sendo de paredes finas e regulares, e variando geralmente de dois a cinco mm de diâmetro (Figura 1A) ²⁰. Observa-se correlação entre o acometimento cístico na TCAR e a limitação funcional ²¹. Outras alterações que podem ser identificadas na TCAR são pneumotórax (Figura 1A), derrame pleural,

linfadenomegalias, derrame pericárdico, dilatação do ducto torácico e áreas em vidro despolido (relacionadas à hemorragia alveolar) ^{12, 16, 20, 21}.

A tomografia computadorizada (TC) de abdome deve ser solicitada de rotina, podendo se identificar AMLs renais (Figura 1B), linfadenomegalias e ascite quilosa. Muitas vezes a combinação dos cistos pulmonares com manifestações abdominais é suficiente para a confirmação diagnóstica, sem a necessidade de biópsia pulmonar ^{1, 20}.

Figura 1: Alterações tomográficas na LAM. A) TCAR de paciente com LAM: múltiplos cistos de paredes regulares e bilaterais, associados a um pequeno pneumotórax à esquerda; B) TC de abdome de paciente com LAM: angiomiolipoma renal à direita.

1.1.4. Função pulmonar

Nas fases iniciais da LAM, as pacientes podem apresentar prova de função pulmonar (PFP) normal. As alterações funcionais mais frequentemente identificadas são redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}) e padrão de obstrução ao fluxo aéreo (diferentemente do observado na maioria das doenças pulmonares intersticiais), secundário à compressão das vias aéreas pela proliferação das células da LAM e por perda do recolhimento elástico ^{4, 6, 19}. A capacidade pulmonar total (CPT) está normal ou aumentada, geralmente com elevação do volume residual (VR) e da relação VR/CPT, caracterizando aprisionamento aéreo. Distúrbio restritivo pode ser identificado, geralmente em associação com quilotórax ou pneumotórax. Pode haver hipoxemia ^{5, 6}.

O declínio funcional é variável ao longo do tempo, sendo o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a DL_{CO} os principais marcadores funcionais de

progressão da doença, devendo ser solicitados periodicamente (preferencialmente a cada três a seis meses) ^{1, 22, 23}.

Pode haver resposta positiva ao teste de broncodilatação (elevação do VEF₁ e/ou da capacidade vital forçada, CVF, de pelo menos 12% do basal e pelo menos 200 mL no valor absoluto), cuja prevalência variou de 6 a 30% nos diferentes estudos ^{4, 5, 24-26}. Avaliações prévias demonstraram que a resposta positiva ao broncodilatador (BD) se associou a um predomínio de padrão sólido (nódulos com células de LAM) ao redor de vias aéreas na histologia pulmonar, sugerindo um possível relaxamento das células da LAM pelos agonistas β 2 adrenérgicos no aumento do fluxo expiratório. Observou-se ainda que os indivíduos com resposta positiva ao BD apresentavam um declínio funcional mais acentuado (queda de VEF₁ e de DL_{CO}) ^{25, 26}.

1.1.5. Exercício

A) Teste de exercício cardiopulmonar

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) pode trazer informações adicionais à avaliação em repouso na LAM, uma vez que a intolerância ao esforço é uma queixa frequente. Mesmo pacientes com PFP normal podem apresentar dispneia, hipoxemia e menor tolerância ao esforço ^{1, 27-29}. O TECP pode não apenas confirmar e mensurar a limitação ao esforço, mas possibilita também a identificação dos múltiplos fatores que podem contribuir para uma menor tolerância durante o exercício. Poucos estudos avaliaram o comportamento de pacientes com LAM durante o esforço, demonstrando uma alta prevalência de redução da carga máxima e do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) máximo atingido no TECP (podendo chegar a 75% de acordo com o estudo em questão) ²⁷⁻²⁹.

No estudo de Crausman e colaboradores, identificou-se associação entre parâmetros de função pulmonar (VEF₁ e VEF₁/CVF) e de capacidade de exercício (carga e $\dot{V}O_2$ máximos) ²⁷. Taveira-DaSilva e colaboradores demonstraram que o $\dot{V}O_2$ máximo apresentou correlação com a limitação funcional (VEF₁ e DL_{CO}) e com a extensão das alterações tomográficas e histológicas, podendo ser considerado um marcador com implicações prognósticas na LAM ^{28, 30}.

Múltiplos mecanismos isolados ou associados foram identificados como determinantes de menor tolerância ao esforço nas pacientes com LAM, incluindo

anormalidades de troca gasosa, fadiga muscular, HP e principalmente limitação ventilatória, associada à obstrução ao fluxo aéreo. Dispneia foi o principal sintoma que determinou o término do exercício nesses estudos ²⁷⁻²⁹. HP está relacionada à obstrução vascular pela proliferação muscular e à hipoxemia, podendo ocorrer em repouso ou durante o esforço, mesmo em pacientes com doença leve ²⁹. Entretanto, nem todos os possíveis processos fisiopatológicos determinantes de menor capacidade de esforço, como a ocorrência de hiperinsuflação dinâmica (HD), foram investigados na LAM e nenhum dos estudos prévios comparou o comportamento durante o esforço das pacientes com LAM com indivíduos saudáveis ²⁷⁻²⁹.

B) Teste de caminhada de seis minutos

O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) é um bom instrumento e de baixo custo e complexidade para avaliação do desempenho submáximo, refletindo as atividades diárias dos pacientes. Entretanto, sua utilização ainda foi pouco explorada na avaliação das portadoras de LAM. Medeiros Jr e colaboradores demonstraram que dessaturação e menor distância caminhada em relação aos valores previstos foram eventos frequentes em um grupo brasileiro de pacientes com LAM ³¹.

1.1.6. Patologia

Do ponto de vista histopatológico (Figura 2), a doença é caracterizada pela proliferação de células musculares lisas imaturas (células da LAM), que se organizam em nódulos, associada a múltiplos cistos de distribuição difusa, com graus variáveis de extensão. Existem dois tipos principais de células da LAM: as epitelióides, que são mais periféricas e com positividade na imunohistoquímica para o anticorpo monoclonal HMB-45 (*human melanoma black* - 45, marcador que reage com glicoproteínas presentes em pré-melanócitos, sendo exclusivo da doença), e as fusiformes, que são mais centrais, com maior capacidade proliferativa e maior positividade para metaloproteinases (MMPs). Podem ser identificados macrófagos alveolares com hemossiderina ^{20, 32}. A proliferação celular ocorre em torno das estruturas bronquiolares, promovendo aprisionamento aéreo, que, associado à destruição da matriz de sustentação alveolar (por aumento da expressão de MMPs e redução dos seus inibidores – TIMPs) e consequente perda da retração elástica, são os fatores determinantes da obstrução ao fluxo aéreo. As vênulas e as estruturas linfáticas

podem estar envolvidas, com possibilidade da ocorrência de bloqueio do fluxo venoso e linfático³²⁻³⁴.

Na avaliação imunohistoquímica, além do HMB-45, as células da LAM apresentam positividade para o antígeno α -actina e expressam ainda receptores de estrogênio e progesterona^{20, 32, 35}.

Figura 2: Caracterização das células da LAM: morfologia e imunohistoquímica:

Aglomerado de células da LAM, organizadas em nódulos, localizado na parede de um cisto pulmonar. A seta rosa evidencia as células epitelióides e a seta amarela mostra as células fusiformes, responsáveis pela produção das MMPs.

HMB-45: marcador que reage com glicoproteínas em pré-melanócitos; MMPs: metaloproteinases.

Imagens gentilmente cedidas pelo Departamento de Patologia do HC-FMUSP

1.1.7. Diagnóstico

A suspeita de LAM deve ser feita quando se encontram mulheres em idade reprodutiva com dispneia progressiva aos esforços e/ou pneumotórax, que pode ser recorrente.

O diagnóstico definitivo de LAM pode ser confirmado pela presença dos cistos característicos na TCAR associados à identificação de qualquer um dos seguintes achados: AML renal, quilotórax ou ascite quilosa, linfangioleiomioma, envolvimento ganglionar por LAM e/ou diagnóstico de ET^{1, 36}. Recentemente foi demonstrado que a

elevação da dosagem sérica de VEGF-D (*vascular endothelial growth factor-D*), apesar de não amplamente disponível, associada à TCAR típica também é suficiente para se estabelecer o diagnóstico^{36, 37}.

Na presença dos cistos, porém sem outros achados associados, a realização de biópsia pulmonar preferencialmente cirúrgica ou eventualmente ganglionar é necessária. O diagnóstico se confirma pela presença dos achados patológicos típicos e, se ainda houver dúvida, realiza-se avaliação imunohistoquímica com pesquisa de α -actina e HMB-45^{1, 36}.

1.1.8. Tratamento farmacológico

Em função da raridade da LAM, poucos ensaios clínicos terapêuticos foram realizados até o momento^{1, 36}. Devido ao gatilho hormonal associado à doença, justificado pelo predomínio em mulheres em idade reprodutiva, pela piora funcional associada à gestação ou uso de estrogênios, além da presença de receptores de estrogênio e progesterona nas células da LAM, a maioria dos estudos avaliou as repercussões da terapia anti-estrogênica, porém com resultados controversos e baseados em análises retrospectivas ou em séries de casos^{22, 35, 38-40}. Perspectivas favoráveis de tratamento incluem os inibidores de MMPs, como a doxíciclina, e os inibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), como o sirolimo.

A) Bloqueio hormonal

Diversas opções foram testadas para se avaliar o bloqueio hormonal sobre a evolução das pacientes com LAM, como ooforectomia, utilização de progesterona, análogos de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e antagonistas de receptores de estrogênio (tamoxifeno e raloxifeno)^{22, 23, 38-40}. Entretanto, nenhum dos estudos foi placebo-controlado e os resultados são controversos. A ooforectomia e a utilização de antagonistas de receptores de estrogênio não são mais recomendadas¹.

A progesterona tem sido usada há vários anos e alguns estudos demonstraram efeitos favoráveis, enquanto em outros não houve reversão do declínio funcional^{22, 23, 38}. As séries com diferentes análogos de GnRH também tiveram resultados controversos^{39, 40}. A utilização de progesterona ou de análogos de GnRH pode ser

considerada nos casos graves ou rapidamente progressivos, com reavaliação após seis a 12 meses de uso ^{1, 36}.

B) Inibidores de metaloproteinasas

Nas pacientes com LAM, evidencia-se desbalanço entre MMPs e TIMPs no tecido pulmonar e também nos níveis séricos, observando-se maior atividade de MMPs e menor ação de TIMPs ^{34, 41}. Nesse contexto, a utilização de doxiciclina, um inibidor de MMPs, tem a perspectiva de se tornar uma terapêutica eficaz para a doença, já tendo sido demonstrada inclusive sua capacidade de reduzir os níveis séricos e urinários de MMPs em uma coorte de pacientes com LAM ^{41, 42}.

C) Inibidores de mTOR

Medicamentos que atuam na inibição da mTOR determinam inibição da proliferação das células da LAM. Um estudo não randomizado demonstrou que o sirolimo, um inibidor da mTOR, promoveu redução do volume de AMLs renais após 12 meses de tratamento, observando-se secundariamente melhora da função pulmonar em um subgrupo de pacientes ⁴³. Em outro estudo recente com sirolimo, randomizado e placebo-controlado, observou-se elevação significativa de VEF₁ e CVF ao final de 12 meses no grupo que utilizou a droga, em comparação ao grupo placebo ⁴⁴.

D) Broncodilatadores

A resposta positiva ao teste de broncodilatação está presente em até 30% das pacientes com LAM ^{4, 5, 24-26, 45}. Nesse contexto, a utilização de BDs inalatórios tem sido considerada nesse subgrupo de pacientes com resposta positiva ^{1, 26}. Entretanto, nenhum estudo até o momento avaliou a resposta aos BDs na LAM em relação à melhora da dispneia e aumento da tolerância ao esforço. Estudos realizados em portadores de DPOC demonstraram que a melhora do VEF₁ após BD não se correlacionou com repercussões favoráveis durante o esforço, o que também é plausível de ocorrer na LAM ⁴⁶⁻⁴⁸.

1.1.9. Evolução e prognóstico

As pacientes com LAM apresentam evolução clínica variável, de modo que algumas têm progressão lenta ao longo de vários anos, enquanto outras têm indicação de transplante pulmonar ou evoluem para óbito poucos anos após o diagnóstico^{12, 36}. A mortalidade em 10 anos, a partir do início dos sintomas, varia em média de 10 a 20%^{7, 49}.

Diversos fatores estão associados à pior evolução da doença. Reduções anuais de 5 a 10% do predito de VEF₁ e DL_{CO} indicam doença rapidamente progressiva. A LAM-ET tem melhor prognóstico do ponto de vista pulmonar quando comparada à LAM-E. Outros fatores com implicações prognósticas são o $\dot{V}O_2$ máximo no TECP e a extensão das alterações histológicas e tomográficas^{1, 3, 30}

1.2. Hiperinsuflação dinâmica

1.2.1. Conceito

A HD se caracteriza por aprisionamento aéreo progressivo, refletido pela elevação progressiva do volume pulmonar ao final da expiração (VPFE - equivalente à capacidade residual funcional, CRF, dinâmica) com consequente redução da capacidade inspiratória (CI), considerando-se que a CPT não varia ou tem pequena variação não significativa durante o exercício (Figura 3)⁵⁰⁻⁵³. A HD ocorre em indivíduos com condições que determinam limitação ao fluxo expiratório (LFE), como portadores de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), em situações onde há aumento da demanda ventilatória e consequentemente redução do tempo expiratório, como acontece durante exercícios, ansiedade, hiperventilação voluntária e hipoxemia transitória⁵⁴⁻⁵⁸. A LFE é resultado do aumento da resistência das vias aéreas e/ou redução da retração elástica pulmonar⁵⁹.

Figura 3: Diferenças no comportamento do VPFE num indivíduo saudável e em paciente com DPOC durante o esforço. No primeiro caso, o VPFE pode até diminuir no exercício, enquanto na DPOC o aumento da ventilação com a limitação ao fluxo expiratório determina aprisionamento aéreo dinâmico, refletido pelo aumento do VPFE e queda da CI. VPFE: volume pulmonar ao final da expiração; CI: capacidade inspiratória; CPT: capacidade pulmonar total; V_T : volume corrente; V_E : volume minuto (Modificado de: O'Donnell DE. *Am J Respir Crit Care Med* 2001) ⁵³.

Quando os indivíduos com LFE estão em menor demanda ventilatória (repouso e esforços leves a moderados), a HD, representada pelo deslocamento da CRF (VPFE) em direção à CPT, permite um aumento de fluxo expiratório e do volume corrente (V_T). Nessa situação, ocorre aumento do V_T mesmo sem amplas variações da pressão pleural (porção linear da curva pressão-volume - Figura 4A). Entretanto, quando a demanda ventilatória aumenta (esforços moderados a intensos), mesmo que ocorra maior variação da pressão pleural, a elevação adicional do V_T fica limitada, pois os volumes pulmonares operantes ficam progressivamente mais próximos da CPT, numa região superior da curva pressão-volume, onde a complacência do sistema respiratório é menor, o que determina aumento do trabalho ventilatório (Figura 4B) ^{54, 59, 60}. O volume de reserva inspiratório (VRI) também diminui, demonstrando-se em DPOC que, quando se aproxima de 500 mL (VRI crítico), a dispneia aumenta consideravelmente, sendo referida como dificuldade inspiratória ^{54, 56, 58, 59}. O aumento da ventilação-minuto (V_E) passa a ser determinado por elevação da frequência respiratória (f), o que agrava ainda mais a situação em função da redução do tempo expiratório, com menor tempo disponível para eliminação do volume de ar previamente

inalado, ocasionando aprisionamento de ar progressivo no exercício (HD), entrando em um ciclo vicioso ⁵³⁻⁵⁵.

Figura 4: Curvas fluxo-volume de portador de DPOC sob diferentes demandas ventilatórias. A) Limitação ao fluxo expiratório (área em vermelho), sob baixa demanda ventilatória ao esforço, com o paciente permanecendo na porção linear da curva pressão-volume. B) No mesmo paciente, sob maior demanda ventilatória, evidencia-se deslocamento da CRF em direção à CPT – hiperinsuflação dinâmica. Mesmo gerando maior gradiente de pressão, o aumento do volume corrente (ΔV) fica limitado ⁶⁰.

CRF: capacidade residual funcional; CPT: capacidade pulmonar total

Nessa circunstância, em função do encurtamento de suas fibras, ocorre aumento da sobrecarga elástica sobre a musculatura inspiratória, com redução de sua capacidade de gerar força, determinando aumento do trabalho respiratório, do $\dot{V}O_2$ e do risco de fadiga muscular, além de efeitos hemodinâmicos adversos ^{53, 54, 58, 61}. A dispneia nessa situação ocorre por dissociação neuromecânica, ou seja, o *drive* respiratório está aumentado, mas a musculatura inspiratória apresenta redução na sua capacidade de produzir ventilação efetiva ^{53, 58}.

Nos indivíduos saudáveis, sem LFE, o aumento do V_E durante o exercício ocorre por elevação do V_T e apenas em valores mais intensos de esforço há aumento da f . O VPFE diminui ou não se altera, em função do recrutamento da musculatura expiratória, e a CI aumenta ou permanece constante (Figura 3) ^{50, 53, 61, 62}.

Os estudos que avaliaram HD foram realizados principalmente em portadores de DPOC, demonstrando-se que a redução progressiva da CI durante TECP máximo ou com carga constante, na esteira ou no ciclo-ergômetro, ou por medidas realizadas antes e após TC6M, apresentou boa correlação com o grau de dispneia e com menor tolerância ao esforço ⁶¹⁻⁶⁴. Vários autores já evidenciaram que o VEF_1 não é um bom preditor de dispneia, já tendo sido demonstrado inclusive que a melhora da dispneia e da tolerância ao exercício após uso de BDs e cirurgia redutora de volume pulmonar, em portadores de DPOC, está muito mais relacionada à elevação da CI que à variação do VEF_1 , refletindo melhora da hiperinsuflação pulmonar ^{54, 62-66}. Para reforçar esse conceito da limitação da avaliação do VEF_1 , muitos pacientes com obstrução grave à espirometria são pouco sintomáticos e mesmo indivíduos com DPOC leve podem apresentar HD ^{53, 55, 59, 61}.

Pacientes asmáticos, mesmo os que apresentam espirometria normal, quadro clínico estável e sem asma induzida por exercício, podem apresentar LFE e HD durante esforço, justificando a presença de dispneia e de menor capacidade para realização de exercícios ⁵⁷.

Apesar de sua importância, a HD no esforço não ocorre em todos os pacientes com distúrbios respiratórios obstrutivos e a menor tolerância a exercício pode ser secundária a fatores cardiovasculares e musculares ^{54, 58}.

1.2.2. Métodos para avaliação

Várias técnicas podem ser empregadas para a avaliação da ocorrência de HD. A opção mais utilizada consiste na medida seriada da CI durante manobras que promovam hiperventilação, como o TECP incremental ou com carga constante no ciclo-ergômetro ou na esteira, o TC6M e a elevação da f sincronizada com metrônomo, apresentando boa reprodutibilidade ^{53, 62-64, 66-71}. A CI é quantificada após a realização de uma manobra inspiratória máxima até a CPT, sendo solicitada periodicamente pelo examinador. Nesse modelo, assumindo que a CPT seja constante ou se altere discretamente ao longo das manobras, a HD pode ser identificada e graduada pela

redução da CI associada à elevação do VPFE (uma vez que a CPT é a soma da CI e do VPFE) ^{50, 52, 61}.

Outra técnica utilizada para avaliação da HD é a aplicação de pressão expiratória negativa nas vias aéreas. A aplicação dessa pressão em indivíduos com LFE, diferentemente do que acontece em indivíduos normais, pode não determinar elevação do fluxo em parte ou durante toda a expiração ^{57, 72}. A pletismografia optoeletrônica vem sendo utilizada recentemente para avaliação da LFE, tem maior custo e avalia, através de medida não invasiva tridimensional, a variação dos volumes dos compartimentos ventilatórios (torácico e abdominal) no esforço ou após broncodilatação ^{50, 51, 73}. A técnica de oscilação forçada é outro método não invasivo capaz de avaliar a LFE, sendo realizada durante respiração espontânea. Nesse modelo, um gerador sonoro externo produz ondas de pressão e fluxo, que se superpõem às ondas de pressão e fluxo da respiração espontânea, analisando, a seguir, a resposta pressórica resultante. Transdutores para medida de pressão e fluxo ao nível da boca são conectados a um pneumotacógrafo e registram os respectivos sinais de pressão e fluxo total (compostos de uma parte relativa à respiração espontânea e outra relativa ao sinal superposto). Isso permite, em última análise, a medida da resistência total das vias aéreas e da reactância (que reflete propriedades inertes e elásticas das vias aéreas) ⁷⁴.

1.2.3. Tratamento farmacológico

Diversas intervenções terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas foram aplicadas para reduzir a HD, atuando na diminuição da resistência ao fluxo aéreo e/ou no aumento do tempo expiratório. A redução da HD pode resultar na melhora da dispneia e no aumento da tolerância ao esforço. Protocolos de exercício em carga constante e em ciclo-ergômetro, geralmente utilizando-se uma fração da carga máxima obtida em um TECP incremental, tem se mostrado o método com maior sensibilidade para avaliação da resposta sobre a HD das diversas intervenções, em comparação ao teste máximo incremental e ao TC6M ^{70, 75}.

Os BDs inalatórios são as opções medicamentosas mais utilizadas para redução da HD. Diversos estudos realizados principalmente em pacientes com DPOC demonstraram que os BDs, agonistas β_2 adrenérgicos ou anticolinérgicos, de curta ou de longa duração, promovem diminuição da resistência ao fluxo expiratório, por

relaxamento da musculatura das vias aéreas, correlacionando-se muitas vezes com melhora da dispneia e aumento do tempo de exercício^{64, 66, 75-78}. Demonstrou-se inclusive que a combinação de BDs de classes diferentes pode ser melhor para o desempenho no exercício que a utilização isolada das medicações⁷⁹. Esses efeitos favoráveis durante o esforço foram demonstrados mesmo em pacientes com doença leve⁸⁰.

1.2.4. Tratamento não farmacológico

As principais intervenções não farmacológicas que determinaram melhora da HD, com potencial de redução da dispneia e aumento do tempo de exercício foram a utilização de concentrações aumentadas de oxigênio, a inalação da mistura do gás hélio com oxigênio e a reabilitação cardiopulmonar. Outras medidas que podem atuar na redução da HD são a cirurgia redutora de volume pulmonar e a utilização de ventilação com pressão positiva^{59, 81}.

A administração de oxigênio suplementar promove redução da resposta ventilatória durante o esforço ao suprimir a resposta dos quimiorreceptores carotídeos à variação de oxigenação. A inibição desses receptores determina diminuição da f , com aumento do tempo expiratório, reduzindo a HD. Estudo de Somfay e colaboradores demonstrou que esse efeito é dose dependente, porém atingindo pico de ação quando se utiliza fração inspiratória de oxigênio de 60%⁸².

O uso de 79% de gás hélio com 21% de oxigênio (mistura com baixa densidade) diminui o trabalho resistivo, o que reduz a resistência ao fluxo expiratório e consequentemente a HD, determinando maior tolerância ao exercício⁸³. A reabilitação cardiopulmonar promove modificações favoráveis do ponto de vista cardiovascular, respiratório e periférico, além dos benefícios psicossociais e comportamentais. No metabolismo muscular, a reabilitação reduz a produção local de lactato e a fadiga muscular para a mesma carga de exercício, o que determina menor resposta ventilatória. O menor V_E de pico atingido promove aumento do tempo expiratório, com redução da HD, determinando melhora da dispneia e maior tempo de exercício⁸⁴.

1.2.5. Hiperinsuflação dinâmica e linfangioleiomiomatose

Poucos estudos investigaram os mecanismos determinantes de dispneia e de limitação ao esforço na LAM, sendo que nenhum deles avaliou o desenvolvimento de HD ²⁷⁻²⁹. Semelhante à DPOC, onde também são encontrados padrão obstrutivo e aprisionamento aéreo no repouso, e HD no esforço, é plausível considerar que HD também possa ocorrer durante exercício máximo incremental na LAM ^{53, 59, 61, 63}.

Em função dos mecanismos determinantes de menor tolerância ao esforço não estarem completamente compreendidos na LAM, torna-se importante não apenas avaliar o desenvolvimento de HD durante o exercício nos portadores dessa doença, como também estabelecer uma comparação do desempenho e de fatores de limitação ao esforço com indivíduos normais. Adicionalmente, é importante investigar se a ocorrência de HD poderia ser amenizada com a utilização de BD inalatório. A avaliação desses questionamentos, que ainda não havia sido realizada, foi contemplada no presente estudo.

2. HIPÓTESE DO ESTUDO

A hipótese do estudo foi a de que portadores de LAM apresentam HD durante o esforço, secundária à presença de LFE, em função da obstrução das vias aéreas provocada principalmente pela proliferação das células musculares lisas atípicas (células da LAM) e pela redução da retração elástica pulmonar por destruição da matriz de sustentação alveolar secundária ao desbalanço de MMPs e TIMPs. Esse pode ser um dos mecanismos associados à ocorrência de dispneia e de redução na tolerância ao esforço nesses indivíduos, inclusive nos que apresentam VEF₁ e DL_{CO} normais. Adicionalmente, a utilização de BD inalatório (salbutamol, por exemplo) poderia determinar melhora da HD, com redução da dispneia e maior tolerância ao esforço.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos primários

- Avaliação da presença e prevalência de HD durante TECP máximo incremental em pacientes com LAM, em comparação a mulheres não tabagistas, saudáveis e pareadas para idade (controles).

3.2. Objetivos secundários

- Verificação do poder discriminatório de variáveis clínicas, funcionais e do TECP em prever a ocorrência de HD.

- Avaliação das repercussões da ocorrência de HD ao longo do TECP em pacientes com LAM, em comparação aos controles.

- Avaliação do grau de dispneia basal, da qualidade de vida e da prevalência da realização de atividade física regular em pacientes com LAM, em comparação aos controles.

- Avaliação do desempenho no TC6M em pacientes com LAM, estabelecendo-se correlação com o TECP incremental.

- Avaliação da melhora da HD, da dispneia e da tolerância ao esforço após a administração de salbutamol (dose de 400 mcg por via inalatória) durante testes submáximos com carga constante, em pacientes com LAM.

4. METODOLOGIA

4.1. População

Todas as pacientes com diagnóstico de LAM acompanhadas no Ambulatório de Doenças Intersticiais da Divisão de Pneumologia do HC-FMUSP, no período de junho de 2009 a fevereiro de 2011, foram convidadas a participar do estudo. Dez mulheres saudáveis, não tabagistas e pareadas para idade e índice de massa corporal, IMC, denominadas de controles, foram avaliadas para comparação com as pacientes.

O projeto foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (número do protocolo: 350/09). O estudo também foi inscrito no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – REBEC (identificador primário: RBR-49sk2j). As pacientes e os controles foram previamente informados sobre os objetivos do estudo e os procedimentos a serem aplicados, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1) e, a seguir, foram incluídos no estudo.

Os seguintes critérios de inclusão foram estabelecidos: 1) diagnóstico clínico-radiológico e/ou histológico de LAM; 2) estabilidade clínica (ausência de exacerbações ou hospitalizações relacionadas à doença de base, inclusive pneumotórax e quilotórax) nas últimas seis semanas.

Os critérios de exclusão consistiram em: 1) pacientes submetidas à transplante pulmonar; 2) utilização de suplementação de oxigênio; 3) desordens músculo-esqueléticas que inviabilizassem a realização de exercício; 4) cardiopatia grave (classe funcional IV) e/ou descompensada; 5) qualquer outra situação que limitasse a realização de esforço.

4.2. Delineamento do estudo

O estudo foi caracterizado por duas partes: uma avaliação transversal e a outra se constituiu num protocolo randomizado, duplo cego, cruzado e placebo-controlado. Para cada paciente, foram realizadas quatro visitas em quatro dias consecutivos, com intervalo mínimo de 24 horas entre as avaliações (Figura 5). Nenhuma das pacientes utilizou BD inalatório de curta ou de longa duração nos quatro dias do estudo. Na visita inicial, as pacientes foram submetidas à avaliação clínica, responderam ao questionário de qualidade de vida relacionado à saúde e realizaram o TECP máximo

incremental em ciclo-ergômetro, com investigação da presença de HD durante o esforço.

Na visita 2, após a realização de uma espirometria forçada e lenta inicial (basal), as pacientes foram randomizadas por um indivíduo não participante do estudo para a administração por via inalatória (*spray*) de placebo ou de salbutamol (na dose de 400 mcg) – avaliação randomizada, duplo-cega, cruzada e placebo-controlada. Vinte minutos após a administração do primeiro agente inalatório (placebo ou salbutamol) foi realizada espirometria forçada e lenta, e medida dos volumes pulmonares estáticos por pletismografia de corpo inteiro, além de medida da DL_{CO} . Imediatamente após a avaliação da função pulmonar completa, as pacientes realizaram TECP submáximo com carga constante em ciclo-ergômetro, com avaliação da ocorrência de HD durante o teste.

Na visita 3, após nova espirometria basal, as pacientes que receberam inicialmente placebo utilizaram salbutamol e as que receberam inicialmente salbutamol utilizaram placebo. Vinte minutos após a administração do segundo agente inalatório (salbutamol ou placebo), foi realizada espirometria forçada e lenta, e medida dos volumes pulmonares estáticos por pletismografia de corpo inteiro. Imediatamente a seguir, as pacientes realizaram outro TECP submáximo com carga constante em ciclo-ergômetro, com avaliação do desenvolvimento de HD durante o teste.

Na visita 4, as pacientes foram submetidas ao TC6M.

Figura 5: Avaliações realizadas durante as visitas do estudo.

TECP: teste de exercício cardiorrespiratório; TC6M: teste de caminhada de seis minutos.

Os controles foram submetidos a apenas uma visita, quando foi realizada avaliação clínica e do questionário de qualidade de vida relacionado à saúde, espirometria, medida dos volumes pulmonares estáticos e da DL_{CO} , e TECP máximo

incremental em ciclo-ergômetro, com avaliação da ocorrência de HD durante o esforço.

4.3. Avaliações

4.3.1. Clínica

Os principais parâmetros clínicos avaliados estão descritos a seguir:

- Dados demográficos e antropométricos, incluindo idade, peso, altura e IMC;
- Tempo de início dos sintomas até inclusão no estudo e tempo do diagnóstico até a inclusão no estudo;
- Prevalência de ET e de AML renal, e de antecedente de pneumotórax e de quilotórax;
- Tabagismo atual ou pregresso;
- Avaliação do grau de dispneia basal, classificando-se pelo BDI – *baseline dyspnea index* – modificado, com pontuação variando de zero (limitação máxima) a 12 (ausência de limitação) ^{85, 86}.
- Avaliação de realização de atividade física regular (exercícios aeróbicos) – caracterizada por desempenho de atividade de moderada intensidade (como caminhada) por pelo menos 30 minutos em pelo menos cinco dias da semana ou atividade vigorosa (como corrida) por pelo menos 20 minutos em pelo menos três dias da semana ⁸⁷.

4.3.2. Qualidade de vida relacionada à saúde

Para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde, utilizou-se o questionário genérico SF-36 (*Short-Form Health Survey* - 36), validado para a população brasileira (Anexo 2) ⁸⁸⁻⁹⁰.

O SF-36 é um questionário de fácil administração e compreensão, auto-aplicável e composto por 36 itens, que se apresenta em dois domínios maiores (saúde física e saúde mental), subdivididos em oito domínios menores, que estão descritos a seguir.

Para cada domínio menor é estabelecido um escore final de zero a 100, de modo que quanto menor a pontuação, maior a limitação no domínio em questão.

Domínios menores:

1. Capacidade física
2. Limitação por problemas físicos
3. Limitação por problemas emocionais
4. Bem estar emocional
5. Vitalidade
6. Desempenho social
7. Dor
8. Saúde geral

4.3.3. Espirometria

A espirometria foi realizada no Laboratório de Função Pulmonar do Instituto do Coração do HC-FMUSP (assim como a medida dos volumes pulmonares estáticos e da DL_{CO}), sendo as manobras realizadas no aparelho *Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph* - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems (Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA). Foram obtidas pelo menos três manobras expiratórias forçadas, aceitáveis e reprodutíveis, de acordo com os critérios sugeridos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) ⁹¹.

As seguintes variáveis foram obtidas, em valores absolutos e relativos: CVF, VEF_1 , relação VEF_1/CVF , CI e ventilação voluntária máxima (VVM). Os valores de referência utilizados foram os estabelecidos e validados para a população brasileira ^{92, 93}.

A presença de resposta positiva ao broncodilatador foi considerada quando houvesse aumento de pelo menos 12% em relação ao valor basal e de no mínimo 200 mL (no valor absoluto) no VEF_1 e/ou na CVF ⁴⁵.

4.3.4. Volumes pulmonares estáticos

A pletismografia de corpo inteiro foi realizada no aparelho *Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph* - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems (Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA), de acordo com as recomendações estabelecidas pela SBPT⁹¹. Os seguintes parâmetros foram obtidos em valores absolutos e relativos: volume de gás torácico (TGV), medida aproximada da CRF, VR, CPT e relação VR/CPT. Os valores de referência utilizados foram aqueles estabelecidos para a população brasileira por Neder e colaboradores⁹⁴.

Aprisionamento aéreo foi caracterizado pela presença de VR acima de 140% do previsto e da relação VR/CPT acima de 0,45, enquanto a ocorrência de hiperinsuflação pulmonar foi determinada pela identificação de CPT acima de 120% do previsto⁹¹.

4.3.5. Capacidade de difusão do monóxido de carbono

A medida da DL_{CO} foi obtida pela manobra de respiração única no aparelho *Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph* - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems (Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA), em valor absoluto e relativo, de acordo com as recomendações estabelecidas pela SBPT⁹¹. Os valores de referência utilizados foram os recomendados por Neder e colaboradores para a população brasileira⁹⁵.

4.3.6. Teste de caminhada de seis minutos

O TC6M foi realizado por médico treinado, utilizando-se um corredor plano de 30 m de comprimento, com marcações a cada 3 m (Figura 6), de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS)⁹⁶. As pacientes foram orientadas a caminhar da maneira mais rápida que pudessem por seis minutos, podendo realizar paradas temporárias ou reduzir a velocidade caso tivessem algum desconforto.

Figura 6: Corredor de 30 m do teste de caminhada de seis minutos, com pinos de sinalização nas extremidades e marcação a cada 3 m.

A distância percorrida foi registrada em m e também expressa em % do valor predito para a população brasileira ⁹⁷. A escala de Borg modificada para avaliação de dispneia e fadiga de membros inferiores foi aplicada antes e ao final do teste (Quadro 1) ⁹⁸. A frequência cardíaca (FC) e a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) foram registradas ao repouso, a cada minuto e ao final do teste, utilizando-se o oxímetro de pulso NONIN-Onyx (*model 9500* – Nonin Medical, INC., Plymouth, MN, USA).

Quadro 1: Escala de Borg modificada

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

4.3.7. Teste de exercício cardiopulmonar

A) Teste de exercício cardiopulmonar incremental

Realizou-se o TECP máximo incremental, do tipo rampa (incrementos lineares contínuos), em ciclo-ergômetro (modelo Lode Corival – Lode B.V. *Medical Technology*, Groningen, The Netherlands), mantendo-se frequência de 50 a 60 rpm, até o limite de tolerância ou até o surgimento das seguintes manifestações: desenvolvimento de hipertensão arterial (pressão arterial, PA, sistólica acima de 220 mmHg e/ou PA diastólica acima de 120 mmHg), queda de 10 mmHg da PA sistólica, arritmia cardíaca previamente inexistente, alterações isquêmicas cardíacas agudas, tontura, síncope ou confusão mental, dor precordial, queda da SpO₂ abaixo de 80%, ou incapacidade de manter a rotação do pedal acima de 50 rpm. A taxa de incremento a cada minuto foi selecionada de acordo com a avaliação clínica, com a atividade física regular realizada e com o grau de limitação ao fluxo aéreo dos indivíduos, variando de 10 a 20 W/minuto, com o objetivo de se atingir uma duração do teste de oito a 12 minutos. Antes do início do esforço, os participantes permaneceram por dois minutos sem pedalar (fase de repouso). Antes do início do protocolo incremental, os indivíduos movimentavam por dois minutos em roda-livre (sem carga) e, após o teste, eles foram mantidos em observação por três minutos (fase de recuperação). Os participantes eram estimulados a alcançar a máxima tolerância e orientados a interromper o teste na presença dos sintomas descritos acima.

O sistema utilizado foi o Cardio₂ (CPX *MedGraphics Corporation* – MGC – St Paul, MN, USA, 2005), que é composto por um módulo analisador de gases (*Module GAS CE*) acoplado a um módulo de fluxo (*Flow Module CE*), e por um microcomputador, que capta os sinais provenientes do ciclo-ergômetro. A calibração do módulo de análise de gases foi realizada antes de cada teste. Acoplado ao sistema, havia um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações (*Cardio Perfect PC-Based 12 Lead ECG, Welch Allyn, INC.*, Skaneateles Falls, NY, USA). Utilizou-se um bocal com baixo volume de espaço morto (20 mL), que ficava conectado diretamente ao pneumotacógrafo. O uso do bocal reduz a ocorrência de possíveis vazamentos de ar, que poderiam subestimar a medida da CI durante o teste.

As seguintes variáveis respiratórias, metabólicas e cardiovasculares, em valores absolutos e relativos, foram obtidas, na fase pré-exercício, durante o teste e na

fase de recuperação: trabalho (W), $\dot{V}O_2$ máximo, $\dot{V}CO_2$ (produção de gás carbônico), RER (quociente respiratório), V_E , V_T , reserva ventilatória (%VVM), f, FC e pulso de oxigênio ($\dot{V}O_2/FC$). Essas variáveis foram gravadas a cada respiração e os dados incluídos corresponderam a uma média dos últimos 15 segundos do repouso, de cada dois minutos ao longo do teste e do pico do exercício.

Os valores de referência utilizados foram os propostos por Neder e colaboradores, baseados em amostra randomizada da população brasileira adulta e sedentária⁹⁹. SpO_2 (avaliada com o oxímetro NONIN-Onyx, *Model 9500* – Nonin Medical, INC., Plymouth, MN, USA), PA e ECG, realizado com o aparelho de 12 derivações descrito, foram monitorizados continuamente.

Para avaliação da presença de HD foi utilizado o módulo ExFVL™ (*Exercise flow/volume loops* - MedGraphics Corporation – MGC – St Paul, MN, USA, 2005), que estava acoplado ao sistema Cardio₂. A CI, o VPFE (obtido indiretamente pela diferença da CPT pela CI, partindo-se do princípio de que a CPT não varia com o esforço) e o V_T foram mensurados no repouso, a cada dois minutos e ao final dos testes^{50, 52}. Para a medida da CI, solicitava-se ao paciente para realizar uma inspiração máxima até a CPT após quatro ou cinco ciclos respiratórios estáveis (Figura 7). Duas manobras reproduzíveis foram realizadas em cada momento (com diferença menor que 150 mL entre elas).

A presença de HD foi definida quando se identificou uma queda de pelo menos 10% da CI em relação ao valor basal (repouso) durante o teste, assumindo que a CPT permaneceu constante ao longo do esforço.

Figura 7: Manobra realizada para a obtenção da capacidade inspiratória (CI). Após quatro ou cinco ciclos respiratórios realizava-se uma inspiração máxima até a capacidade pulmonar total.

Desconforto nos membros inferiores e intensidade da dispneia foram avaliados antes do teste, a cada dois minutos e ao final do mesmo utilizando-se a escala de Borg modificada (Quadro 1) ⁹⁸.

B) Teste de exercício cardiopulmonar com carga constante

O TECP submáximo também foi realizado em ciclo-ergômetro, com carga de trabalho correspondente a 75% da máxima atingida durante TECP máximo incremental, mantendo-se frequência de 50 a 60 rpm, no mesmo aparelho e com as mesmas monitorizações descritas para o teste incremental. O teste era finalizado no momento em que se atingiu o limite de tolerância ou quando houvesse desenvolvimento de hipertensão arterial (PA sistólica acima de 220 mmHg e/ou PA diastólica acima de 120 mmHg), queda de 10 mmHg da PA sistólica, arritmia cardíaca previamente inexistente, alterações isquêmicas cardíacas agudas, tontura, síncope ou confusão mental, dor precordial, queda da SpO₂ abaixo de 80%, ou incapacidade de manter a rotação do pedal acima de 50 rpm.

Para avaliação da HD no esforço, tanto no teste com administração de placebo quanto naquele realizado após utilização do salbutamol, utilizou-se o módulo ExFVL™ (*Exercise flow/volume loops* - MedGraphics Corporation – MGC – St Paul, MN, USA, 2005), que está acoplado ao sistema Cardio2. CI, VPFE e V_T foram avaliados no repouso, a cada dois minutos e ao final dos testes. Para a medida da CI duas manobras reproduzíveis foram realizadas em cada momento, com diferença menor que 150 mL (semelhante ao descrito no TECP incremental).

Desconforto nos membros inferiores e intensidade da dispneia foram avaliados antes de cada teste, a cada dois minutos e ao final dos mesmos utilizando-se a escala de Borg modificada (Quadro 1) ⁹⁸.

A melhora da HD após a administração inalatória (*spray*) de salbutamol foi avaliada por meio da comparação das medidas da CI (além da observação do V_T) em um mesmo ponto dos testes submáximos com carga constante, sendo que o momento utilizado para comparação foi o ponto em que o teste com menor duração terminou – *isotime*. Caso não houvesse uma medida exatamente no mesmo ponto da avaliação do teste de menor duração (*isotime*), as variáveis escolhidas como *isotime* no exercício mais longo seriam aquelas identificadas no minuto mais próximo do ponto em questão onde houvesse dados para avaliação. Além disso, avaliou-se também se

houve melhora da dispneia (comparação da pontuação máxima atingida na escala de Borg modificada) com o uso do BD, em comparação ao placebo.

A avaliação da melhora na tolerância ao exercício após o uso de salbutamol foi baseada na comparação da duração dos testes submáximos com carga constante após placebo e após BD, ou seja, do tempo decorrido entre o início dos testes até o momento em que foram interrompidos por sintomas (limite de tolerância).

4.4. Análise estatística

Os dados foram apresentados como média e desvio padrão (ou erro padrão) para variáveis paramétricas, que foram definidas pela curva de normalidade no histograma, e como mediana e intervalos interquartis (IQ) para as variáveis não paramétricas. Para a comparação das variáveis paramétricas foi utilizado o teste *t* student (pareado ou não pareado), enquanto que para a comparação das variáveis não paramétricas foi empregado o teste de Wilcoxon (para as pareadas) ou Mann-Whitney (para as não pareadas). As variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem e comparadas utilizando-se o teste exato de Fisher ou o teste do qui-quadrado.

O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a associação entre variáveis. A curva ROC (*receiver operating characteristic*) foi empregada para se identificar parâmetros da espirometria com melhor acurácia para predizer a ocorrência de HD.

Para analisar se havia diferenças entre variáveis com distribuição normal ao longo do tempo durante o TECP e concomitantemente para avaliar se havia diferença entre os grupos foi utilizada a análise de variância (ANOVA) de duas vias para medidas repetidas (*repeated measures two-way ANOVA*)

Diferença com significância estatística foi assumida para valores de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SigmaStat versão 3.5 (Systat Software, Inc., San Jose, California).

5. RESULTADOS

5.1. Casuística e características gerais

No período de junho de 2009 a fevereiro de 2011, 55 pacientes com LAM foram convidadas a participar do estudo. Treze pacientes foram excluídas: cinco se recusaram a participar do estudo, cinco faziam suplementação de oxigênio continuamente, uma apresentava limitação osteoarticular importante, uma apresentava obesidade mórbida e uma queixava-se de hemoptise relacionada a esforço. Além disso, quatro pacientes não realizaram as visitas 2 e 3 (3 se recusaram e 1 apresentava arritmia com o uso de agonista β 2 adrenérgico inalatório) e 2 entre essas 4 ainda se recusaram a realizar a visita 4. Portanto, 42 pacientes foram incluídas: 38 pacientes realizaram as quatro visitas, duas pacientes realizaram somente as visitas 1 e 4, e outras duas somente a visita 1 (com avaliação da função pulmonar associadamente).

As características clínico-demográficas das pacientes incluídas estão apresentadas na Tabela 1. A idade média das pacientes foi de 42 ± 11 anos, a mediana de tempo do diagnóstico até a inclusão no estudo foi de 35 meses e, excluindo-se as assintomáticas ($n = 8$, 19%), a mediana de tempo do início dos sintomas até a confirmação diagnóstica de LAM foi de 12 meses (variação de zero a 144 meses). As manifestações clínicas mais encontradas foram pneumotórax prévio (59%) e dispneia (55%). O diagnóstico foi confirmado por biópsia de algum órgão em 83% dos casos, principalmente do pulmão. Apenas uma das pacientes utilizava BD inalatório de longa duração, que havia sido suspenso três dias antes da avaliação. A carga tabágica em todas as pacientes com antecedente de tabagismo era inferior a 10 anos-maço.

Tabela 1: Dados clínico-demográficos das pacientes com LAM incluídas no estudo

	n = 42
Dados demográficos	
Idade (anos)	42 ± 11
Idade do diagnóstico (anos)	38 ± 9
Tempo de diagnóstico (meses)	35 (9 – 72)
Dados clínicos, n (%) ou n (IQ)	
Esclerose tuberosa	6 (14%)
Angiomolipoma renal	24 (57%)
Tabagismo prévio	8 (19%)
Dispneia	19 (55%)
BDI	11 (9 – 12)
Pneumotórax prévio	25 (59%)
Quilotórax prévio	6 (14%)
Atividade física regular	19 (45%)
Diagnóstico, n (%)	
Biópsia pulmonar	27 (64%)
Biópsia renal	6 (14%)
Biópsia de outros locais	2 (5%)
Clínico-radiológico-funcional	7 (17%)

Dados foram expressos em porcentagem (%), em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75).

n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; BDI: Baseline Dyspnea Index.

A Tabela 2 demonstra os principais dados clínico-demográficos comparativamente entre as pacientes com LAM e as 10 mulheres saudáveis e não tabagistas (controles), pareadas para idade e IMC. As pacientes com LAM apresentavam maior grau de dispneia basal (BDI) e prevalência semelhante de realização de atividade física regular. As principais atividades realizadas tanto pelas pacientes quanto pelos controles eram corrida e caminhada.

Tabela 2: Comparação clínica e demográfica entre os grupos controle e LAM

	Controle (n = 10)	LAM (n = 42)	p
Idade (anos)	40 ± 10	42 ± 11	0,64
IMC (kg/m ²)	22,8 ± 3,4	24,3 ± 3,8	0,28
BDI	12 (12-12)	11 (9-12)	0,003
Atividade física regular, n (%)	7 (70%)	19 (45%)	0,29
Tabagismo prévio, n (%)	0	8 (19%)	0,33

Dados foram expressos em porcentagem (%), em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75).

n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; IMC: índice de massa corporal; BDI: *baseline dyspnea index*.

5.2. Qualidade de vida relacionada à saúde

Em relação à qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36), as pacientes com LAM apresentaram pior desempenho que os controles, principalmente nos domínios físico e emocional, conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3: Comparação da qualidade de vida (SF-36) entre os grupos controle e LAM

SF-36	Controle (n = 10)	LAM (n = 42)	p
Capacidade física	96 ± 7	71 ± 27	0,008
Limitação por problemas físicos	98 ± 8	64 ± 41	0,01
Limitação por problemas emocionais	100 ± 0	65 ± 42	0,01
Bem estar emocional	85 ± 9	71 ± 18	0,01
Vitalidade	77 ± 15	66 ± 23	0,16
Desempenho social	90 ± 11	75 ± 27	0,1
Dor	87 ± 12	72 ± 24	0,06
Saúde geral	81 ± 15	66 ± 23	0,06

Dados foram expressos em média ± desvio padrão.

n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; SF-36: *Short-Form Health Survey* - 36.

5.3. Prova de função pulmonar

Na avaliação funcional pulmonar, as pacientes com LAM foram caracterizadas pela presença de padrão obstrutivo (menor relação VEF_1/CVF), associada à redução da DL_{CO} e aprisionamento aéreo (maior VR e maior relação VR/CPT), em comparação aos controles (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4: Comparação das variáveis da prova de função pulmonar entre os controles e as pacientes com LAM

	Controle (n = 10)	LAM (n = 42)	p
VEF_1 (L)	$2,87 \pm 0,31$	$2,23 \pm 0,71$	0,009
(%pred)	100 ± 9	78 ± 23	0,006
CVF (L)	$3,45 \pm 0,31$	$3,21 \pm 0,62$	0,25
(%pred)	99 ± 6	93 ± 15	0,2
VEF_1/CVF	$0,83 \pm 0,04$	$0,69 \pm 0,16$	0,009
VVM (L/min)	131 ± 24	90 ± 29	< 0,001
(%pred)	96 ± 15	65 ± 24	< 0,001
CI (L)	$2,32 \pm 0,25$	$2,38 \pm 0,49$	0,71
(%pred)	97 ± 10	97 ± 19	0,98
TGV (L)	$2,64 \pm 0,46$	$2,77 \pm 0,70$	0,59
(%pred)	99 ± 17	103 ± 24	0,65
VR (L)	$1,44 (1,29-1,8)$	$1,92 (1,28-2,17)$	0,07
(%pred)	107 ± 22	139 ± 45	0,04
CPT (L)	$4,93 \pm 0,66$	$5,11 \pm 0,83$	0,53
(%pred)	101 ± 10	104 ± 14	0,49
VR/CPT	$0,30 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,1$	0,02
DL_{CO} (mL/min/mmHg)	$26,5 \pm 3,4$	$17,5 \pm 6,5$	< 0,001
(%pred)	101 ± 12	67 ± 24	< 0,001

Dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75).

n: número; LAM: linfangioleiomiomatose; VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; VVM: ventilação voluntária máxima; CI: capacidade inspiratória; TGV: volume de gás torácico; VR: volume residual; CPT: capacidade pulmonar total; DL_{CO} : capacidade de difusão do monóxido de carbono.

Tabela 5: Comparação da prevalência de alterações na prova de função pulmonar entre os controles e as pacientes com LAM

Prevalência das alterações da PFP, n (%)	Controle (n = 10)	LAM (n = 42)	p
VEF ₁ abaixo do LIN	0	17 (40%)	0,02
Padrão obstrutivo (VEF ₁ /CVF abaixo do LIN)	1 (10%)	22 (52%)	0,03
Hiperinsuflação pulmonar (CPT > 120%pred)	1 (10%)	4 (9%)	1,0
Aprisionamento aéreo (VR > 140%pred e VR/CPT > 0,45)	0	9 (21%)	0,18
Redução da difusão (DL _{CO} < 75%pred)	1 (10%)	26 (62%)	0,004

Dados foram expressos em porcentagem (%).

n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; PFP: prova de função pulmonar; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; LIN: limite inferior da normalidade; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; DL_{CO}: capacidade de difusão do monóxido de carbono.

5.4. Teste de exercício cardiopulmonar incremental e avaliação de hiperinsuflação dinâmica

Variáveis identificadas no pico do TECP incremental estão demonstradas na Tabela 6 e foram comparadas entre as pacientes com LAM e os controles. Observou-se que as pacientes com LAM apresentaram redução na capacidade de exercício (carga máxima média), sendo que 24 (57%) das pacientes tiveram carga máxima abaixo do limite inferior da normalidade (LIN), enquanto todos os controles atingiram valor acima do LIN. Adicionalmente, as pacientes com LAM demonstraram menor reserva ventilatória e uma tendência a um maior *slope* de $V_E/\dot{V}CO_2$, menor SpO₂, maior intensidade da dispneia no pico do esforço e 31% tiveram queda de pelo menos 4% da SpO₂, o que não foi observado nos controles. Não houve diferença em relação à FC (%pred) e ao pulso de oxigênio atingidos no pico do esforço. Dispneia foi mais frequente como principal razão para término do esforço na LAM (29 vs. 0%, p = 0,09), enquanto fadiga de membros inferiores foi mais observada entre os controles (100 vs. 71%, p = 0,09).

Tabela 6: Comparação dos dados obtidos no pico do esforço e da avaliação de hiperinsuflação dinâmica no teste de exercício cardiopulmonar incremental em cicloergômetro entre os grupos controle e LAM

	Controle (n = 10)	LAM (n = 42)	p
Duração do TECP (min)	6,7 ± 1	6,8 ± 1,5	0,86
Carga (W)	133 ± 17	101 ± 27	< 0,001
(%pred)	99 ± 16	76 ± 18	< 0,001
$\dot{V}O_2$ (mL/min)	1307 ± 121	1216 ± 333	0,40
(mL/kg/min)	22,5 ± 3,8	19,6 ± 5,9	0,15
(%pred)	90 ± 10	83 ± 21	0,27
$\dot{V}CO_2$ (mL/min)	1803 ± 272	1458 ± 415	0,02
RER	1,41 ± 0,12	1,20 ± 0,16	< 0,001
$Slope V_E/\dot{V}CO_2$	31 ± 4	35 ± 8	0,15
V_E (L/min)	62 ± 12	53 ± 16	0,11
%VVM	52 ± 6	37 ± 18	0,009
V_T (L)	1,65 ± 0,29	1,50 ± 0,33	0,19
f	37 ± 5	36 ± 8	0,56
FC (bpm)	165 (158 – 176)	154 (141 – 163)	0,02
(%pred)	91 ± 13	86 ± 9	0,2
$\dot{V}O_2/FC$ (mL/bat/min)	8,3 ± 1,2	8,1 ± 2	0,76
(%pred)	101 ± 13	96 ± 22	0,44
SpO ₂ (%)	98 ± 1	93 ± 5	0,001
Escore de Borg (dispneia)	2 (0 – 4)	5 (3 – 8)	0,006
Escore de Borg (perna)	7 (6 – 7)	7 (5 – 9)	0,77
ΔCI (L)	0,15 ± 0,2	- 0,23 ± 0,3	< 0,001
(%)	8 ± 11	- 10 ± 13	< 0,001
VRI (L)	0,70 (0,63 – 0,83)	0,52 (0,34 – 0,75)	0,11
(%CPT)	15 (12 – 18)	11 (6 – 15)	0,09

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75).

n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; $\dot{V}CO_2$: produção de gás carbônico; RER: $\dot{V}CO_2$ pico/ $\dot{V}O_2$ pico; V_E : ventilação-

minuto; VVM: ventilação voluntária máxima; %VVM: reserva ventilatória; V_T : volume corrente; f: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; $\dot{V}O_2/FC$: pulso de oxigênio; SpO_2 : saturação periférica de oxigênio mínima no esforço; CI: capacidade inspiratória; ΔCI : variação da CI ao final do TECP; VRI: volume de reserva inspiratório; CPT: capacidade pulmonar total.

Avaliando-se o comportamento de algumas variáveis ao longo do TECP incremental, observou-se que, comparativamente aos controles, as pacientes com LAM tiveram menor reserva ventilatória e menor SpO_2 por todo o esforço, além de menor carga atingida (Figura 8). Além disso, conforme observado na Figura 9, já em fases iniciais do TECP identificava-se maior intensidade da dispneia nas pacientes com LAM e, mesmo quando se corrigia para a demanda ventilatória (V_E), a dispneia foi mais intensa na LAM.

Figura 8: Medidas das seguintes variáveis são mostradas ao longo do tempo do TECP incremental para as pacientes com LAM (círculos pretos) em comparação aos controles (quadrados brancos): A) Carga (W); B) Reserva ventilatória (%); C) SpO_2 (%).

Valores estão apresentados em média $\pm$ erro padrão.

TECP: teste de exercício cardiopulmonar; LAM: linfangioleiomiomatose; SpO_2 : saturação periférica de oxigênio por oxímetro de pulso.

* $p < 0,05$ (entre os grupos – comparação em um determinado ponto)

† $p < 0,05$ (entre os grupos – comparação das curvas inteiras)

‡ $p = 0,08$ (entre os grupos – comparação das curvas inteiras)

Figura 9: Box plots do escore de dispneia de Borg ao longo do tempo do TECP incremental (A) e relacionados ao V_E (B) para as pacientes com LAM (barras cinzas) em comparação aos controles (barras brancas). Boxes representam os percentis 25th e 75th. A mediana está representada pela linha horizontal escura dentro do box.

TECP: teste de exercício cardiopulmonar; LAM: linfangioleiomiomatose; V_E: ventilação-minuto.

* p < 0,05

A prevalência de HD, definida pela queda de pelo menos 10% da CI ao longo do TECP em relação ao valor de repouso, foi observada em 23 (55%) pacientes com LAM e em nenhum dos controles. A queda da CI entre as pacientes foi de 230 ± 30 mL ($10 \pm 13\%$), enquanto os controles tiveram elevação de 150 ± 20 mL (8 ± 11) em relação ao valor de repouso. Realizou-se a correlação da variação da CI (% em relação ao valor de repouso) durante o TECP com algumas variáveis clínicas, da PFP e do pico do TECP (Tabela 7). Conforme observado na Figura 10, a queda da CI teve melhor correlação com as seguintes variáveis: VEF₁ (%pred), relação VR/CPT, DL_{CO} (%pred) e escore de dispneia de Borg.

Tabela 7: Correlação entre a variação da CI (% em relação ao valor de repouso) com variáveis clínicas, da função pulmonar e do pico do teste de exercício cardiopulmonar

Variável	Correlação com variação da CI (%) (r)	p
BDI	0,53	< 0,001
VEF ₁ (%pred)	0,71	< 0,001
VEF ₁ /CVF	0,69	< 0,001
VR (%pred)	- 0,59	< 0,001
VR/CPT	- 0,67	< 0,001
DL _{CO} (%pred)	0,61	< 0,001
CI inicial (L)	0,02	0,87
Escore de Borg (dispneia)	- 0,53	< 0,001
Carga (%pred)	0,44	0,001
$\dot{V}O_2$ de pico (%pred)	0,28	0,05
Reserva ventilatória (%)	0,52	< 0,001
SpO ₂ (%)	0,52	< 0,001
VRI (L)	0,48	< 0,001

r: coeficiente de correlação de Pearson; CI: capacidade inspiratória; BDI: Baseline Dyspnea Index; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; VR: volume residual; CPT: capacidade pulmonar total; DL_{CO}: capacidade de difusão do monóxido de carbono; $\dot{V}O_2$: consumo máximo de oxigênio; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; VRI: volume de reserva inspiratório.

Figura 10: Na população estudada global ($n = 52$; pacientes com LAM – círculos pretos + controles – círculos brancos), as principais correlações (coeficiente de correlação de Pearson, r) com a variação da CI (%) foram as seguintes: A) $VEF_1(\%pred)$; B) relação VR/CPT; C) $DL_{CO}(\%pred)$; D) escore de dispneia de Borg.

n = número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; CI: capacidade inspiratória; VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo; VR: volume residual; CPT: capacidade pulmonar total; DL_{CO} : capacidade de difusão do monóxido de carbono.

Na avaliação da curva ROC, demonstrou-se que o $VEF_1(\%pred)$ com maior acurácia para predizer a ocorrência de HD no esforço foi de 86% (área sob a curva = 0.801; sensibilidade = 83%; especificidade = 68%; valor preditivo positivo = 72%; valor preditivo negativo = 80%; $IC_{95\%} = 0,67 - 0,93$; $p < 0,001$), enquanto a relação VEF_1/CVF foi de 0,72 (área sob a curva = 0.815; sensibilidade = 74%; especificidade = 84%; valor preditivo positivo = 82%; valor preditivo negativo = 76%; $IC_{95\%} = 0,68 - 0,95$; $p < 0,001$) (Figura 11).

Figura 11: Curva ROC com os valores de VEF₁ (círculo preto – 86%pred) e VEF₁/CVF (círculo vermelho – 0,72) com maior acurácia para prever a ocorrência de HD durante o esforço.

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo;
CVF: capacidade vital forçada; AUC: área sob a curva.

5.5. Comparação entre os subgrupos de pacientes com LAM com e sem hiperinsuflação dinâmica

Comparou-se a seguir o subgrupo das 23 pacientes com LAM que apresentaram HD no esforço (subgrupo HD) com as 19 que não tiveram HD (subgrupo não HD). Ao se analisarem as características clínicas e demográficas (Tabela 8), observou-se que os subgrupos apresentavam média de idade semelhante, porém as pacientes do subgrupo HD tinham maior tempo de diagnóstico e mais dispneia para atividades diárias (BDI). Adicionalmente, não houve diferença em relação à prevalência de realização de atividade física regular entre os subgrupos HD e não HD (48 vs. 42%, respectivamente; $p = 0,95$). Observou-se ainda uma prevalência semelhante de antecedente de tabagismo entre os subgrupos (22 vs. 16%, $p = 0,71$).

Não houve diferença na comparação da avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36) nesses subgrupos (HD vs. não HD), exceto por uma

tendência a uma menor pontuação obtida na capacidade física no subgrupo HD, conforme demonstrado na Tabela 9.

Tabela 8: Comparação clínica e demográfica entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD)

	Subgrupo HD (n = 23)	Subgrupo Não HD (n = 19)	p
Idade (anos)	44 ± 12	39 ± 10	0,11
Tempo de diagnóstico (meses)	60 (24 - 94)	16 (4 - 36)	0,005
IMC (kg/m ²)	24,1 ± 4,8	24,5 ± 2,4	0,73
BDI	9 (8 - 12)	12 (9 - 12)	0,01
Atividade física regular, n (%)	11 (48%)	8 (42%)	0,95
Tabagismo, n (%)	5 (22%)	3 (16%)	0,71

Dados foram expressos em porcentagem (%), em média ± desvio padrão e em mediana (interquartil 25 e 75).

n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; HD: hiperinsuflação dinâmica; IMC: índice de massa corporal; BDI: *baseline dyspnea index*.

Tabela 9: Comparação da qualidade de vida (SF-36) entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD)

SF-36	Subgrupo HD (n = 23)	Subgrupo Não HD (n = 19)	p
Capacidade física	64 ± 28	79 ± 25	0,08
Limitação por problemas físicos	59 ± 45	70 ± 37	0,42
Limitação por problemas emocionais	68 ± 42	61 ± 42	0,61
Bem estar emocional	72 ± 19	69 ± 17	0,57
Vitalidade	66 ± 21	65 ± 24	0,88
Desempenho social	73 ± 29	78 ± 25	0,61
Dor	73 ± 23	71 ± 26	0,84
Saúde geral	63 ± 22	69 ± 23	0,42

Dados foram expressos em média ± desvio padrão.

n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; SF-36: *Short-Form Health Survey*; HD: hiperinsuflação dinâmica.

Na comparação da função pulmonar dos subgrupos, demonstrada nas Tabelas 10 e 11, observou-se que as pacientes que desenvolveram HD se caracterizavam por menor VEF₁, obstrução ao fluxo aéreo (menor relação VEF₁/CVF), aprisionamento aéreo (maior VR e maior relação VR/CPT) e maior comprometimento da DL_{CO}.

Tabela 10: Comparação das variáveis da prova de função pulmonar entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD)

	Subgrupo HD (n = 23)	Subgrupo Não HD (n = 19)	p
VEF ₁ (L)	1,88 ± 0,7	2,65 ± 0,47	< 0,001
(%pred)	67 ± 24	91 ± 15	< 0,001
CVF (L)	3,07 ± 0,64	3,39 ± 0,55	0,08
(%pred)	89 ± 16	97 ± 14	0,11
VEF ₁ /CVF	0,61 ± 0,17	0,78 ± 0,08	< 0,001
VVM (L/min)	84 ± 33	97 ± 22	0,14
(%pred)	64 ± 26	71 ± 16	0,27
CI (L)	2,29 ± 0,46	2,48 ± 0,51	0,22
(%pred)	96 ± 21	100 ± 18	0,51
TGV (L)	3,07 ± 0,76	2,39 ± 0,37	< 0,001
(%pred)	113 ± 27	90 ± 13	0,001
VR (L)	2,11 (1,82 – 2,82)	1,39 (1,21 – 1,91)	< 0,001
(%pred)	151 (124 – 185)	106 (96 – 128)	< 0,001
CPT (L)	5,31 ± 0,89	4,88 ± 0,68	0,09
(%pred)	109 ± 15	99 ± 10	0,03
VR/CPT	0,43 ± 0,1	0,31 ± 0,05	< 0,001
DL _{CO} (mL/min/mmHg)	14,5 ± 6,4	21,1 ± 4,5	< 0,001
(%pred)	55 ± 24	80 ± 16	< 0,001

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75).

n: número; LAM: linfangioleiomiomatose; HD: hiperinsuflação dinâmica; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; VVM: ventilação voluntária máxima; CI: capacidade inspiratória; TGV: volume de gás torácico; VR: volume residual; CPT: capacidade pulmonar total; DL_{CO}: capacidade de difusão do monóxido de carbono.

Tabela 11: Comparação da prevalência de alterações na prova de função pulmonar entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD)

Prevalência das alterações da PFP, n (%)	Subgrupo HD (n = 23)	Subgrupo Não HD (n = 19)	p
VEF ₁ abaixo do LIN	13 (56%)	4 (21%)	0,03
Padrão obstrutivo (VEF ₁ /CVF abaixo do LIN)	17 (74%)	5 (26%)	0,005
Hiperinsuflação pulmonar (CPT > 120%pred)	4 (17%)	0	0,11
Aprisionamento aéreo (VR > 140%pred e VR/CPT > 0,45)	9 (39%)	0	0,002
Redução da difusão (DL _{CO} < 75%pred)	20 (87%)	6 (31%)	<0,001

Dados foram expressos em porcentagem (%).

n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; HD: hiperinsuflação dinâmica; PFP: prova de função pulmonar; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; LIN: limite inferior da normalidade; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; DL_{CO}: capacidade de difusão do monóxido de carbono.

A Tabela 12 compara variáveis identificadas no pico do TECP incremental dos subgrupos de pacientes com LAM (HD vs. não HD). Não houve diferença no $\dot{V}O_2$, na carga, na FC e no pulso de oxigênio entre os subgrupos. Entretanto, observou-se que o subgrupo HD apresentou maior resposta ventilatória (*slope* $V_E/\dot{V}CO_2$), maior f, menor reserva ventilatória e menor SpO₂, além de uma tendência a apresentar menor V_T e maior intensidade da dispneia no pico do esforço, comparativamente ao subgrupo não HD. Adicionalmente, queda de pelo menos 4% da SpO₂ foi mais frequente no subgrupo HD (48 vs. 10%, p = 0,02). A variação média da CI (%) entre o repouso e o pico do TECP foi de - 20 ± 8% no subgrupo HD e de 1 ± 7% no subgrupo não HD (p < 0,001). A Figura 12 demonstra exemplos de curvas fluxo-volume ao repouso e durante o exercício (em um mesmo V_E) de pacientes com LAM de ambos subgrupos (HD e não HD).

Tabela 12: Comparação dos dados obtidos no pico do esforço e da avaliação de hiperinsuflação dinâmica no teste de exercício cardiopulmonar incremental em cicloergômetro entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD)

	Subgrupo HD (n = 23)	Subgrupo Não HD (n = 19)	p
Duração do TECP (min)	6,5 (5,3 – 7,8)	7,8 (6 – 8,3)	0,13
Carga (W)	97 (65 – 199)	115 (87 – 124)	0,14
(%pred)	73 ± 21	79 ± 15	0,3
$\dot{V}O_2$ (mL/min)	1175 ± 379	1267 ± 270	0,38
(mL/kg/min)	19 ± 6	20 ± 5	0,49
(%pred)	82 ± 24	84 ± 16	0,75
$\dot{V}CO_2$ (mL/min)	1385 ± 451	1546 ± 359	0,22
RER	1,18 ± 0,14	1,22 ± 0,18	0,4
$Slope V_E/\dot{V}CO_2$	37,7 ± 8,5	31,5 ± 4,8	0,007
V_E (L/min)	54 ± 19	53 ± 11	0,79
%VVM	30 ± 19	44 ± 13	0,01
V_T (L)	1,42 ± 0,36	1,60 ± 0,26	0,07
f	39 ± 9	33 ± 6	0,02
FC (bpm)	154 (137 – 162)	156 (150 – 166)	0,45
(%pred)	87 ± 7	86 ± 11	0,78
$\dot{V}O_2/FC$ (mL/bat/min)	7,8 ± 2,3	8,4 ± 1,6	0,35
(%pred)	94 ± 26	98 ± 18	0,59
SpO ₂ (%)	91 ± 6	96 ± 3	0,002
Escore de Borg (dispneia)	6 ± 3	4 ± 3	0,08
Escore de Borg (perna)	6 (4 – 9)	7 (6 – 9)	0,55
ΔCI (L)	- 0,44 ± 0,18	0,03 ± 0,18	< 0,001
(%)	- 20 ± 8	1 ± 7	< 0,001
VRI (L)	0,41 ± 0,25	0,76 ± 0,29	< 0,001
(%CPT)	8 ± 5	15 ± 5	< 0,001

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75).

n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; HD: hiperinsuflação dinâmica; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; $\dot{V}CO_2$: produção de gás carbônico; RER: $\dot{V}CO_2$

pico/ $\dot{V}_{O_2}$ pico; V_E : ventilação-minuto; VVM: ventilação voluntária máxima; %VVM: reserva ventilatória; V_T : volume corrente; f: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; $\dot{V}_{O_2}/FC$: pulso de oxigênio; SpO_2 : saturação periférica de oxigênio mínima no esforço; CI: capacidade inspiratória; ΔCI : variação da CI ao final do TECP; VRI: volume de reserva inspiratório; CPT: capacidade pulmonar total.

Figura 12: A) Curvas fluxo-volume de uma paciente com LAM que não desenvolveu HD, no repouso e em um maior V_E no esforço. A alça do V_T se expande com aumento da CI (+ 13%); B) Curvas fluxo-volume de uma paciente com LAM que apresentou HD no esforço. Em comparação à paciente em A, para um mesmo V_E houve redução da CI (- 17%). A alça do V_T se move em direção à CPT.

LAM: linfangioleiomiomatose; HD: hiperinsuflação dinâmica; V_T : volume corrente; CI: capacidade inspiratória; V_E : ventilação-minuto; CPT: capacidade pulmonar total

5.6. Teste de caminhada de seis minutos

Quarenta pacientes com LAM foram submetidas ao TC6M, pois duas das incluídas se recusaram a realizá-lo. Para todas as pacientes ($n = 40$), a mediana da distância caminhada foi de 547 m (variação de 402 a 690 m), correspondendo a 97%pred (variação de 66 a 119%). A mediana do escore de Borg (dispneia) e da SpO_2 ao final do TC6M foram, respectivamente, 3 (variação de 0 a 10) e 92% (variação de 80 a 98%).

A dessaturação de oxigênio no TC6M se correlacionou com a dessaturação no TECP incremental ($r = 0,82$, $p < 0,001$), e observou-se associação entre a distância caminhada e o $\dot{V}O_2$ de pico do TECP ($r = 0,55$, $p < 0,001$), conforme demonstrado na Figura 13.

Figura 13: A) Correlação (r) entre a variação da SpO_2 durante o TECP e no TC6M; B) Correlação (r) entre o $\dot{V}O_2$ de pico atingido no TECP e a distância percorrida no TC6M.

r : coeficiente de correlação de Pearson; ΔSpO_2 (variação da saturação periférica de oxigênio); $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; TC6M: teste de caminhada de seis minutos.

Ao se comparar o desempenho no TC6M dos subgrupos HD ($n = 23$) e não HD ($n = 17$), não houve diferença em relação à distância caminhada, porém a dessaturação e a intensidade da dispneia ao final do teste foram maiores nas pacientes que apresentaram HD durante o TECP incremental (Tabela 13).

Tabela 13: Comparação das variáveis obtidas do teste de caminhada de seis minutos entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD)

	HD (n = 23)	Não HD (n = 17)	p
Distância percorrida (m)	516 (468 – 607)	588 (522 – 631)	0,1
Distância percorrida (%pred)	87 (81 – 102)	101 (90 – 106)	0,24
FC máxima	136 (123 – 143)	147 (123 – 151)	0,23
SpO ₂ mínima (%)	90 (81 – 93)	95 (92 – 96)	0,003
ΔSpO ₂ (%)	- 7 [-3 – (-12)]	- 3 [-1 – (-6)]	0,003
Escore de Borg (dispneia final)	4 ± 3	2 ± 1	< 0,001
Escore de Borg (perna final)	2 (1 – 4)	1 (0 – 4)	0,37

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75).

n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; HD: hiperinsuflação dinâmica; FC: frequência cardíaca; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; ΔSpO₂: variação da saturação periférica de oxigênio.

5.7. Prova de função pulmonar e teste de exercício cardiopulmonar com carga constante: resposta à utilização de placebo vs. salbutamol

Das 42 pacientes inicialmente incluídas no estudo, 38 foram randomizadas para a avaliação da resposta ao salbutamol inalatório, comparativamente ao placebo. Inicialmente, 19 pacientes foram randomizadas para receber salbutamol na visita 2 (com administração de placebo na visita 3), enquanto as outras 19 pacientes receberam placebo na visita 2 (e consequentemente salbutamol na visita 3).

Na avaliação funcional ao repouso das pacientes com LAM, conforme demonstrado na Tabela 14, houve aumento do VEF₁ e redução do grau de obstrução (aumento da relação VEF₁/CVF) após a administração de salbutamol, em comparação ao placebo. Entretanto, o BD não determinou elevação dos volumes pulmonares operantes (CI) e redução do aprisionamento aéreo (redução do VR e da relação VR/CPT). Considerando-se como critério de resposta ao BD os valores recomendados pela ATS/ERS (aumento de pelo menos 12% em relação ao valor basal e de no mínimo 200 mL, no valor absoluto, do VEF₁ e/ou da CVF), sete (18%) das 38 pacientes obtiveram variação significativa após o BD ⁴⁵. Entretanto mesmo nesse

subgrupo de pacientes que apresentaram resposta, não houve variação significativa da CI de repouso após o BD (dados não apresentados).

Tabela 14: Comparação da prova de função pulmonar após a administração de placebo ou de salbutamol inalatório nas pacientes com LAM

n = 38	Placebo	BD	p
VEF ₁ (L)	2,27 ± 0,7	2,4 ± 0,67	< 0,001
(%pred)	79 ± 23	84 ± 22	< 0,001
CVF (L)	3,27 ± 0,58	3,32 ± 0,59	0,08
(%pred)	94 ± 15	96 ± 15	0,08
VEF ₁ /CVF	0,73 (61 – 80)	0,78 (66 – 83)	< 0,001
CI (L)	2,29 (2,07 – 2,54)	2,3 (1,99 – 2,65)	0,52
(%pred)	98 ± 18	95 ± 20	0,37
VR (L)	1,86 (1,27 – 2,11)	1,74 (1,43 – 2,12)	0,19
(%pred)	1,27 (1,03 – 1,51)	1,27 (1,03 – 1,46)	0,19
CPT (L)	5,03 (4,54 – 5,54)	4,95 (4,68 – 5,44)	0,32
(%pred)	104 ± 15	104 ± 14	0,47
VR/CPT	0,34 (0,29 – 0,43)	0,34 (0,29 – 0,42)	0,28

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75).

n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; BD: broncodilatador; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; CI: capacidade inspiratória; VR: volume residual; CPT: capacidade pulmonar total.

A Tabela 15 demonstra a comparação dos TECPs em carga constante das pacientes em resposta à utilização de placebo vs. salbutamol inalatório. Não se identificou ganho na tolerância ao exercício (duração do TECP) após a utilização de salbutamol. Adicionalmente, não foi observada redução da HD (não houve diminuição da queda da CI em relação ao repouso; -0,21 ± 0,27 vs. -0,20 ± 0,32, respectivamente, após placebo e após salbutamol; p = 0,96) e da dispneia durante o esforço após a utilização do BD. Evidenciamos também que o salbutamol não proporcionou melhora em outros parâmetros ventilatórios, como redução da f e aumento do V_T e da reserva ventilatória. Houve diferença na variação da SpO₂, porém abaixo de 4% (-2 vs. 0%, respectivamente, após placebo e após salbutamol, p < 0,001).

Tabela 15: Comparação dos dados obtidos nos testes de exercício cardiopulmonar com carga constante após a administração de placebo ou de salbutamol inalatório nas pacientes com LAM

n = 38	Placebo	BD	p
75% carga de pico do incremental (W)	74 ± 20	74 ± 20	
(%pred)	55 ± 14	55 ± 14	
Duração do TECP (min)	4,9 (3,6 – 6,7)	4,8 (3,7 – 6,8)	0,67
$\dot{V}O_2$ pico (mL/min)	1253 ± 311	1255 ± 338	0,88
(%pred)	85 ± 20	85 ± 22	0,92
(mL/kg/min)	20,2 ± 5,5	20,3 ± 6,2	0,92
RER <i>isotime</i>	1,17 ± 0,12	1,16 ± 0,11	0,52
V_E <i>isotime</i> (L/min)	51 ± 13	53 ± 15	0,1
%VVM <i>isotime</i>	41 ± 18	40 ± 18	0,34
V_T <i>isotime</i> (L)	1,57 ± 0,4	1,56 ± 0,36	0,81
f <i>isotime</i>	37 ± 8	37 ± 8	0,51
FC <i>isotime</i> (bpm)	153 ± 19	155 ± 20	0,17
SpO ₂ no repouso (%)	97 (96 – 98)	97 (95 – 98)	0,42
SpO ₂ no final do TECP (%)	95 (91 – 97)	97 (94 – 98)	< 0,001
ΔSpO_2 (final – repouso) (%)	- 2 (-5 – 0)	0 (0 – 0)	< 0,001
Escore de Borg (dispneia) no final do TECP	5 (4 – 9)	5 (4 – 9)	0,9
Escore de Borg (perna) no final do TECP	7 (6 – 10)	7 (5 – 9)	0,15
CI repouso (L)	2,28 ± 0,45	2,35 ± 0,45	0,03
(%pred)	93 ± 17	96 ± 18	0,03
CI <i>isotime</i> (L)	2,08 ± 0,5	2,14 ± 0,48	0,005
(%pred)	85 ± 19	87 ± 19	0,008
ΔCI (<i>isotime</i> - repouso) (L)	- 0,21 ± 0,27	- 0,20 ± 0,32	0,96
VRI <i>isotime</i> (L)	0,51 ± 0,27	0,58 ± 0,30	0,04
(%CPT)	10 ± 6	12 ± 6	0,02

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75).

n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; BD: broncodilatador; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; RER: $\dot{V}CO_2$ pico/ $\dot{V}O_2$ pico; $\dot{V}CO_2$: produção de gás carbônico; V_E : ventilação-minuto; %VVM: reserva ventilatória; VVM: ventilação voluntária máxima; V_T : volume corrente; f: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; SpO_2 : saturação periférica de oxigênio; ΔSpO_2 : variação da saturação periférica de oxigênio; CI: capacidade inspiratória; ΔCI : variação da capacidade inspiratória; VRI: volume de reserva inspiratório; CPT: capacidade pulmonar total.

Posteriormente, investigou-se a possibilidade do salbutamol inalatório ter proporcionado efeitos favoráveis no esforço ao subgrupo de pacientes com LAM que apresentaram HD durante o TECP incremental. Na Tabela 16 foram comparadas as respostas após a utilização de placebo e de salbutamol das variáveis de função pulmonar entre os subgrupos HD e não HD. Comparativamente ao subgrupo não HD, observou-se uma maior resposta ao salbutamol no subgrupo HD, com maior elevação do VEF_1 (em %), porém sem diferença na variação da relação VEF_1/CVF e da CI, e maior redução do VR e da relação VR/CPT. Em relação à positividade da resposta ao BD pelas recomendações da ATS/ERS, seis (32%) pacientes no subgrupo HD e apenas uma (5%) no subgrupo não HD obtiveram variação significativa após o uso do BD ⁴⁵.

Tabela 16: Comparação da prova de função pulmonar entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD) após a administração de placebo ou de salbutamol inalatório

	Subgrupo HD (n = 19)	Subgrupo Não HD (n = 19)	p
VEF ₁ placebo (L)	1,88 ± 0,69	2,65 ± 0,47	< 0,001
(%pred)	67 ± 24	91 ± 15	< 0,001
ΔVEF ₁ pós BD (mL)	159 ± 172	95 ± 127	0,2
(%)	10 ± 12	4 ± 5	0,04
CVF placebo (L)	3,14 ± 0,59	3,39 ± 0,55	0,17
(%pred)	91 ± 15	97 ± 14	0,26
ΔCVF pós BD (mL)	70 (-30 – +262)	-20 (-97 – +80)	0,11
(%)	4 ± 6	0 ± 4	0,04
VEF ₁ /CVF placebo	0,59 ± 0,17	0,78 ± 0,08	< 0,001
ΔVEF ₁ /CVF pós BD	0,03 ± 0,03	0,03 ± 0,03	0,86
ΔVEF ₁ /CVF pós BD (%)	4 (2 – 7)	4 (1 – 7)	0,69
CI placebo (L)	2,19 (1,96 – 2,45)	2,4 (2,13 – 2,64)	0,27
(%pred)	96 ± 19	100 ± 18	0,51
ΔCI pós BD (mL)	-80 (-382 – +345)	40 (-145 – +90)	0,68
(%)	- 4 (-14 – +14)	2 (-6 – +4)	0,62
VR placebo (L)	2,11 (1,82 – 2,74)	1,39 (1,21 – 1,91)	< 0,001
(%pred)	161 ± 50	111 ± 21	< 0,001
ΔVR pós BD (mL)	-180 [-420 – (-42)]	40 (-15 – +150)	0,004
(%)	-8 [-16 – (-2)]	2 (-1 – +12)	0,008
CPT placebo (L)	5,2 (4,73 – 5,68)	4,69 (4,45 – 5,24)	0,07
(%pred)	110 ± 16	99 ± 10	0,02
ΔCPT pós BD (mL)	-30 (-217 – +107)	- 10 (-50 – +57)	0,84
(%)	-1 (-4 – +2)	0 (-1 – +1)	0,86
VR/CPT placebo	0,42 ± 0,1	0,31 ± 0,05	< 0,001
ΔVR/CPT pós BD	-0,03 (-0,06 – 0)	0,01 (-0,01 – +0,03)	0,005
ΔVR/CPT pós BD (%)	-7 [-15 – (-1)]	2 (-2 – +11)	0,009

Dados foram expressos em média ± desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75).

n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; HD: hiperinsuflação dinâmica; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; Δ : variação; BD: broncodilatador (salbutamol); CVF: capacidade vital forçada; CI: capacidade inspiratória; VR: volume residual; CPT: capacidade pulmonar total.

A Tabela 17 demonstra a comparação das respostas após a utilização de placebo e de salbutamol das variáveis do TECP com carga constante entre os subgrupos HD e não HD. Não houve diferença entre os subgrupos em relação ao aumento do tempo de exercício e à redução da HD (variação da CI durante o esforço) após a utilização de BD. Houve redução da intensidade da dispneia e aumento inferior a 4% da SpO₂ no subgrupo HD após administração de salbutamol, porém sem melhora em outras variáveis respiratórias, como redução da f , aumento do V_T e da reserva ventilatória.

Entre as 38 pacientes avaliadas, após o uso de salbutamol, seis (16%) apresentaram aumento de pelo menos 10% na CI *isotime*, quatro (21%) no subgrupo HD vs. duas (11%) no subgrupo não HD, $p = 0,66$. Além disso, 14 (37%) apresentaram melhora da dispneia (redução de pelo menos um ponto no escore de Borg), nove (47%) no subgrupo HD vs. cinco (26%) no subgrupo não HD, $p = 0,31$. Em relação à tolerância ao esforço, 11 (29%) pacientes apresentaram aumento de pelo menos 10% na duração do exercício após a administração do BD, seis (32%) no subgrupo HD vs. cinco (26%) no subgrupo não HD, $p = 1,0$.

Tabela 17: Comparação dos dados obtidos nos testes de exercício cardiopulmonar com carga constante entre os subgrupos das pacientes com LAM (HD vs. não HD) após a administração de placebo ou de salbutamol inalatório

	Subgrupo HD (n = 19)	Subgrupo Não HD (n = 19)	p
75% carga de pico do incremental (W)	68 (48 – 88)	86 (65 – 93)	0,16
(%pred)	53 ± 15	58 ± 12	0,21
Duração do TECP pós Placebo (min)	4,8 (3,3 – 5,6)	5,6 (3,9 – 7,6)	0,1
Δduração pós BD (s)	2 (-39 – +49)	1 (-12 – +24)	0,99
(%)	1 (-12 – +19)	0 (-5 – +10)	0,95
$\dot{V}O_2$ pico Placebo (mL/min)	1194 ± 364	1311 ± 243	0,25
(%máx pred)	82 ± 24	87 ± 15	0,49
(mL/kg/min)	19,4 ± 6,4	21,1 ± 4,6	0,36
Δ $\dot{V}O_2$ pico pós BD (mL/min)	26 (-63 – +66)	-19 (-72 – +66)	0,52
(%)	2 (-5 – +6)	-2 (-5 – +5)	0,46
V_E <i>isotime</i> Placebo (L/min)	51 ± 16	52 ± 11	0,78
Δ V_E pós BD (L/min)	1 (-1 – +7)	1 (-2 – +3)	0,42
%VVM <i>isotime</i> Placebo	34 ± 21	49 ± 11	0,01
Δ%VVM pós BD	0 (-5 – +1)	0 (-3 – +2)	0,63
V_T <i>isotime</i> Placebo (L)	1,4 ± 0,36	1,74 ± 0,38	0,008
Δ V_T pós BD (L)	0,02 (-0,03 – +0,12)	0,02 (-0,1 – +0,07)	0,19
(%)	2 (-2 – +7)	1 (-5 – +4)	0,20
f <i>isotime</i> Placebo	40 ± 8	34 ± 6	0,01
Δf pós BD	1 (-1 – +4)	0 (-3 – +3)	0,39
FC <i>isotime</i> Placebo (bpm)	150 ± 15	156 ± 22	0,39
ΔFC pós BD (bpm)	-1 (-4 – +9)	0 (-1 – +7)	0,67
SpO ₂ no final do TECP Placebo (%)	92 (84 – 96)	97 (95 – 98)	0,003
SpO ₂ no final do TECP BD (%)	95 (93 – 98)	97 (96 – 98)	0,08
ΔSpO ₂ no final TECP (BD-Plac) (%)	3 (1 – 8)	0 (0 – 1)	0,004
Escore de Borg (dispneia) final (Placebo)	8 (5 – 10)	4 (2 – 7)	0,01
ΔEscore de Borg (dispneia) final pós	- 1 ± 1	1 ± 1	0,002

BD			
Escore de Borg (perna) final (Placebo)	7 (5 – 10)	7 (7 – 10)	0,92
Δ Escore de Borg (perna) final pós BD	0 (-2 – 0)	0 (-1 – 0)	0,15
CI <i>isotime</i> Placebo (L)	1,82 $\pm$ 0,45	2,33 $\pm$ 0,42	< 0,001
(%pred)	75 $\pm$ 18	94 $\pm$ 16	0,002
Δ CI pós BD (L)	0,08 (-0,01 – +0,14)	0,08 (-0,04 – +0,13)	0,85
(%)	4 (-1 – +9)	4 (-2 – +6)	0,64
VRI <i>isotime</i> Placebo (L)	0,42 $\pm$ 0,26	0,59 $\pm$ 0,26	0,06
Δ VRI pós BD (L)	0 (-0,06 – 0,09)	0,09 (0,01 – 0,2)	0,16
(%CPT)	8 $\pm$ 5	12 $\pm$ 6	0,02

Dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75).

n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose; HD: hiperinsuflação dinâmica; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; Δ : variação; BD: broncodilatador; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; V_E : ventilação-minuto; %VVM: reserva ventilatória; VVM: ventilação voluntária máxima; V_T : volume corrente; f: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; SpO_2 : saturação periférica de oxigênio; CI: capacidade inspiratória; VRI: volume de reserva inspiratório; CPT: capacidade pulmonar total.

6. DISCUSSÃO

Poucos estudos avaliaram previamente o desempenho de pacientes com LAM no TECP, demonstrando-se limitação multifatorial (comprometimento de troca gasosa, fadiga muscular, alteração cardiovascular, incluindo HP, porém com maior importância destacada ao componente ventilatório) ²⁷⁻²⁹. O presente estudo foi o primeiro a investigar a ocorrência de HD durante o exercício em pacientes com LAM e também a comparar a evolução dos parâmetros cardiopulmonares e metabólicos ao longo do TECP com mulheres saudáveis e não tabagistas, pareadas pela idade (controles). Adicionalmente, comparou-se em relação ao placebo se a administração de salbutamol por via inalatória determina melhora da PFP, redução da HD e da dispneia, além de ganho na tolerância ao esforço.

Na avaliação da PFP, as pacientes com LAM se caracterizaram por apresentar, comparativamente aos controles, padrão obstrutivo, aprisionamento aéreo e redução da DL_{CO} , achados semelhantes a estudos prévios ^{4, 5, 15, 25}. Além disso, de acordo com a análise dos questionários em questão, identificou-se que as pacientes apresentaram maior intensidade de dispneia para atividades diárias (BDI) e pior qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36), especialmente nos domínios físico e emocional, mesmo naquelas com acometimento leve na PFP. Outros autores já haviam demonstrado que a LAM se associa com limitações físicas, emocionais e também sociais, principalmente na doença avançada ^{4, 100}.

Investigações prévias sugerem múltiplos fatores atuando de maneira isolada ou combinada para a menor capacidade de exercício na LAM, incluindo fadiga da musculatura periférica, limitação cardiovascular, incluindo HP, comprometimento da troca gasosa e, principalmente, anormalidades ventilatórias ²⁷⁻²⁹. O presente estudo demonstrou que, durante o TECP máximo incremental, os fatores mais importantes para a interrupção do esforço e para a menor capacidade de exercício na LAM foram os componentes ventilatório e de troca gasosa, além da contribuição das repercussões sensoriais (dispneia).

Comparativamente aos controles, evidenciou-se que as pacientes com LAM apresentaram menor capacidade de exercício (menor carga) e eficiência ventilatória reduzida (maior $slope V_E/\dot{V}CO_2$), atingindo menor reserva ventilatória, menor SpO_2 e maior intensidade da dispneia no pico do esforço. Um dos fatores para a menor reserva ventilatória identificada foi o desenvolvimento de HD. Adicionalmente, observou-se que, em comparação aos controles, o grau de dispneia foi maior já em fases precoces do esforço, mesmo quando se corrigiu o escore atingido na escala de Borg para uma mesma demanda ventilatória (V_E). As diferenças identificadas na SpO_2

e na reserva ventilatória também foram encontradas mesmo em fases precoces do esforço. Em alguns pacientes a limitação ventilatória (associada à HD) foi a principal causa para a cessação do esforço, enquanto em outros predominou o comprometimento da troca gasosa e houve casos em que os fatores se associaram. Não houve diferença em relação às variáveis cardiovasculares (FC prevista e pulso de oxigênio de pico) e ao desconforto máximo de membros inferiores atingido no escore de Borg. Em relação a estudos anteriores que avaliaram o comportamento das pacientes com LAM durante exercício, esse trabalho se destaca pela originalidade não apenas pela avaliação da ocorrência de HD, mas também por estabelecer comparação com mulheres saudáveis, não tabagistas e pareadas pela idade, e por confirmar maior grau de dispneia ao longo de diferentes intensidades do exercício ²⁷⁻²⁹.

Durante o exercício, HD foi frequente nas pacientes com LAM (prevalência de 55%) e não foi observada nos controles. A LFE na LAM pode ser explicada pelo aumento da resistência das vias aéreas por obstrução secundária à proliferação das células da LAM, combinado à redução do recolhimento elástico, que se relaciona à destruição da matriz de sustentação alveolar pelo desbalanço entre MMPs e seus inibidores (TIMPs) nas lesões da LAM ^{6, 25, 32, 34}. Semelhante à DPOC, onde também são encontrados padrão obstrutivo e aprisionamento aéreo no repouso, e HD no esforço, é plausível considerar que HD também pudesse ocorrer durante exercício máximo incremental na LAM ^{53, 59, 61, 63}.

Evidenciou-se que na LAM a HD no esforço apresentou melhor correlação com obstrução ao fluxo aéreo e aprisionamento aéreo ao repouso, diminuição da DL_{CO} e grau de dispneia no esforço. Adicionalmente, apesar da HD estar associada a um maior tempo de diagnóstico de LAM, podendo-se inferir uma relação com a progressão da doença ao longo do tempo, a avaliação da curva ROC confirmou que esse mecanismo de limitação ao esforço ocorre mesmo em pacientes com comprometimento leve da espirometria. Como a prevalência de tabagismo prévio foi semelhante entre os subgrupos (HD vs. não HD), sugere-se que esse fator não tenha interferido na ocorrência de HD nessa população.

Ao se comparar o desempenho dos subgrupos de pacientes (HD vs. não HD), não se evidenciou diferença na capacidade máxima de exercício (carga atingida). Entretanto, identificou-se que, ao se analisar os dados do pico do esforço, houve participação importante dos componentes ventilatório e de troca gasosa como fatores de interrupção do esforço no subgrupo HD, indicados por maior $slope V_E/\dot{V}CO_2$ (menor eficiência ventilatória), menor reserva ventilatória, maior f , menor SpO_2 e uma

tendência a um maior grau de dispneia avaliada pela pontuação obtida no escore de Borg. Não houve diferença entre os subgrupos em relação às variáveis cardiovasculares (FC e pulso de oxigênio) e ao desconforto máximo de membros inferiores avaliado pelo escore de Borg, o que reforça ainda mais a importância dos componentes ventilatório e de troca gasosa como causas da limitação ao esforço.

Os resultados identificados no TECP máximo incremental dos subgrupos também se refletiram nas atividades diárias. No TC6M, não houve diferença na distância percorrida, na FC máxima atingida e no desconforto de membros inferiores, porém a dessaturação e a intensidade da dispneia foram maiores no subgrupo HD. Adicionalmente, observou-se que houve boa correlação entre a dessaturação no TECP e no TC6M, e entre a distância percorrida no TC6M e o $\dot{V}O_2$ de pico atingido no TECP. Num estudo recente do nosso grupo que também avaliou o desempenho das pacientes com LAM no TC6M, observou-se que a distância percorrida foi menor em comparação ao presente estudo (447 vs. 547 m), porém sem informação sobre a porcentagem do previsto. A SpO_2 mínima (90 vs. 92%) e o escore de Borg para dispneia (3 vs. 3) foram semelhantes nos dois estudos ³¹.

Atividade física regular, que era desempenhada por praticamente a metade das pacientes do estudo, mesmo nas que apresentaram HD no TECP incremental, pode representar uma possível explicação para a capacidade máxima de exercício semelhante encontrada nos subgrupos HD e não HD, tanto no TECP quanto no TC6M. Esse resultado reforça a recomendação estabelecida nas diretrizes europeias publicadas em 2010 de que a realização de atividade física regular possivelmente beneficia e deve ser estimulada nas pacientes com LAM ¹.

Avaliações prévias demonstraram que até 30% das pacientes com LAM apresentam resposta positiva ao teste de broncodilatação, utilizando-se como critério a melhora do fluxo expiratório (VEF_1 e/ou CVF) ^{4, 5, 24-26, 45}. No presente estudo, 18% das pacientes tiveram variação significativa após o uso de BD. Estudos anteriores demonstraram que a resposta positiva ao BD se associou a um predomínio de padrão sólido (nódulos com células da LAM) ao redor de vias aéreas na histologia pulmonar e a um declínio funcional mais acentuado (queda de VEF_1 mais acelerada), especulando-se que o aumento do fluxo expiratório estaria relacionado a um possível relaxamento das células da LAM determinado pelos agonistas β_2 adrenérgicos. No subgrupo de pacientes respondedores ao BD, sugere-se que a limitação ao fluxo aéreo se relacione principalmente a um maior acometimento de obstrução das vias

aéreas secundária à proliferação das células da LAM comparativamente à menor participação de redução do recolhimento elástico^{25, 26}.

Apesar da elevação do VEF₁ observada em nossa população (n = 38) após a utilização de BD ter sido considerada significativa do ponto de vista estatístico, consideramos que esse ganho foi pequeno e pouco relevante (em média 130 mL, correspondendo a 5%), inclusive por não ter se associado ao aumento da CI em repouso e à redução do aprisionamento aéreo. Mesmo quando foram comparadas as diferenças das variações identificadas na PFP em repouso após a administração de BD entre os subgrupos HD e não HD, observou-se que, apesar de terem apresentado significância estatística, elas também foram pequenas e pouco relevantes (diferenças entre os subgrupos de VEF₁, 6% e cerca de 60 mL, e de VR/CPT, 9% e 0,04), e que a variação da CI foi semelhante. Apesar do critério estabelecido como resposta significativa ao BD considerar o aumento de fluxo expiratório, estudos realizados em portadores de DPOC demonstraram que o VEF₁ não é um bom preditor de melhora de parâmetros avaliados no exercício. A variação de volumes pulmonares estáticos, incluindo a CI de repouso, e dinâmicos, incluindo CI, V_T e VRI, apresenta melhor correlação com aumento na tolerância ao exercício e com melhora da dispneia. Portanto, utilizar apenas o VEF₁ como desfecho para se investigar a resposta ao BD pode subestimar a ocorrência de benefícios clínicos significativos quando se administram essas medicações^{45-48, 55, 64, 66}.

Nenhum dos estudos prévios que avaliou a resposta a BD em pacientes com LAM determinou quais as repercussões da utilização de BD inalatório sobre o exercício^{4, 5, 24-26}. No presente estudo, evidenciou-se que a administração de BD inalatório de curta duração (salbutamol) não proporcionou aumento na capacidade de exercício, redução da HD e da intensidade da dispneia nas pacientes. Mesmo quando foram avaliados os subgrupos HD e não HD, concluiu-se que não houve efeitos favoráveis sobre o esforço após o uso do BD (apesar da identificação de redução da intensidade da dispneia no subgrupo HD).

Realizou-se ainda uma comparação (dados não apresentados) entre os subgrupos respondedores (n = 7) e não respondedores ao BD (n = 31), de acordo com o critério de resposta a BD recomendado pela ATS/ERS⁴⁵. Observou-se que mesmo nessa avaliação, apesar da diferença evidenciada na resposta na espirometria de repouso, não houve diferença entre os subgrupos em relação ao aumento da tolerância ao exercício (tempo de exercício), à redução da HD e da dispneia no esforço.

Possíveis explicações para a ausência de resposta ao agonista $\beta 2$ adrenérgico de curta duração em nosso estudo, ao se analisarem os volumes pulmonares operantes estáticos e dinâmicos e outras variáveis do exercício, podem ser especuladas. A presença de receptores $\beta 2$ adrenérgicos nas células da LAM não foi avaliada até o momento, de modo que a ausência ou pouca expressão desses receptores nessas células poderia atuar como um fator limitante para se atingir os efeitos favoráveis dessa classe de medicações. Nesse suposto contexto, quanto maior a proliferação de células da LAM, menor a concentração de receptores $\beta 2$ adrenérgicos e, consequentemente, maior seria a limitação para se atingir uma resposta das vias aéreas ao BD. Além disso, não se pode descartar que a administração de dose única do BD tenha sido insuficiente para se atingir os objetivos propostos, sendo necessária a utilização por períodos mais prolongados, por exemplo, de agonistas $\beta 2$ adrenérgicos de longa duração. Outro fator limitante poderia ser justificado pela modalidade de exercício escolhida, uma vez que o ciclo-ergômetro pode ter atuado como fator limitante na detecção dos benefícios da utilização de BD sobre a capacidade máxima de exercício. Baseado em estudos em portadores de DPOC, a atividade em ciclo-ergômetro determina maior sobrecarga da musculatura dos membros inferiores, o que propicia acúmulo precoce de ácido láctico no local, com maior fadiga da musculatura periférica. Nesse contexto, a ausência de resposta ao BD no presente estudo poderia ser explicada pelo fato da limitação ao esforço determinada pela fadiga de membros inferiores no ciclo-ergômetro ter determinado interrupção precoce do exercício em algumas pacientes, sem que a reserva ventilatória fosse esgotada ^{101, 102}.

Portanto, a partir do presente estudo, não se pode excluir totalmente um potencial benefício sobre o exercício da utilização de BDs inalatórios nas pacientes com LAM, sendo necessários novos estudos investigatórios.

O presente estudo possui limitações que devem ser descritas. Variações da CPT não foram avaliadas e não se pode excluir totalmente a possibilidade de ter ocorrido mudança da CPT ao longo do exercício. Assumiu-se que a CPT ficou constante ou teve pequenas variações não significativas ao longo do esforço baseando-se em estudos prévios em portadores de DPOC ^{50, 52}. Nesse contexto, a elevação do VPFE estaria associada à queda da CI. Outra limitação é a ausência de padronização para se definir o grau de redução da CI que caracterizaria a presença de HD. Optou-se por utilizar a queda de 10% ao longo do esforço em relação à CI basal em função desse valor geralmente representar a máxima variação aceitável entre as manobras para

medida da CI. Adicionalmente, uma análise multivariada para a avaliação da relação entre a variação da CI e parâmetros clínicos, funcionais e do exercício não foi realizada em função do tamanho da amostra.

Outros potenciais fatores determinantes de limitação ao esforço, como disfunção muscular e HP, não foram analisados. Entretanto, o desenvolvimento de HP durante o TECP foi pouco provável, visto que o pico do pulso de oxigênio foi acima de 80% do previsto em ambos os subgrupos de pacientes (HD e não HD) e sem diferença em relação aos controles, além de não ter sido observado platô precoce dessa variável. Apesar de não ter sido realizada avaliação muscular detalhada, o escore de Borg para fadiga de membros inferiores foi semelhante entre as pacientes e os controles, e também não houve diferença nesse parâmetro entre os subgrupos das pacientes (HD e não HD).

O fato de ter realizado três TECP (um incremental e dois com carga constante) em três dias consecutivos poderia aumentar o risco da ocorrência de fadiga muscular, comprometendo os resultados encontrados. Entretanto, o $\dot{V}O_2$ de pico e o escore de Borg máximo para fadiga de membros inferiores atingidos foram semelhantes ao se comparar os resultados dos três TECP.

Outro fator limitante a se considerar é que a utilização de agonista β_2 adrenérgico de curta duração (salbutamol inalatório) pode não ter sido suficiente para se atingir os objetivos propostos. Nesse contexto, não se pode descartar que a administração de BDs por via inalatória em longo prazo (como agonistas β_2 adrenérgicos de longa duração – salmeterol ou formoterol) ou de anticolinérgicos inalatórios possa trazer efeitos favoráveis no exercício para as pacientes com LAM, com redução da HD e da dispneia, além de maior tolerância ao esforço, conforme já foi demonstrado em pacientes com DPOC ^{66, 75, 77-79}.

A partir dos resultados encontrados nesse estudo, surgem novas perspectivas para a abordagem das pacientes com LAM. Além da avaliação da utilização de outros BDs inalatórios (agonistas β_2 adrenérgicos de longa duração e anticolinérgicos), estudos com opções não medicamentosas podem ser realizados no futuro com a perspectiva de se reduzir a HD, determinando melhora da dispneia e da tolerância ao esforço. Entre essas opções, incluem-se a utilização de concentrações aumentadas de oxigênio, a inalação da mistura do gás hélio com oxigênio, reabilitação cardiopulmonar e ventilação com pressão positiva, que já mostraram resultados favoráveis nesses desfechos em portadores de DPOC ^{59, 81-84}.

Pode-se ainda realizar a investigação dos efeitos dos BDs no esforço em outras modalidades de exercício. Em pacientes com DPOC, a avaliação da resposta às intervenções na marcha mostrou ser melhor para análise dos parâmetros ventilatórios em comparação ao ciclo-ergômetro, pois determina menor fadiga de MMII, atingindo-se maior V_E e menor reserva ventilatória ^{101, 102}.

Adicionalmente, de acordo com os resultados observados, cogita-se num futuro próximo a realização de uma avaliação histológica detalhada, com análise das pequenas vias aéreas e estudo imunohistoquímico para a identificação de receptores β_2 adrenérgicos nas células da LAM, com o intuito de se buscar um melhor entendimento dos mecanismos limitantes de esforço e de otimização do tratamento das pacientes.

7. CONCLUSÕES

As principais conclusões obtidas nesse estudo em pacientes com LAM são as seguintes:

- 1) O desenvolvimento de HD no esforço é frequente nas pacientes com LAM, podendo ocorrer mesmo naquelas que apresentam comprometimento leve da função pulmonar.
- 2) Na avaliação da função pulmonar, as pacientes com LAM são caracterizadas por padrão obstrutivo, aprisionamento aéreo e redução da DL_{CO} .
- 3) A ocorrência de HD no esforço se correlaciona com redução do VEF_1 e da DL_{CO} , com aprisionamento aéreo e com maior intensidade de dispneia durante todo o TECP.
- 4) Limitação ventilatória e alteração da troca gasosa são importantes fatores para interrupção do esforço nas pacientes com LAM.
- 5) As pacientes com LAM apresentam redução da qualidade de vida relacionada à saúde, principalmente nos domínios físico e emocional, dispneia para atividades diárias e durante o esforço.
- 6) Boa parte das pacientes realiza atividade física regular e essa prática deve ser recomendada nesse grupo.
- 7) Dessaturação e dispneia, tanto no TECP quanto no TC6M, são mais proeminentes nas pacientes que desenvolvem HD no TECP incremental.
- 8) A administração de dose única de salbutamol inalatório não determina redução do aprisionamento aéreo dinâmico e ganho na capacidade de exercício em cicloergômetro, mesmo no subgrupo de pacientes que apresentam HD.

8. REFERÊNCIAS

- 1- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, *et al*; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010;35(1):14-26.
- 2- Glassberg MK. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med* 2004;25(3):573-82.
- 3- Taveira da Silva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Cancer Control* 2006;13(4):276-85.
- 4- Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, *et al*; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(1):105-11.
- 5- Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, *et al*. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1999;115(4):1041-52.
- 6- Johnson S. Lymphangioleiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 1999;54(3):254-64.
- 7- Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murris M, Labrune S, Valeyre D, *et al*. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)* 1999;78(5):321-37.
- 8- Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzemberger RA, Bechtle J, Brooks PG, *et al*. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):669-71.
- 9- Carvalho CRR, Saldiva PHN, Barbas Filho JV, Takagaki T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Two case reports. Considerations about diagnosis and treatment. In: Fifth International Symposium on the Prevention and detection of Cancer, International Society for Preventive Oncology, 1982, São Paulo. *Cancer Detection Prev* 1982;5:p.112.
- 10- Medeiros Jr P, Carvalho CRR. Linfangioleiomiomatose pulmonar. *J Bras Pneumol* 2004;30(1):66-77.
- 11- Cohen MM, Pollock-BarZiv S, Johnson SR. Emerging clinical picture of lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2005;60(10):875-9.
- 12- Baldi BG, Carvalho CRR. Avanços no Campo da Linfangioleiomiomatose. In: Mauro Gomes, Sonia Maria Faresin. *Pneumologia – Atualização e Reciclagem*. 7ª Ed. São Paulo: Editora Roca Ltda, 2008;214-9.

- 13- Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J, Huggins JT, Young LR, Sullivan EJ, *et al.* Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006;129(5):1274-81.
- 14- Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2003;123(2):623-7.
- 15- Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000;55(12):1052-7.
- 16- Baldi BG, Pimenta SP, Kawassaki A de M, Bernardi F del C, Dolhnikoff M, Carvalho CR. Pulmonary arterial involvement leading to alveolar hemorrhage in lymphangioleiomyomatosis. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(7):1301-3.
- 17- Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J. Sporadic lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioleiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology* 2007;242(1):277-85.
- 18- Moss J, DeCastro R, Patronas NJ, Taveira-DaSilva A. Meningiomas in lymphangioleiomyomatosis. *JAMA* 2001;286(15):1879-81.
- 19- Kelly J, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Am J Med Sci* 2001;321(1):17-25.
- 20- Pallisa E, Sanz P, Roman A, Majó J, Andreu J, Cáceres J. Lymphangioleiomyomatosis: pulmonary and abdominal findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2002;22:S185-S198.
- 21- Crausman RS, Lynch DA, Mortenson RL, King TE Jr, Irvin CG, Hale VA, *et al.* Quantitative CT predicts the severity of physiologic dysfunction in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1996;109(1):131-7.
- 22- Taveira Da Silva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004;126(6):1867-74.
- 23- Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):628-33.
- 24- Yen KT, Putzke JD, Staats BA, Burger CD. The prevalence of acute response to bronchodilator in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Respirology* 2005;10(5):643-8.
- 25- Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, *et al.* Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and

impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(6):1072-6.

26- Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Rabel A, Hathaway O, Harari S, Cassandro R, *et al.* Reversible airflow obstruction in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2009;136(6):1596-1603.

27- Crausman RS, Jennings CA, Mortenson RL, Ackerson LM, Irvin CG, King TE Jr. Lymphangioleiomyomatosis – The pathophysiology of diminished exercise capacity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(4 Pt 1):1368-76.

28- Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Kristof AS, Avila NA, Rabel A, *et al.* Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(12):1427-31.

29- Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CW, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangioleiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest* 2007;132(5):1573-8.

30- Taveira-DaSilva AM, Pacheco-Rodriguez G, Moss J. The natural history of lymphangioleiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis. *Lymphat Res Biol* 2010;8(1):9-19.

31- Medeiros P Jr, Lorenzi-Filho G, Pimenta SP, Kairalla RA, Carvalho CR. Sleep desaturation and its relationship to lung function, exercise and quality of life in LAM. *Respir Med* 2012;106(3):420-8.

32- Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtle J, Falk R, *et al.* Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 2001;25(4):479-84.

33- Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2006;27(5):1056-65.

34- Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Moss J, Ferrans VJ, *et al.* Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol* 1997;28(9):1071-8.

35- Brentani MM, Carvalho CRR, Saldiva PHN, Pacheco MM, Oshima CT. Steroid receptors in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1984;85(1):96-9.

36- Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol* 2012;38(Supl 2):S1-S133.

- 37- Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest* 2010;138(3):674-81.
- 38- Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990;323(18):1254-60.
- 39- Baldi BG, Medeiros Junior P, Pimenta SP, Lopes RI, Kairalla RA, Carvalho CR. Evolution of pulmonary function after treatment with goserelin in patients with lymphangioleiomyomatosis. *J Bras Pneumol* 2011;37(3):375-9.
- 40- Harari S, Cassandro R, Chiodini I, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2008;133(2):448-54.
- 41- Pimenta SP, Baldi BG, Acencio MM, Kairalla RA, Carvalho CR. Doxycycline use in patients with lymphangioleiomyomatosis: safety and efficacy in metalloproteinase blockade. *J Bras Pneumol* 2011;37(4):424-30.
- 42- Moses MA, Harper J, Folkman J. Doxycycline treatment for lymphangioleiomyomatosis with urinary monitoring for MMPs. *N Engl J Med* 2006;354(24):2621-2.
- 43- Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, *et al.* Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358(2):140-51.
- 44- McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, *et al.* Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011;364(17):1595-606.
- 45- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
- 46- Foglio K, Carone M, Pagani M, Bianchi L, Jones PW, Ambrosino N. Physiological and symptom determinants of exercise performance in patients with chronic airway obstruction. *Respir Med* 2000;94(3):256-63.
- 47- Cooper CB. Airflow obstruction and exercise. *Respir Med* 2009;103(3):325-34.
- 48- Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD. *Chest* 2003;123(6):1810-6.

- 49- Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis AS, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2004;59(9):800-3.
- 50- Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, Aliverti A, Kosmas E, Kastanakis E, *et al.* Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(9):723-9.
- 51- Duranti R, Filippelli M, Bianchi R, Romagnoli I, Pellegrino R, Brusasco V, *et al.* Inspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. *Chest* 2002;122(6):2009-14.
- 52- Stubbings DG, Pengelly LG, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1980;49(3):511-5.
- 53- O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):770-7.
- 54- O'Donnell DE, Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. *Eur Respir Rev* 2006;15(100):61-7.
- 55- Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med* 2006;119(10A):S21-S31.
- 56- Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilator limitation during exercise: The exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 1999;116(2):488-503.
- 57- Kosmas EN, Milic-Emili J, Polychronaki A, Dimitroulis I, Retsou S, Gaga M, *et al.* Exercise-induced flow limitation, dynamic hyperinflation and exercise capacity in patients with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2004;24(3):378-84.
- 58- Calverley PMA. Dynamic hyperinflation: Is it worth measuring? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(3):239-44.
- 59- O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(2):180-4.
- 60- Albuquerque ALP, Baldi BG. Dynamic hyperinflation on exertion: much remains unknown. *J Bras Pneumol* 2012;38(1):1-3.
- 61- Calverley PMA, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J* 2005;25(1):186-99.

- 62- Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celi BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1395-9.
- 63- O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1557-65.
- 64- O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):542-9.
- 65- Boni E, Corda L, Franchini D, Chirolì P, Damiani GP, Pini L, *et al.* Volume effect and exertional dyspnoea after bronchodilator in patients with COPD with and without expiratory flow limitation at rest. *Thorax* 2002;57(6):528-32.
- 66- O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aquilaniu B, *et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise intolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(6):832-40.
- 67- Gelb AF, Gutierrez CA, Weisman IM, Newson R, Taylor CR, Zamel N. Simplified detection of dynamic hyperinflation. *Chest* 2004;126(6):1855-60.
- 68- Gelb AF, Taylor CF, McClean PA, Shinar CM, Rodrigues MT, Gutierrez CA, *et al.* Tiotropium and simplified detection of dynamic hyperinflation. *Chest* 2007;131(3):690-5.
- 69- Fujimoto K, Yoshiike F, Yasuo M, Kitaguchi Y, Urushihata K, Kubo K, *et al.* Effects of bronchodilators on dynamic hyperinflation following hyperventilation in patients with COPD. *Respirology* 2007;12(1):93-9.
- 70- ERS Task Force, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, *et al.* Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007;29(1):185-209.
- 71- O'Donnell DE, Travers J, Webb KA, LAM YM, Hamilton A, Kesten S, *et al.* Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD. *Eur Respir J* 2009;34(4):866-74.
- 72- Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, Corbeil C, Chasé M, Braidy J, *et al.* A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J* 1995;8(2):306-13.

- 73- Aliverti A, Stevenson N, Dellaca RL, Lo Mauro A, Pedotti A, Calverley PM. Regional chest wall volumes during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004;59(3):210-6.
- 74- Dellaca RL, Santus P, Aliverti A, Stevenson N, Centanni S, Macklem PT, *et al.* Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *Eur Respir J* 2004;23(2):232-40.
- 75- Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Izumi T. The effects of oxitropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A comparison of three different exercise tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(6):1897-901.
- 76- Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):967-75.
- 77- O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;24(1):86-94.
- 78- Neder JA, Fuld JP, Overend T, Thirlwell J, Carter R, Stevenson R, *et al.* Effects of formoterol on exercise tolerance in severely disabled patients with COPD. *Respir Med* 2007;101(10):2056-64.
- 79- Berton DC, Reis M, Siqueira ACB, Barroco AC, Takara LS, Bravo DM, *et al.* Effects of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Respir Med* 2010;104(9):1288-96.
- 80- O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax* 2009;64(3):216-23.
- 81- Casaburi R, Porszasz. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(2):185-9.
- 82- Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001;18(1):77-84.
- 83- Palange P, Valli G, Onorati P, Antonucci R, Paoletti P, Rosato A, *et al.* Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* 2004;97(5):1637-42.

- 84- Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp BJ, Casaburi R. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest* 2005;128(4):2025-34.
- 85- Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984;85(6):751-8.
- 86- Mahler DA, Harver A, Rosiello R, Daubenspeck JA. Measurement of respiratory sensation in interstitial lung disease. Evaluation of clinical dyspnea ratings and magnitude scaling. *Chest* 1989;96(4):767-71.
- 87- Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(8):1423-34.
- 88- Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25(24):3130-9.
- 89- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinao I, Quaresma MR. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39:143-50.
- 90- Zimmermann CS, Carvalho CR, Silveira KR, Yamaguti WP, Moderno EV, Salge JM, *et al.* Comparison of two questionnaires which measure the health-related quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Braz J Med Biol Res* 2007;40(2):179-87.
- 91- Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol* 2002;28:suplemento 3.
- 92- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007;33(4):397-406.
- 93- Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol* 2007;33(5):527-35.
- 94- Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res* 1999;32(6):703-17.
- 95- Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfor factor). *Braz J Med Biol Res* 1999;32(6):729-37.
- 96- ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-7.

- 97- Soares MR, Pereira CAC. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2011;37(5):576-83.
- 98- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14(5):377-81.
- 99- Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, *et al.* Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J* 1999;14(6):1304-13.
- 100- Pollock-BarZiv SM, Cohen MM, Maclean H, Downey GP. Patients' perceptions versus medical testing of function in women with lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Respir Med* 2005;99(7):901-9.
- 101- Pepin V, Saey D, Whittom F, LeBlanc P, Maltais F. Walking versus cycling: sensitivity to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(12):1517-22.
- 102- Saey D, Debigare R, LeBlanc P, Mador MJ, Cote CH, Jobin J, *et al.* Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(4):425-30.

9. ANEXOS

Anexo 1: Termo de consentimento livre e esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

.....

BAIRRO: CIDADE:

.....

CEP: TELEFONE: DDD

(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA** Avaliação de hiperinsuflação dinâmica em pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM) através de teste de exercício cardio-respiratório e verificação da resposta à broncodilatação

PESQUISADOR: Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho

CARGO/FUNÇÃO: Médico

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 31143

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

1– Desenho do estudo e objetivo(s): Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar se o senhor (a) apresenta aprisionamento de ar progressivo, ou seja, à medida que vai aumentando a carga de exercício, a dificuldade para eliminação do ar dos pulmões pode piorar, sendo um dos fatores que podem provocar falta de ar. Além disso, será avaliado se, caso o senhor (a) apresente essa alteração, se ocorre melhora da falta de ar após utilização de medicação que provoque dilatação dos brônquios, com melhora da capacidade de realização de exercício.

2 – Procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros:

Nenhum dos procedimentos abaixo é considerado experimental, estando todos bem estabelecidos na literatura.

- Avaliação clínica: questionário com perguntas simples e exame físico.

- Espirometria forçada e lenta, e pletismografia de corpo inteiro: serão medidos os volumes de ar que saem e de outros que permanecem nos pulmões após respiração espontânea e após eliminação de ar forçada.

- Capacidade de difusão do monóxido de carbono: para determinar se existe alteração na troca de oxigênio e de gás carbônico entre o ar que chega e o sangue que passa pelos pulmões.

- Teste de exercício cardio-respiratório máximo incremental, através de ciclo-ergômetro: para avaliar a capacidade máxima de exercício do senhor (a), observar se o senhor (a) tem dificuldade para eliminação do ar ao longo do exercício, e também se existem fatores relacionados ao coração e/ou aos músculos que dificultam a realização de atividades físicas. O senhor (a) realizará exercício em bicicleta ergométrica até o máximo que agüentar (pode terminar por falta de ar, fraqueza nas pernas ou por condições identificadas pelo médico que está acompanhando o exame), sendo avaliado durante todo o exame por médico e também com avaliação contínua da pressão arterial, da oxigenação e do eletrocardiograma.

- Teste de exercício cardio-respiratório submáximo, com carga constante: O senhor (a) fará exercício com uma carga que será sempre a mesma em bicicleta ergométrica e será avaliado se o senhor (a) apresentará melhora na capacidade de exercício, após utilização de medicação que promova dilatação dos brônquios.

- Ecocardiograma: para detecção de alterações no coração que possam contribuir para a dificuldade de realização de atividades físicas.

- Técnica de oscilação forçada: o paciente respira tranquilamente com um bocal conectado entre os lábios, sendo avaliado se há dificuldade para a eliminação do ar.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

- Todos os procedimentos envolvidos no estudo são considerados rotineiros e suas descrições se encontram no item anterior.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

- O senhor (a) pode apresentar algumas alterações principalmente durante os testes na bicicleta ergométrica, como elevação ou redução da pressão arterial, arritmia do coração, dor no peito, tontura, desmaio ou redução da oxigenação. Entretanto, esses eventos são raros e controláveis, e como o senhor (a) será avaliado durante todos os testes, frente a qualquer situação descrita, o exame é suspenso imediatamente e o tratamento é rapidamente efetuado, sem riscos.

5 – Benefícios para o participante: é possível que o paciente que apresente aprisionamento de ar progressivo, ou seja, à medida que vai aumentando a carga de exercício vai se agravando a dificuldade para eliminação do ar dos pulmões, possa apresentar benefício com a utilização de medicação que cause dilatação dos brônquios e essa medicação possa ser utilizada no tratamento do mesmo, reduzindo a falta de ar;

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: - Não se aplica.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho**, que pode ser encontrado no endereço **Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, sala 7079, bairro Cerqueira César**, telefone(s) 3069-7202. O pesquisador executante é o **Dr. Bruno Guedes Baldi**, que pode ser encontrado no endereço **Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, sala 7079, bairro Cerqueira César**, telefone(s) 3069-7202 ou 3069-5695. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – O Ambulatório de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, localizado no quinto andar, bloco 4A, do Prédio dos Ambulatórios, e o Setor de Pneumologia do Pronto Socorro do Instituto do Coração serão responsáveis pelo atendimento do senhor (a), caso aconteça algum dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (com nexos causal comprovado);

13 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Avaliação de hiperinsuflação dinâmica em pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM) através de teste de exercício cardio-respiratório e verificação da resposta à broncodilatação".

Eu discuti com o Dr. **Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho** e com o Dr. **Bruno Guedes Baldi** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concorde voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Medical Outcome Short-Form 36 (SF-36)

Nome:.....

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso esteja inseguro em como responder, por favor tente responder da melhor forma que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é: (circule uma)

Excelente1

Muito boa2

Boa3

Ruim4

Muito ruim5

2. **Comparada a um ano atrás**, como você classificaria sua saúde em geral, agora: (circule uma)

Muito melhor agora do que a um ano atrás1

Um pouco melhor agora que a um ano atrás2

Quase a mesma do que um ano atrás3

Um pouco pior agora do que a um ano atrás4

Muito pior agora do que a um ano atrás5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido a sua saúde**, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso quanto? (circule uma em cada linha)

Atividades	Sim Dificulta muito	Sim Dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum

a – Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b- Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c- Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d- Subir vários lances de escada	1	2	3
e- Subir um lance de escada	1	2	3
f- Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g- Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h- Andar vários quarteirões	1	2	3
i- Andar 1 quarteirão	1	2	3
j- Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as **últimas 4 semanas**, você tem alguns dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física**
(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a- Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b- Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
c- Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d- Teve dificuldade de fazer o seu trabalho ou outras atividades (por exemplo: necessitou de um esforço extra)	1	2

5. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com outra atividade diária regular, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a- Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2

b- Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
c- Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz ?	1	2

6. Durante as **últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?
(circule uma)

De forma nenhuma1
Ligeiramente2
Moderadamente 3
Bastante4
Extremamente5

7. Quanta **dor no corpo** você teve nas **últimas 4 semanas**?
(circule uma)

Nenhuma1
Muito leve2
Leve 3
Moderada4
Grave5
Muito grave6

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)?
(circule uma)

De maneira nenhuma1
Um pouco2
Moderadamente3
Bastante4
Extremamente5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxima da maneira como você se sente. Em relação às **últimas 4 semanas**:
(circule uma em cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a- Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade e cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b- Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c- Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d- Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e- Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f- Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g- Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h- quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i- Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc) ?

(circule uma)

Todo o tempo.....1

A maior parte do tempo.....2

Alguma parte do tempo.....3

Uma pequena parte do tempo.....4

Nenhuma parte do tempo.....5

11. O quanto **verdadeiro** ou **falso** é cada uma das afirmações para você?

(circule uma em cada linha)

	Definitiva- mente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitiva- mente falsa
a- Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b- Eu sou tão saudável quanto qualquer outra pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c- Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d- Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo 3: Características gerais dos controles e das pacientes

	Idade	Sexo	Peso	Altura	IMC	BDI
Controle1	36	F	50	1,59	19,8	12
Controle2	54	F	60	1,65	22,0	12
Controle3	33	F	48	1,66	17,4	12
Controle4	47	F	73	1,67	26,2	12
Controle5	34	F	62	1,67	22,2	12
Controle6	31	F	49	1,59	19,4	12
Controle7	56	F	62	1,59	24,5	12
Controle8	27	F	58	1,52	25,1	12
Controle9	35	F	59	1,6	23,0	12
Controle10	45	F	66	1,52	28,6	12
LAM1	42	F	61	1,6	23,8	12
LAM2	44	F	58	1,57	23,5	12
LAM3	32	F	54	1,67	19,4	8
LAM4	24	F	65	1,64	24,2	12
LAM5	36	F	75	1,7	25,9	10
LAM6	49	F	73	1,65	26,8	11
LAM7	42	F	77	1,72	26	6
LAM8	46	F	44	1,53	18,8	10
LAM9	43	F	67	1,7	23,2	11
LAM10	42	F	63	1,58	25,2	12
LAM11	44	F	59	1,58	23,7	12
LAM12	45	F	58	1,6	22,7	11
LAM13	30	F	65	1,62	24,8	9
LAM14	49	F	57	1,56	23,5	12
LAM15	45	F	71	1,65	26	12
LAM16	52	F	60	1,57	24,4	9
LAM17	33	F	74	1,67	26,5	9
LAM18	53	F	83	1,6	32,4	7
LAM19	43	F	61	1,53	26,1	12
LAM20	49	F	57	1,65	21	9
LAM21	47	F	53	1,58	21,2	6
LAM22	24	F	74	1,62	28,2	12
LAM23	50	F	62	1,64	23	9
LAM24	29	F	63	1,61	24,3	11
LAM25	50	F	61	1,56	25,1	12
LAM26	59	F	93	1,65	34,2	7
LAM27	58	F	60	1,58	24	12
LAM28	30	F	61	1,56	25,1	12
LAM29	31	F	61	1,67	21,9	12
LAM30	51	F	44	1,46	20,7	9
LAM31	31	F	71	1,6	27,7	12
LAM32	34	F	47	1,57	19,2	9
LAM33	26	F	63	1,57	25,6	12
LAM34	32	F	45	1,55	18,7	6
LAM35	44	F	66	1,76	21,3	12
LAM36	28	F	60	1,73	20	9
LAM37	60	F	61	1,5	27,1	9
LAM38	22	F	50	1,6	19,5	12
LAM39	67	F	64	1,64	23,8	12
LAM40	54	F	58	1,63	21,8	9
LAM41	31	F	92	1,58	36,9	12
LAM42	45	F	59	1,62	22,5	6

Anexo 4: Escores do questionário de qualidade de vida dos controles e das pacientes

	Capac. Física	Limit.Prob. Físicos	Limit.Prob. Emoc.	Bem Estar Emoc.	Vital.	Desemp. Social	Dor	Saúde Geral
Controle1	95	100	100	88	85	100	90	95
Controle2	100	100	100	80	85	75	90	70
Controle3	100	100	100	84	75	100	90	75
Controle4	100	100	100	72	60	75	80	65
Controle5	90	100	100	84	75	100	80	100
Controle6	100	100	100	92	90	100	100	100
Controle7	100	100	100	100	100	100	100	90
Controle8	80	100	100	88	50	75	77,5	55
Controle9	100	100	100	72	65	87,5	100	80
Controle10	90	75	100	92	80	87,5	65	75
LAM1	85	100	100	80	60	88	80	85
LAM2	65	0	33	84	65	88	68	50
LAM3	60	25	67	84	75	88	58	55
LAM4	75	100	100	88	85	100	70	75
LAM5	80	100	100	68	70	75	90	65
LAM6	50	0	100	76	75	100	100	60
LAM7	55	50	0	40	35	63	55	40
LAM8	100	100	100	80	90	100	100	100
LAM9	40	0	33	72	65	63	45	60
LAM10	5	0	0	32	20	13	13	25
LAM11	70	100	100	92	80	100	90	80
LAM12	55	75	67	80	80	100	45	75
LAM13	70	88	100	84	75	88	100	65
LAM14	65	50	67	44	40	25	55	60
LAM15	100	100	100	92	90	100	100	80
LAM16	95	100	100	84	95	88	90	90
LAM17	20	0	0	40	40	50	68	30
LAM18	80	100	100	68	70	100	100	75
LAM19	5	0	0	80	50	38	68	35
LAM20	80	75	100	96	80	100	68	90
LAM21	90	100	100	76	75	38	68	70
LAM22	100	100	100	72	85	50	90	75
LAM23	35	0	0	48	25	38	58	15
LAM24	100	100	100	100	100	100	100	80
LAM25	20	0	100	84	55	38	58	20
LAM26	65	50	100	80	85	88	68	55
LAM27	85	100	33	72	55	50	35	65
LAM28	100	50	0	48	25	63	90	80
LAM29	100	100	33	80	85	100	10	90
LAM30	80	75	33	52	65	75	78	75
LAM31	80	25	67	52	30	50	70	70
LAM32	50	50	67	56	30	50	45	35
LAM33	80	100	100	80	85	100	100	80
LAM34	100	100	100	80	85	100	90	100
LAM35	75	50	0	76	70	88	78	90
LAM36	35	25	100	72	70	75	45	80
LAM37	100	100	33	56	60	100	88	60
LAM38	95	100	100	80	65	100	80	80
LAM39	90	100	100	56	100	100	100	90
LAM40	50	0	0	40	20	25	45	15
LAM41	100	100	100	92	80	100	100	80
LAM42	100	100	0	56	75	75	78	65

Anexo 5: Variáveis da espirometria dos controles e das pacientes

	Pré Broncodilatador							Pós Broncodilatador						
	VEF ₁	VEF ₁ %	CVF	CVF %	VEF ₁ /CVF	CI	CI%	VEF ₁	VEF ₁ %	CVF	CVF %	VEF ₁ /CVF	CI	CI%
Controle1	3,24	111%	3,77	108%	0,86	2,39	107%							
Controle2	2,86	105%	3,56	104%	0,8	2,67	116%							
Controle3	3,07	96%	3,76	98%	0,82	2,58	110%							
Controle4	3,14	107%	3,63	100%	0,87	2,43	91%							
Controle5	3,02	94%	3,73	96%	0,81	2,53	96%							
Controle6	3,17	105%	3,54	98%	0,89	1,94	85%							
Controle7	2,72	109%	3,28	105%	0,83	2,12	95%							
Controle8	2,56	89%	2,98	89%	0,86	2,06	86%							
Controle9	2,44	82%	3,28	92%	0,74	2,35	95%							
Controle10	2,45	98%	2,96	99%	0,83	2,1	91%							
LAM1	3,16	112%	3,93	115%	0,80	3,25	136%	3,39	120%	4	117%	0,85	2,83	118%
LAM2	2,88	107%	3,59	111%	0,8	2,34	104%	3,06	114%	3,56	110%	0,86	2,47	109%
LAM3	1,64	51%	3,06	78%	0,54	1,92	77%	2,07	64%	3,14	80%	0,66	1,99	80%
LAM4	2,88	87%	3,88	99%	0,74	2,8	102%	3,15	95%	3,91	99%	0,80	2,48	90%
LAM5	2,58	79%	3,39	85%	0,76	2,75	95%	2,7	83%	3,41	86%	0,79	3,15	109%
LAM6	2,62	93%	3,41	97%	0,77	2,54	97%	2,58	91%	3,18	91%	0,81	2,63	100%
LAM7	2,57	80%	4,23	107%	0,61	2,68	92%	2,8	88%	4,38	111%	0,64	2,66	92%
LAM8	1,22	48%	2,99	99%	0,41	2,47	130%	1,26	50%	3,09	102%	0,41	2,04	107%
LAM9	1,61	52%	4,16	108%	0,39	2,94	111%	2,18	70%	4,6	120%	0,47	3,4	128%
LAM10	2,48	90%	3,08	92%	0,8	2,07	87%	2,57	93%	3,16	95%	0,81	2,11	88%
LAM11	2,87	106%	3,41	104%	0,84	2,24	98%	2,89	106%	3,3	100%	0,88	2,71	118%
LAM12	1,37	50%	2,37	71%	0,58	1,91	83%	1,43	52%	2,46	73%	0,58	1,69	73%
LAM13	0,96	31%	2,67	72%	0,36	1,72	65%	1,26	40%	3,11	83%	0,41	2,21	83%
LAM14	2,18	85%	3,31	106%	0,66	2,19	101%	2,46	96%	3,59	115%	0,69	1,55	72%
LAM15	3,46	119%	4,31	120%	0,8	3,92	149%	3,59	123%	4,43	124%	0,81	3,79	144%
LAM16	2,5	99%	3,5	113%	0,71	2,18	99%	2,6	103%	3,47	112%	0,75	2,67	121%
LAM17	2,13	66%	2,7	69%	0,79	2,14	75%	2,49	77%	2,95	76%	0,83	1,99	69%
LAM18	1,42	55%	2,78	87%	0,51	2,25	84%	1,72	66%	3,13	98%	0,55	2,62	98%
LAM19	2,27	88%	2,98	96%	0,76	2,24	99%	2,34	91%	2,83	92%	0,83	2,02	89%
LAM20	1,27	45%	2,75	79%	0,46	1,82	78%	1,21	43%	2,72	78%	0,44	1,74	75%
LAM21	0,74	28%	2,12	66%	0,35	2,07	97%	0,82	31%	2,33	72%	0,35	1,59	74%
LAM22	3,66	113%	4,38	114%	0,84	3,18	110%	3,69	114%	4,34	113%	0,85	3,07	106%
LAM23	1,95	77%	2,51	81%	0,8	1,96	88%	2,04	81%	2,53	82%	0,81	1,96	88%
LAM24	2,49	77%	3,54	91%	0,7	2,36	73%	2,4	74%	3,35	86%	0,72	1,96	60%
LAM25	1,99	72%	2,94	85%	0,68	2,51	105%	2,11	76%	3,02	88%	0,70	2,65	111%
LAM26	2	80%	3,11	99%	0,64	2,34	104%	2,12	85%	3,16	101%	0,67	2,46	110%
LAM27	1,85	76%	2,74	91%	0,68	2,13	99%	1,83	75%	2,63	87%	0,70	2,4	112%
LAM28	3,02	92%	3,74	95%	0,81	3,23	122%	3,04	93%	3,68	93%	0,83	2,15	81%
LAM29	2,59	100%	3,54	118%	0,73	2,44	124%	2,77	107%	3,51	117%	0,79	2,51	128%
LAM30	2,33	88%	3,06	94%	0,76	2,46	100%	2,43	92%	3,04	94%	0,80	2,55	103%
LAM31	3,29	112%	3,48	100%	0,94	1,79	81%	3,04	103%	3,21	92%	0,95	1,63	74%
LAM32	2,39	83%	2,89	84%	0,83	2,13	86%	2,46	85%	2,96	86%	0,83	2,21	89%
LAM33	2,72	91%	2,85	81%	0,95	1,7	78%	2,71	91%	2,79	80%	0,97	1,73	79%
LAM34	1,23	41%	3,22	89%	0,38	2,14	93%	1,5	50%	3,58	99%	0,42	1,82	79%
LAM35	2,53	87%	3,6	101%	0,7	2,4	96%	2,61	90%	3,8	107%	0,67	2,49	100%
LAM36	2,84	89%	4,41	116%	0,67	3,2	125%	3,06	96%	4,35	114%	0,70	2,87	113%
LAM37	2,02	85%	2,72	91%	0,74	2,41	88%	2,1	88%	2,71	91%	0,77	2,1	77%
LAM38	2,54	77%	2,78	72%	0,91	2,05	78%	2,6	79%	2,64	68%	0,98	2,11	80%
LAM39	1,85	84%	2,32	84%	0,8	2,57	127%							
LAM40	1,94	65%	3,56	95%	0,54	2,79	114%							
LAM41	2,93	83%	3,28	76%	0,89	2,1	73%							
LAM42	0,83	34%	1,72	59%	0,49	1,52	70%							

Anexo 6: Volumes pulmonares estáticos e DL_{CO} dos controles e das pacientes

	Pré Broncodilatador						Pós Broncodilatador					
	VR	VR%	CPT	CPT%	VR/CPT	DL _{CO}	DL _{CO} %	VR	VR%	CPT	CPT%	VR/CPT
Controle1	1,98	152%	5,83	121%	0,34	26,06	100%					
Controle2	1,95	121%	5,46	109%	0,36	24,91	96%					
Controle3	1,44	99%	5,36	101%	0,27	31,97	116%					
Controle4	1,51	94%	5,2	99%	0,29	27,91	104%					
Controle5	1,8	122%	5,56	103%	0,32	27,27	98%					
Controle6	1,3	104%	4,8	99%	0,27	25,9	98%					
Controle7	1,21	82%	4,61	100%	0,26	26,42	107%					
Controle8	0,82	80%	3,73	85%	0,22	18,66	73%					
Controle9	1,29	98%	4,5	92%	0,29	28,41	108%					
Controle10	1,45	121%	4,3	102%	0,34	27,49	114%					
LAM1	1,63	118%	5,72	119%	0,28	28,88	112%	1,59	115%	5,51	115%	0,29
LAM2	1,27	96%	4,79	105%	0,27	22,07	88%	1,11	84%	4,74	103%	0,23
LAM3	2,11	144%	5,07	94%	0,42	11,22	40%	1,93	131%	4,98	92%	0,39
LAM4	1,69	128%	5,54	105%	0,31	22,18	79%	1,5	114%	5,29	101%	0,28
LAM5	1,91	121%	5,19	93%	0,37	27,19	97%	1,83	116%	5,2	93%	0,35
LAM6	1,21	77%	4,69	92%	0,26	25,62	98%	1,44	92%	4,68	92%	0,31
LAM7	2,05	121%	6,21	110%	0,33	12,43	44%	2,09	124%	6,16	109%	0,34
LAM8	2,78	226%	5,75	134%	0,48	10,67	44%	2,36	192%	5,22	122%	0,45
LAM9	3,16	193%	7,31	133%	0,43	12,59	46%	2,68	163%	7,42	135%	0,36
LAM10	1,42	108%	4,44	95%	0,32	20,91	82%	1,42	108%	4,41	94%	0,32
LAM11	1,26	90%	4,54	98%	0,28	19,01	75%	1,46	104%	4,7	101%	0,31
LAM12	2,11	151%	4,41	92%	0,48	10,34	40%	2,01	144%	4,38	92%	0,46
LAM13	2,64	200%	5,29	104%	0,50	10,74	40%	2,22	168%	5,5	108%	0,40
LAM14	2,07	154%	5,2	117%	0,40	17,95	73%	1,71	128%	5,01	112%	0,34
LAM15	2,08	136%	6,32	115%	0,33	27,44	103%	2,08	136%	6,41	125%	0,32
LAM16	1,16	83%	4,48	100%	0,26	12,9	53%	1,43	103%	4,69	104%	0,31
LAM17	1,19	80%	4,08	76%	0,29	19,97	72%	1,21	82%	4,07	76%	0,30
LAM18	3,92	265%	6,81	145%	0,57	16,51	66%	2,97	201%	6,59	140%	0,45
LAM19	1,21	101%	4,37	101%	0,28	15,53	63%	1,52	127%	4,38	102%	0,35
LAM20	2,83	180%	5,58	110%	0,51	6,8	26%	2,81	179%	5,49	108%	0,51
LAM21	3,6	263%	5,45	118%	0,66	4,9	20%	3,3	241%	5,44	118%	0,61
LAM22	1,13	90%	5,3	104%	0,21	25,06	91%	1,21	96%	5,35	104%	0,23
LAM23	1,39	103%	3,98	89%	0,35	13,12	53%	1,46	108%	3,94	89%	0,37
LAM24	1,46	105%	4,68	89%	0,31	13,46	49%	1,38	99%	4,99	95%	0,28
LAM25	1,94	125%	4,78	95%	0,41	21,11	81%	1,99	128%	4,92	98%	0,40
LAM26	2,35	151%	5,41	115%	0,43	10,92	44%	2,3	148%	5,51	117%	0,42
LAM27	1,97	134%	4,62	102%	0,43	17,6	72%	2,14	146%	4,68	104%	0,46
LAM28	2,03	140%	5,79	107%	0,35	28,73	103%	1,36	94%	4,88	90%	0,28
LAM29	1,15	126%	4,67	119%	0,25	22,26	92%	1,31	144%	4,73	120%	0,28
LAM30	2	137%	5	106%	0,4	16,36	65%	2,12	145%	5,12	108%	0,41
LAM31	1,27	106%	4,48	95%	0,28	22,69	87%	1,77	148%	4,1	87%	0,43
LAM32	1,22	99%	4,04	86%	0,3	25,45	98%	1,15	93%	4,03	86%	0,29
LAM33	1,28	116%	3,97	86%	0,32	23,82	91%	2,26	205%	4,86	105%	0,47
LAM34	1,79	139%	5,06	103%	0,35	6,96	26%	1,21	94%	4,74	97%	0,26
LAM35	1,45	97%	5,06	100%	0,29	19,44	74%	1,45	97%	5,06	100%	0,29
LAM36	2,17	163%	6,34	123%	0,34	17,68	64%	1,69	127%	5,91	115%	0,29
LAM37	2,2	148%	4,88	109%	0,45	13,12	54%	1,9	128%	4,53	101%	0,42
LAM38	1,82	146%	4,57	89%	0,4	22,55	81%	1,8	144%	4,49	87%	0,40
LAM39	1,74	116%	4,39	103%	0,4	14,9	64%					
LAM40	3,36	185%	6,59	118%	0,51	16,56	61%					
LAM41	3,06	181%	6,06	100%	0,5	21,27	72%					
LAM42	2,11	185%	3,79	93%	0,56	5,53	23%					

Anexo 7: Variáveis obtidas no pico do esforço do TECP incremental dos controles e das pacientes

	Carga	$\dot{V}O_2$	RER	V_E	%VVM	V_T	f	FC	SpO ₂ min	Borg Dispneia	$\Delta CI(L)$
Controle1	110	1176	1,34	57	60%	1970	29	155	98	0	0,61
Controle2	143	1346	1,33	74	43%	1920	38	167	96	0	0,24
Controle3	130	1344	1,53	73	56%	1780	41	174	97	0	0,06
Controle4	142	1390	1,36	59	61%	1950	31	164	98	5	0,13
Controle5	140	1491	1,49	72	43%	1760	41	176	99	6	-0,17
Controle6	165	1450	1,3	69	53%	1500	46	180	98	4	0,07
Controle7	141	1270	1,65	74	47%	1800	41	178	97	0,5	0,28
Controle8	120	1139	1,38	50	52%	1440	38	158	98	4	0,05
Controle9	117	1164	1,28	48	56%	1190	40	110	98	0	0,1
Controle10	118	1302	1,12	42	52%	1220	34	158	98	4	0,14
LAM1	127	1495	1,42	106	11%	1900	56	168	97	9	-0,81
LAM2	124	1277	1,4	62	50%	1690	37	177	95	9	0,01
LAM3	106	1206	1,28	65	0%	1340	49	153	88	9	-0,24
LAM4	123	1614	1,22	60	26%	1760	34	156	94	1	0,23
LAM5	108	1516	1,29	53	51%	1870	28	141	93	4	-0,71
LAM6	115	1300	1,5	72	29%	1580	46	170	98	2	-0,25
LAM7	65	785	1,21	42	27%	1610	26	130	99	5	-0,07
LAM8	68	684	1,3	34	21%	1120	30	137	88	6	-0,49
LAM9	121	1429	1,12	51	0%	1680	30	159	94	3	-0,63
LAM10	98	1143	1,34	43	31%	1310	33	156	97	0	0,06
LAM11	126	1613	1,19	65	22%	2030	32	172	96	1	0,01
LAM12	80	1042	1,13	49	29%	1360	41	154	86	3	-0,46
LAM13	85	984	1,07	34	29%	1260	27	163	80	5	-0,31
LAM14	141	1899	1,09	67	11%	1830	37	157	97	0	-0,32
LAM15	116	1288	1,42	60	53%	1830	33	132	97	5	0,06
LAM16	64	837	1,28	40	66%	1269	35	128	96	5	-0,33
LAM17	113	1393	1,1	40	50%	1470	28	141	96	4	-0,12
LAM18	100	1306	1,14	50	39%	1150	44	135	97	10	-0,68
LAM19	82	879	1,36	42	49%	1550	27	156	96	9	-0,23
LAM20	60	717	1,02	33	26%	800	42	128	82	3	-0,29
LAM21	43	622	0,96	23	8%	750	31	150	85	8	-0,79
LAM22	126	1654	1,16	64	44%	2260	29	154	98	2	0,51
LAM23	79	894	1,15	26	69%	1290	24	90	88	5	0,07
LAM24	121	1693	1,1	78	23%	1640	48	170	87	6	-0,34
LAM25	123	1370	1,32	60	42%	1550	39	154	97	9	0,02
LAM26	93	1029	1,34	67	23%	1560	43	138	90	7	-0,31
LAM27	91	1053	1,38	57	43%	1240	46	143	97	3	-0,39
LAM28	114	1486	1,18	59	56%	1550	38	159	97	7	-0,1
LAM29	89	896	1,56	52	34%	1270	41	158	98	5	0,04
LAM30	75	1132	1,08	53	48%	1680	31	151	93	7	-0,01
LAM31	117	1556	1,14	54	52%	1790	30	168	98	1	0,33
LAM32	87	1323	1,1	48	46%	1240	39	153	98	7	-0,11
LAM33	113	1566	1,17	56	62%	1150	49	171	99	6	-0,18
LAM34	62	639	1,25	51	18%	1280	40	154	84	8	-0,53
LAM35	136	1049	1,25	42	61%	1580	27	169	91	4	0,16
LAM36	132	1345	1,4	75	20%	1580	47	169	92	9	-0,53
LAM37	58	1040	1,11	51	48%	1320	39	132	91	10	-0,28
LAM38	133	1419	1,21	55	53%	1410	39	150	97	1	0,04
LAM39	97	1107	1,31	57	46%	1390	41	121	97	3	-0,29
LAM40	115	1427	1,04	65	35%	1670	39	166	95	6	-0,61
LAM41	150	1706	1,03	53	63%	2320	23	160	97	7	-0,31
LAM42	57	677	1,08	26	28%	1100	28	154	80	8	-0,4

Anexo 8: Variáveis obtidas no teste de caminhada de 6 minutos das pacientes

	Distância (m)	Distância (%)	SpO ₂ mín	ΔSpO ₂	Borg Dispneia Final
LAM1	651	111	96	-2	9
LAM2	633	99	86	-12	3
LAM3	540	87	95	-2	4
LAM4	468	81	79	-14	7
LAM5	615	101	92	-5	2
LAM6	468	80	80	-13	3
LAM7	516	84	81	-14	5
LAM8	612	109	94	-3	0
LAM9	504	91	91	-5	4
LAM10	555	106	90	-5	10
LAM11	429	73	79	-12	5
LAM12	411	71	82	-12	5
LAM13	507	87	87	-7	2
LAM14	450	84	84	-10	7
LAM15	594	111	93	-3	1
LAM16	624	100	98	-1	2
LAM17	447	72	80	-11	5
LAM18	645	102	90	-7	2
LAM19	474	100	88	-9	7
LAM20	588	119	90	-6	1
LAM21	500	84	90	-6	3
LAM22	530	81	96	-2	5
LAM23	441	80	80	-12	8
LAM24	615	106	92	-4	3
LAM25	402	66	92	-4	3
LAM26	636	101	95	-3	1
LAM27	630	109	95	-3	0
LAM28	522	90	96	-1	0
LAM29	600	105	94	-3	2
LAM30	480	78	97	0	2
LAM31	579	103	95	-1	4
LAM32	642	111	96	-1	1
LAM33	561	101	85	-11	2
LAM34	522	95	87	-7	3
LAM35	690	116	98	0	1
LAM36	603	95	97	-1	2
LAM37	453	73	92	-6	0
LAM38	537	90	97	-1	4
LAM39	588	99	90	-6	1
LAM40	660	104	93	-6	0

Anexo 9: Variáveis obtidas no TECP com carga constante (*isotime*) das pacientes

	Pré Broncodilatador								Pós Broncodilatador							
	Tempo	V _E	% VVM	V _T	f	SpO ₂	Borg Disp	ΔCI	Tempo	V _E	% VVM	V _T	f	SpO ₂	Borg Disp	ΔCI
LAM1	5,0	63	0	1,37	51	87	10	-0,22	4,1	67	0	1,41	45	95	10	-0,27
LAM2	6,2	54	0	1,6	31	93	3	-0,29	6,0	54	0	1,55	36	97	3	-0,61
LAM3	3,4	32	33	1,01	29	82	10	-0,30	4,3	37	23	1,16	34	93	10	-0,77
LAM4	16,8	63	16	1,75	38	95	0	-0,11	16,4	63	16	1,86	40	99	0	0
LAM5	5,7	42	42	1,49	38	95	10	0,06	6,8	51	38	1,55	41	97	10	-0,20
LAM6	3,3	47	29	1,08	42	80	10	-0,62	4,2	47	29	1,23	43	81	9	-0,66
LAM7	7,6	53	57	2,15	29	95	5	-0,47	8,3	48	60	2,17	28	98	4	-0,49
LAM8	3,5	33	38	1,1	36	88	9	-0,89	2,0	32	39	0,94	31	93	4	-1,07
LAM9	4,9	82	34	1,57	52	96	8	-0,01	6,3	99	21	2,02	56	98	8	-0,02
LAM10	5,7	43	42	1,23	35	84	10	-0,45	5,8	39	48	1,22	33	95	8	-0,51
LAM11	3,9	28	77	1,27	33	97	5	-0,16	2,1	27	78	1,48	29	96	5	-0,02
LAM12	2,6	41	9	0,87	47	80	7	-0,52	2,5	38	15	0,89	46	90	5	-0,25
LAM13	2,1	23	9	0,74	29	85	5	-0,43	2,0	23	10	0,72	33	93	5	-0,53
LAM14	2,7	64	39	1,71	34	83	8	-0,53	3,2	65	38	1,84	35	94	7	-0,43
LAM15	3,0	72	24	1,77	46	97	4	-0,65	5,7	75	20	1,73	46	98	5	-0,40
LAM16	4,4	65	29	1,15	47	98	5	-0,25	3,6	62	33	1,23	48	98	4	-0,56
LAM17	4,8	47	68	1,44	45	98	5	-0,16	4,1	60	59	1,41	44	98	5	0,41
LAM18	5,4	64	47	1,79	46	92	10	-0,38	5,5	71	41	1,81	51	93	9	-0,28
LAM19	4,9	46	54	1,56	48	91	10	-0,33	5,0	57	43	1,2	52	91	9	-0,12
LAM20	3,6	63	49	1,63	39	97	9	-0,30	4,0	63	49	1,75	37	98	10	0,11
LAM21	5,6	59	33	1,75	35	98	4	-0,38	7,1	52	42	1,77	35	99	3	-0,33
LAM22	5,7	54	49	1,91	32	96	4	-0,17	4,3	67	37	1,68	37	97	4	-0,42
LAM23	4,6	44	49	2,15	28	97	4	-0,05	4,0	47	45	1,88	27	98	3	0,16
LAM24	3,5	41	56	1,47	37	97	0	-0,03	3,6	41	55	1,51	37	97	2	0
LAM25	13,7	67	35	1,83	39	95	1	0,06	14,0	72	30	1,91	44	96	1	-0,05
LAM26	3,8	50	63	2,51	20	97	5	-0,34	3,6	56	59	1,85	31	96	9	-0,45
LAM27	4,0	48	35	1,65	34	99	3	0,16	4,0	42	44	1,58	29	98	5	-0,12
LAM28	7,8	61	43	2,43	29	97	2	0,09	7,8	61	43	2,33	27	97	4	0,25
LAM29	3,6	31	60	1,35	25	88	4	-0,16	3,7	27	64	1,42	19	94	5	0,01
LAM30	4,5	55	50	1,84	30	96	7	-0,47	4,7	51	53	1,91	34	98	9	-0,44
LAM31	7,7	54	59	1,65	36	98	10	0,19	7,5	55	60	1,74	36	98	9	0,10
LAM32	6,7	58	36	1,24	46	98	4	0,15	7,7	59	35	1,31	44	98	4	0,16
LAM33	7,4	58	43	2,11	36	93	10	0	5,9	57	44	1,89	33	96	9	0,13
LAM34	7,4	47	68	1,39	32	97	1	0,19	10,6	49	66	1,45	34	99	1	0,02
LAM35	8,1	38	57	1,24	41	97	6	-0,20	5,0	45	50	1,28	42	97	5	-0,27
LAM36	5,3	72	33	2,05	36	92	4	-0,20	5,3	60	45	1,96	30	91	5	-0,08
LAM37	1,7	37	53	1,25	30	98	7	0,09	2,2	38	52	1,19	34	97	10	-0,06
LAM38	14,3	50	58	1,62	40	94	1	0,25	14,3	50	58	1,62	36	94	2	0,29

Anexo 10: Primeiro artigo publicado da tese

Exercise Performance and Dynamic Hyperinflation in Lymphangioleiomyomatosis

Bruno G. Baldi¹, André L. P. Albuquerque¹, Suzana P. Pimenta¹, João M. Salge¹, Ronaldo A. Kairalla¹, and Carlos R. R. Carvalho¹

¹Pulmonary Division, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

Rationale: Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is characterized by exercise performance impairment. Although airflow limitation is common, no previous studies have evaluated the prevalence and impact of dynamic hyperinflation (DH) in LAM.

Objectives: To investigate the dynamic responses during maximal exercise and the prevalence, predictors, and repercussions of DH in LAM.

Methods: Forty-two patients with LAM performed symptom-limited incremental cycle exercise and pulmonary functions tests (PFTs) and were compared with 10 age-matched healthy women. Dyspnea intensity, inspiratory capacity, oxygen saturation, and cardiac, metabolic, and respiratory variables were assessed during exercise. Patients with LAM also performed a 6-minute walk test (6MWT).

Measurements and Main Results: Patients with LAM had higher baseline dyspnea, poorer quality of life, obstructive pattern, air trapping, and reduced diffusing capacity of carbon monoxide in PFTs. Although they had the same level of regular physical activity, their maximal exercise performance was reduced and was associated with ventilatory limitation, greater desaturation, and dyspnea. The prevalence of DH was high in LAM (55%), even in patients with mild spirometric abnormalities, and was correlated with airflow obstruction, air trapping, and diffusing capacity of carbon monoxide. Compared with the non-DH subgroup, the patients who developed DH had a ventilatory limitation contributing to exercise cessation on cycling and higher desaturation and dyspnea intensity during the 6MWT.

Conclusions: Ventilatory limitation and gas exchange impairment are important causes of exercise limitation in LAM. DH is frequent in LAM, even in patients with mild spirometric abnormalities. DH was associated with the severity of disease, higher dyspnea, and lower oxygen saturation. In the 6MWT, desaturation and dyspnea were greater in patients with DH.

Keywords: lymphangioleiomyomatosis; obstructive lung disease; pulmonary function tests; exercise test

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare idiopathic disease, mainly affecting women of reproductive age, that is characterized by the proliferation of atypical muscle cells (LAM cells) around

AT A GLANCE COMMENTARY

Scientific Knowledge on the Subject

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is characterized by exercise limitation that is sometimes out of proportion to the degree of airway obstruction. The frequency and clinical and functional correlations of dynamic hyperinflation (DH) are not known.

What This Study Adds to the Field

DH during exercise is common in patients with LAM, even in those with mild spirometric abnormalities, and is correlated with FEV₁, diffusing capacity of carbon monoxide, residual volume/TLC and Borg dyspnea scores. DH is associated with greater desaturation and dyspnea in the 6-minute walk test.

the airways, blood vessels, and lymphatics, which can result in vascular and airway obstruction and cyst formation (1–4). The main clinical features are progressive dyspnea, pneumothorax, chylothorax, and, occasionally, hemoptysis (1–5). An obstructive pattern, with air trapping, and a reduction in the diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide (DL_{CO}) are the most common abnormalities found in pulmonary function tests (PFTs) (4, 6, 7). The mechanisms responsible for airflow limitation in LAM are atypical muscle cell proliferation around airways and elastic recoil reduction secondary to connective tissue matrix destruction caused by the increased activity of matrix metalloproteinases (MMPs) and the lower activity of MMP inhibitors in LAM lesions (7–10).

In patients with LAM, cardiopulmonary exercise testing (CPET) may add complementary information to the tests given at rest because exercise intolerance is a common complaint. Even those patients with normal PFT results may present with dyspnea, hypoxemia, and exercise limitation (1, 11–13). A few studies have evaluated exercise performance during CPET in patients with LAM and showed a high prevalence of reduced maximal work load and oxygen consumption ($\dot{V}O_2$). The mechanisms responsible for exercise limitation in these studies were multifactorial and included ventilatory and gas exchange abnormalities, cardiovascular dysfunction, muscle fatigue, and pulmonary hypertension (11–13). However, none of these studies evaluated patients with LAM during exercise using a healthy control group to compare the physiological and sensorial responses.

Dynamic hyperinflation (DH) is the progressive inflation of lung volumes during exercise, in which there is expiratory flow limitation in response to an increase in $\dot{V}_E$. The presence of DH has been confirmed in several studies of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in which DH was found to substantially contribute to augmented dyspnea and exercise limitation (14–16). As the obstructive pattern is very prevalent in the PFTs of patients with LAM, DH is a plausible mechanism for the

(Received in original form March 1, 2012; accepted in final form June 11, 2012)

Author Contributions: B.G.B. contributed to the study design, data collection, data analysis, and writing and review of the manuscript. A.L.P.A. contributed to the study design, data analysis, and writing of the manuscript. S.P.P. contributed to the study design, data analysis, and manuscript review. J.M.S. contributed to the study design and writing of the manuscript. R.A.K. contributed to the study design and manuscript review. C.R.R.C. contributed to the study design, data analysis, and manuscript review.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Bruno G. Baldi, M.D., Dr. Enéas de Carvalho Aguiar Avenue, 44, Fifth floor, Postal Code 05403-900, São Paulo, Brazil. E-mail: bruno.guedes2@terra.com.br

This article has an online supplement, which is accessible from this issue's table of contents at www.atsjournals.org

Am J Respir Crit Care Med Vol 186, Iss. 4, pp 341–348, Aug 15, 2012

Copyright © 2012 by the American Thoracic Society

Originally Published in Press as DOI: 10.1164/rccm.201203-0372OC on June 14, 2012

Internet address: www.atsjournals.org

exercise limitation experienced in this population. Our hypothesis is that the development of DH during exercise is common among patients with LAM and that it is associated with greater dyspnea and exercise limitation.

Therefore, the aims of this study were to evaluate dynamic responses during maximal exercise and the prevalence, predictors, and repercussions of DH in patients with LAM in comparison to healthy controls. We also investigated the quality of life, regular physical activity, and performance during a 6-minute walk test (6MWT) in this population. Some of the results of this study have been previously reported in the form of an abstract (17).

METHODS

Subjects

All patients with LAM who were seen in the interstitial lung diseases outpatient clinic of the Pulmonary Division of the Hospital das Clinicas of the University of Sao Paulo were invited to participate in the study. The diagnosis of LAM was established according to the guidelines of the European Respiratory Society (1). The protocol was approved by the local research ethics committee, and all patients signed the informed consent form.

The patients were clinically stable for at least 6 weeks and were excluded if they underwent lung transplantation, used supplemental oxygen, or had musculoskeletal disorders, heart disease, or any other disabling condition that could interfere with the tests. Ten age-matched healthy women were also studied.

Study Protocol

The patients included in the protocol performed PFTs and symptom-limited incremental CPET on a cycle ergometer at the first visit. After

3 days, they underwent 6MWT. Nonsmoking healthy women were recruited from the local community and performed PFTs and CPET as a control group.

Measurements

Dyspnea and quality of life were assessed using the modified Baseline Dyspnea Index and the Short Form 36 Health Survey (SF-36) questionnaire, which has been validated for the Brazilian population (18–21). The level of daily physical activity based on aerobic exercises was evaluated by a specific questionnaire that had been validated previously (22).

Pulmonary function tests. All measurements were obtained based on the recommended standards (23–25). Spirometry was performed using a calibrated pneumotachograph (Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN), and lung volumes and DL_{CO} values were obtained with a body plethysmograph (Elite Dx, Elite Series; Medical Graphics Corporation). The following variables were obtained: FVC, FEV₁, inspiratory capacity (IC), TLC, residual volume, maximal voluntary ventilation (MVV), and DL_{CO} . Predicted values were derived from the Brazilian population (26–28).

Cardiopulmonary exercise test. A ramp symptom-limited CPET was performed using a cycle (Corival, Lode B.V.; Medical Technology, Groningen, The Netherlands) consisting of 2 minutes of rest, a 2-minute warm-up (unloaded pedaling), and an incremental work-rate period (increase from 10 to 20 W/min, taking into account the level of daily activity). Oxygen saturation (SpO_2) as measured by pulse oximetry (Onyx, model 9500; Nonin, Plymouth, MN) and electrocardiography (Welch Allyn CardioPerfect, Inc., NY) were monitored continuously. Blood pressure and modified Borg scales for leg discomfort and dyspnea were evaluated at rest, every 2 minutes, and at peak exercise (29). The following variables were recorded (CardiO₂ System; Medical Graphics Corporation) breath-by-breath and expressed as the average of the last 15 seconds of rest, of each second minute during exercise and of peak exercise: work rate (WR), $\dot{V}O_2$, $\dot{V}E$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}T$, respiratory rate, respiratory

TABLE 1. COMPARISON OF POPULATION CHARACTERISTICS, SHORT FORM 36 HEALTH SURVEY DATA, AND PULMONARY FUNCTION TESTS BETWEEN PATIENTS WITH LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS AND NORMAL SUBJECTS

	Normal Subjects (n = 10)	Patients with LAM (n = 42)
Age, yr	40 ± 10	42 ± 11
BMI, kg/m ²	22.8 ± 3.4	24.3 ± 3.8
Baseline dyspnea index SF-36	12 (12–12)	11 (9–12)*
Physical functioning	96 ± 7	71 ± 27*
Role limitations due to physical health	98 ± 8	64 ± 41*
Role limitations due to emotional problems	100 ± 0	65 ± 42*
Energy and fatigue	77 ± 15	66 ± 23
Emotional well-being	85 ± 9	71 ± 18*
Social functioning	90 ± 11	75 ± 27
Pain	87 ± 12	72 ± 24
General health	81 ± 15	66 ± 23
FEV ₁ , L	2.87 ± 0.31	2.23 ± 0.71*
% predicted	100 ± 9	78 ± 23*
FVC, L	3.45 ± 0.31	3.21 ± 0.62
% predicted	99 ± 6	93 ± 15
FEV ₁ /FVC	0.83 ± 0.04	0.69 ± 0.16*
IC, L	2.32 ± 0.25	2.38 ± 0.49
% predicted	97 ± 10	97 ± 19
RV, L	1.44 (1.29–1.8)	1.92 (1.28–2.17)
% predicted	107 ± 22	139 ± 45*
TLC, L	4.93 ± 0.66	5.11 ± 0.83
% predicted	101 ± 10	104 ± 14
RV/TLC	0.30 ± 0.04	0.38 ± 0.1*
DL_{CO} , ml/min/mm Hg	26.5 ± 3.4	17.5 ± 6.5*
% predicted	101 ± 12	67 ± 24*

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; DL_{CO} = lung diffusing capacity for carbon monoxide; IC = inspiratory capacity; LAM: lymphangioleiomyomatosis; RV = residual volume; SF-36 = Short Form 36 Health Survey.

Values are the mean ± SD or median (25th–75th percentiles).

* $P < 0.05$.

exchange rate (RER), and heart rate (HR). IC maneuvers were measured at rest, every 2 minutes during exercise, and at the end of exercise. Assuming that the TLC remained constant during exercise, IC variations of at least 10% from baseline were used to establish DH (30). Predicted values for CPET were calculated from the Brazilian population (31).

6MWT. Patients with LAM performed the 6MWT according to recommended standards (32). HR and SpO₂ were measured at rest, every minute, and at the end of exercise. Breathlessness was evaluated using a modified Borg scale before and at the end of exercise (29). The 6-minute walking distance was recorded and expressed as the percentage of that predicted for the Brazilian population (33).

Statistical Analysis

Data are reported as the mean $\pm$ SD for variables with normal distribution or as the median (25th–75th percentiles) for the variables with nonnormal distribution. Unpaired *t* tests or the Mann-Whitney *U* test were used to compare continuous variables. Categorical variables were compared with Fisher exact test or the Chi-square test. A two-way repeated-measures analysis of variance was used to analyze time course differences of the variables with normal distribution and to evaluate differences between groups. Pearson correlation coefficient was used to evaluate the association between variables. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to identify the FEV₁ (% predicted) and FEV₁/FVC with the best accuracy for predicting the occurrence of DH ($\geq 10\%$ drop in IC). Differences were considered significant if *P* was less than 0.05. Data were analyzed with SigmaStat version 3.5 (Systat Software, Inc., San Jose, CA).

RESULTS

Of the 55 patients followed in our outpatient clinic, 8 were excluded because of their use of supplemental oxygen (*n* = 6), joint disease (*n* = 1), or severe obesity (*n* = 1); 5 refused to participate in the study. Therefore, 42 women with LAM were enrolled: 6 (14%) patients had tuberous sclerosis, 24 (57%) had renal angiomyolipoma, 25 (59%) had a history of pneumothorax, 6 (15%) had a history of chylothorax, and 8 (19%) were ex-smokers. The diagnosis of LAM was confirmed by tissue biopsy in 35 patients (83%) and by clinical and tomographic evaluation in the remainder of the patients. The mean age of the patients enrolled in the study was 42 ± 11 years, and the median time from diagnosis was 35 months.

The general characteristics of the patients with LAM and the healthy individuals paired by age and body mass index are presented in Table 1. The patients with LAM experienced higher breathlessness and an impaired quality of life, with worse scores in the physical and emotional domains. With respect to the functional characteristics, the patients with LAM had airway obstruction, air trapping, and lower DL_{CO} than that of the control subjects. The prevalence of an FEV₁ below the lower limit of normal (LLN) was higher in the patients with LAM (40 vs. 0%, *P* = 0.02).

According to the questionnaire regarding daily activity, there was no significant difference in the performance of regular physical activities comparing normal subjects and those with LAM (70 vs. 45%, respectively; *P* = 0.29).

Exercise Performance

Table 2 shows CPET data at peak exercise. LAM was associated with diminished exercise performance (WR), and in contrast to the control subjects who were all above the LLN, 24 patients with LAM (57%) had a WR lower than the LLN. Taking into account the ventilatory response, the final breathing

TABLE 2. COMPARISON OF INCREMENTAL CARDIOPULMONARY EXERCISE TESTING ON A CYCLE ERGOMETER (PEAK EXERCISE DATA) BETWEEN PATIENTS WITH LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS AND NORMAL SUBJECTS

	Normal Subjects (<i>n</i> = 10)	Patients with LAM (<i>n</i> = 42)
Exercise time, min	6.7 $\pm$ 1	6.8 $\pm$ 1.5
Work rate, W	133 $\pm$ 17	101 $\pm$ 27*
% predicted	99 $\pm$ 16	76 $\pm$ 18*
$\dot{V}O_2$, ml/min	1,307 $\pm$ 121	1,216 $\pm$ 333
ml/kg/min	22.5 $\pm$ 3.8	19.6 $\pm$ 5.9
% predicted	90 $\pm$ 10	83 $\pm$ 21
RER	1.35 $\pm$ 0.15	1.20 $\pm$ 0.16*
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope	31 $\pm$ 4	35 $\pm$ 8
$\dot{V}E$, L/min	62 $\pm$ 12	53 $\pm$ 16
Breathing reserve, % MVV	52 $\pm$ 6	37 $\pm$ 18*
$\dot{V}T$, L	1.65 $\pm$ 0.29	1.50 $\pm$ 0.33
<i>f</i> , breaths/min	37 $\pm$ 5	36 $\pm$ 8
HR, beats/min	165 (158–176)	154 (141–163)*
% predicted	91 $\pm$ 13	86 $\pm$ 9
$\dot{V}O_2$ /HR, ml/beat/min	8.3 $\pm$ 1.2	8.1 $\pm$ 2
% predicted	101 $\pm$ 13	96 $\pm$ 22
SpO ₂ , %	98 $\pm$ 1	93 $\pm$ 5*
Borg dyspnea score	2 (0–4)	5 (3–8)*
Borg leg discomfort score	7 (6–7)	7 (5–9)
Δ IC from rest, L	0.15 $\pm$ 0.2	–0.23 $\pm$ 0.3*
%	8 $\pm$ 11	–10 $\pm$ 13*
IRV, L	0.70 (0.63–0.83)	0.52 (0.34–0.75)
%TLC	15 (12–18)	11 (6–15)

Values are the mean $\pm$ SD or median (25th–75th percentiles).

Definition of abbreviations: Δ IC = inspiratory capacity variation; *f* = respiratory rate; HR = heart rate; IRV = inspiratory reserve volume; LAM = lymphangioleiomyomatosis; MVV = maximal voluntary ventilation; RER = respiratory exchange rate; SpO₂ = oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry; $\dot{V}O_2$ /HR = oxygen pulse.

* *P* < 0.05.

reserve (% MVV) was significantly reduced in the patients with LAM, who also demonstrated a trend toward a greater ventilatory response during exercise (higher $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope). Finally, LAM resulted in higher oxygen desaturation (31% of patients had SpO₂ values that were reduced by at least 4%, which was not found in control subjects), more breathlessness (augmented Borg score), and a greater prevalence of dyspnea as the major reason for CPET interruption (29 vs. 0%, *P* = 0.09), whereas all healthy subjects stopped the test because of leg discomfort.

Our evaluation of the time course during CPET in both groups (*see* Figure E1 in the online supplement) drew attention to the fact that the patients with LAM were submitted to a higher ventilatory constraint over the whole exercise duration, with a lower SpO₂, than the healthy control subjects. In addition, the patients with LAM had more breathlessness very early, and even when the ventilatory demand during exercise was corrected, LAM resulted in higher dyspnea (Figure 1).

DH occurred at a higher prevalence (55%) in patients with LAM, as confirmed by the greater reduction in IC during exercise, compared with no occurrence of DH in the normal subjects. As shown in Figure 2, the decrease in IC (% decrease compared with the resting value) during CPET correlated best with the FEV₁ (% predicted), the residual volume/TLC ratio, the DL_{CO} (% predicted), and the Borg dyspnea score.

The ROC curve analysis showed that the FEV₁ (% predicted) with the highest accuracy to predict DH was 86% (area under the curve = 0.801; 95% CI, 0.67–0.93; *P* < 0.001), whereas the FEV₁/FVC ratio was 0.72 (area under the curve = 0.815; 95% CI, 0.68–0.95; *P* < 0.001) (Figure E2).

Figure 1. Box plots of the Borg dyspnea score are expressed against exercise time (A) and $\dot{V}_E$ (B) for the patients with lymph-angioleiomyomatosis (shaded bars) and compared with the healthy subjects (open bars). Boxes represent the 25th to 75th percentiles. The median is the horizontal dark line within the box. * $P < 0.05$.

Comparison between the DH and non-DH Subgroups

We then compared the 23 patients with LAM who developed DH (subgroup DH) with the 19 who did not fulfill the criteria for DH (subgroup non-DH). Illustrative cases of flow-volume curves at rest and during exercise of patients from each subgroup are shown in Figure E3. Table 3 shows the general characteristics, the results of the SF-36, and the PFT data for both subgroups. Mean age was similar between the subgroups, whereas

patients with DH had a longer duration since diagnosis and greater dyspnea intensity. The quality of life was very similar between the subgroups. Functionally, the patients with DH during exercise were characterized by airflow obstruction, air trapping, and gas exchange impairment.

There was no difference in the performance of regular physical activities reported on the questionnaire when comparing the DH and non-DH subgroups (48 vs. 42%, respectively; $P = 0.95$).

Figure 2. In the entire population ($n = 52$; lymphangioleiomyomatosis [solid circles] plus normal subjects [open circles]) the best correlations (Pearson correlation coefficient, r) of inspiratory capacity variation (ΔIC %) were as follows: (A) FEV₁ % predicted; (B) residual volume/TLC; (C) lung diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO} % predicted); (D) Borg dyspnea score.

TABLE 3. COMPARISON OF POPULATION CHARACTERISTICS, PULMONARY FUNCTION TESTS, AND MEDICAL OUTCOMES SHORT FORM 36 HEALTH SURVEY DATA BETWEEN THE LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS SUBGROUPS (DYNAMIC HYPERINFLATION VS. NON-DYNAMIC HYPERINFLATION)

	Subgroup DH (n = 23)	Subgroup Non-DH (n = 19)
Age, yr	44 ± 12	39 ± 10
Time from diagnosis, mo	60 (24–94)	16 (4–36)*
BMI, kg/m ²	24.1 ± 4.8	24.5 ± 2.4
Baseline dyspnea index SF-36	9 (8–12)	12 (9–12)*
Physical functioning	64 ± 28	79 ± 25*
Role limitations due to physical health	59 ± 45	70 ± 37
Role limitations due to emotional problems	68 ± 42	61 ± 42
Energy and fatigue	66 ± 21	65 ± 24
Emotional well-being	72 ± 19	69 ± 17
Social functioning	73 ± 29	78 ± 25
Pain	73 ± 23	71 ± 26
General health	63 ± 22	69 ± 23
Pulmonary function		
FEV ₁ , L	1.88 ± 0.7	2.65 ± 0.47*
% predicted	67 ± 24	91 ± 15*
FVC, L	3.07 ± 0.64	3.39 ± 0.55*
% predicted	89 ± 16	97 ± 14*
FEV ₁ /FVC	0.61 ± 0.17	0.78 ± 0.08*
IC, L	2.29 ± 0.46	2.48 ± 0.51
% predicted	96 ± 21	100 ± 18
RV, L	2.11 (1.82–2.82)	1.39 (1.21–1.91)*
% predicted	151 (124–185)	106 (96–128)*
TLC, L	5.31 ± 0.89	4.88 ± 0.68
% predicted	109 ± 15	99 ± 10*
RV/TLC	0.43 ± 0.10	0.31 ± 0.05*
D _{LCO} , ml/min/mmHg	14.5 ± 6.4	21.1 ± 4.5*
% predicted	55 ± 24	80 ± 16*

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; DH = dynamic hyperinflation; D_{LCO} = lung diffusing capacity for carbon monoxide; IC = inspiratory capacity; LAM = lymphangioleiomyomatosis; RV = residual volume; SF-36 = Short Form 36 Health Survey.

Values are the mean ± SD or median (25th–75th percentiles).

*P < 0.05.

Table 4 shows the CPET responses of the LAM DH and non-DH subgroups at peak exercise. The mean delta % IC from rest to peak in the DH subgroup was $-20 \pm 8\%$, whereas it was $1 \pm 7\%$ in the non-DH subgroup ($P < 0.001$). Although there were no differences in $\dot{V}O_2$, WR, and HR, the DH subgroup had a significantly greater ventilatory response (slope $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$) with an augmented respiratory rate. These patients had a lower breathing reserve (% MVV), a lower SpO_2 , and a tendency to greater dyspnea intensity at maximal exercise. In addition, more patients in the DH subgroup experienced a decline of at least 4% than the non-DH subgroup (48 vs. 10%, $P = 0.02$).

6MWT

Forty patients with LAM performed the 6MWT; two patients from the initial sample refused to perform the test. For all patients, the median distance walked was 547 m (range, 402–690 m), which was 97% of the predicted distance (range, 66–119%). The median Borg dyspnea score and the minimum SpO_2 were 3 (range, 0–10) and 92% (range, 80–98%), respectively, at the end of the 6MWT. On comparing the DH (n = 23) with the non-DH subgroup (n = 17), there was no difference in the distance walked; however, the reduction in the SpO_2 and dyspnea intensity at the end of exercise were greater in the patients with DH (Table 5). The oxygen desaturation during the 6MWT correlated with the desaturation in CPET ($r = 0.82$, $P < 0.001$), whereas the distance walked was associated with peak $\dot{V}O_2$ ($r = 0.55$, $P < 0.001$).

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study that has investigated the development of DH during exercise in patients with LAM and compared the time course responses of the cardiopulmonary and metabolic systems with those of healthy women. The main findings of this study are as follows: (1) Ventilatory limitation and gas exchange impairment were the major reasons for exercise cessation in the patients with LAM, in contrast to the control subjects. The patients with LAM also had increased dyspnea during maximal exercise, decreased quality of life, an obstructive airflow pattern with air trapping, and reduced gas exchange in PFTs; (2) the majority of patients with LAM (55%), including those with mild spirometric abnormalities, had DH during maximal exercise; (3) DH was associated with a reduction in FEV₁ and D_{LCO}, air trapping, and higher dyspnea intensity at exercise cessation; and (4) DH was associated with greater desaturation and dyspnea during the 6MWT.

We compared the patients with LAM followed in our outpatient clinic with healthy women, and, similar to previous studies, PFTs of the patients with LAM were characterized by an obstructive pattern, air trapping, and an impairment in D_{LCO} (4, 6, 7). According to our analysis of the questionnaires, we found that the patients with LAM had greater dyspnea during daily activities and more physical and emotional limitations reported in their quality-of-life evaluations. Other studies demonstrated that LAM is associated with impairments in physical, emotional, and social domains, mainly in patients with severe disease (4, 34).

TABLE 4. COMPARISON OF INCREMENTAL CARDIOPULMONARY EXERCISE TESTING ON A CYCLE ERGOMETER (PEAK EXERCISE DATA) BETWEEN THE LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS SUBGROUPS (DYNAMIC HYPERINFLATION VS. NON-DYNAMIC HYPERINFLATION)

	Subgroup DH (n = 23)	Subgroup Non-DH (n = 19)
Exercise time, min	6.5 (5.3–7.8)	7.8 (6–8.3)
Work rate, W	97 (65–119)	115 (87–124)
% predicted	73 ± 21	79 ± 15
$\dot{V}O_2$, ml/min	1,175 ± 379	1,267 ± 270
ml/kg/min	19 ± 6	20 ± 5
% predicted	82 ± 24	84 ± 16
RER	1.18 ± 0.14	1.22 ± 0.18
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope	37.7 ± 8.5	31.5 ± 4.8*
$\dot{V}E$, L/min	54 ± 19	53 ± 11
Breathing reserve, % MVV	30 ± 19	44 ± 13*
$\dot{V}T$, L	1.42 ± 0.36	1.60 ± 0.26
f, breaths/min	39 ± 9	33 ± 6*
HR, beats/min	154 (137–162)	156 (150–166)
% predicted	87 ± 7	86 ± 11
$\dot{V}O_2$ /HR, ml/beat/min	7.8 ± 2.3	8.4 ± 1.6
% predicted	94 ± 26	98 ± 18
SpO ₂ , %	91 ± 6	96 ± 3*
Borg dyspnea score	6 ± 3	4 ± 3
Borg leg discomfort score	6 (4–9)	7 (6–9)
Δ IC from rest, L	−0.44 ± 0.18	0.03 ± 0.18*
%	−20 ± 8	1 ± 7*
IRV, L	0.41 ± 0.25	0.76 ± 0.29*
% TLC	8 ± 5	15 ± 5*

Definition of abbreviations: Δ IC = inspiratory capacity variation; DH = dynamic hyperinflation; f = respiratory rate; HR = heart rate; IRV = inspiratory reserve volume; LAM = lymphangioleiomyomatosis; MVV = maximal voluntary ventilation; RER = respiratory exchange rate; SpO₂ = oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry; $\dot{V}O_2$ /HR = oxygen pulse.

Values are the mean ± SD or median (25th–75th percentiles).

*P < 0.05.

Previous investigations suggest multifactorial and interacting causes for exercise limitation in LAM, including reduced cardiovascular function, peripheral muscle fatigue, and pulmonary hypertension, but they indicated a special emphasis on ventilatory abnormalities. During maximal cycling exercise, we found many limiting factors related to ventilatory and gas exchange components. In comparison with healthy controls, patients with LAM presented with a hyperventilation pattern at different exercise intensities ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope), resulting in a reduced breathing reserve. They also had greater desaturation and increased dyspnea. Of note, breathlessness persisted at higher levels compared with healthy controls, even after adjusting for the same ventilatory

TABLE 5. COMPARISON OF VARIABLES OBTAINED IN THE 6-MINUTE WALK TEST BETWEEN THE LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS SUBGROUPS (DYNAMIC HYPERINFLATION VS. NON-DYNAMIC HYPERINFLATION)

	Subgroup DH (n = 23)	Subgroup non-DH (n = 17)
Distance, m	516 (468 to 607)	588 (522 to 631)
Distance, % predicted	87 (81 to 102)	101 (90 to 106)
Peak HR, beats/min	136 (123 to 143)	147 (123 to 151)
Minimum SpO ₂ , %	90 (81 to 93)	95 (92 to 96)*
Change in SpO ₂ , %	−7 (−3 to −12)	−3 (−1 to −6)*
Peak Borg dyspnea score	4 ± 3	2 ± 1*
Peak Borg leg discomfort score	2 (1 to 4)	1 (0 to 4)

Definition of abbreviations: DH = dynamic hyperinflation; HR = heart rate; LAM = lymphangioleiomyomatosis; SpO₂ = oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry.

Values are the mean ± SD or median (25th to 75th percentiles).

*P < 0.05.

demand. Therefore, we confirm that ventilatory limitation and sensorial repercussions were important contributors to exercise cessation in the patients with LAM. However, in some patients, the gas exchange impairment during exercise, rather than ventilatory limitation and dynamic hyperinflation, is the major problem and should always be considered. In the context of previous studies that evaluated the performance of these patients, our study is innovative because it established a comparison with healthy control subjects and measured dyspnea intensity at different exercise intensity levels (11–13).

During exercise, DH was substantially prevalent (55%) among patients with LAM but was not present in healthy subjects. Expiratory flow limitation probably arises in LAM due to a combination of increased airway resistance secondary to LAM cellular proliferation and elastic recoil reduction secondary to connective tissue matrix destruction caused by an imbalance of MMPs and MMP inhibitors in LAM lesions (6, 8–10). Similar to COPD, in which there is obstructive pattern, air trapping at rest, and DH during exercise, it is plausible that a considerable percentage of patients with LAM will develop DH during maximal cycling (14, 15).

DH refers to a decrease in IC, which occurs in situations of increased ventilation, such as exercise, and it is associated with increased work during breathing. DH can be reliably measured by serial IC maneuvers because TLC does not change considerably during exercise (14, 16, 30, 35). In our study, DH was well correlated with airflow obstruction, air trapping at rest, reduced DL_{CO}, and dyspnea. Although DH was associated with a greater duration since the LAM diagnosis, a finding that is likely related to the progression of the disease over time, the ROC curve analysis confirms that DH might occur even in patients with mild spirometric abnormalities.

No difference in maximal exercise capacity was observed when comparing the exercise performance of the DH and non-DH subgroups. However, a ventilatory contribution to exercise cessation was identified in patients with DH, who showed a higher $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope and a trend toward greater dyspnea. The CPET results described for the LAM subgroups were also reflected in their daily activities. In the 6MWT, there was no difference between the two subgroups in the distance walked; however, the desaturation and dyspnea intensity were higher in the DH subgroup. Interestingly, the desaturation during the 6MWT was associated with desaturation in CPET, which likely also occurs during daily activities.

In a recent study that included a 6MWT evaluation, patients with LAM walked a shorter distance than the patients in our study (447 vs. 547 m) but had similar minimum SpO₂ values (90 vs. 92%) and Borg dyspnea scores (3 vs. 3) (36). Regular physical activity, which was performed by almost one-half of our patients, even those with DH during CPET, could be a possible explanation for the similar maximal exercise capacity found between DH and non-DH subgroups (in CPET and 6MWT). As a result, we reinforce the recommendations of recent guidelines: physical activity may be beneficial to and may be recommended to patients with LAM (1).

Future interventions to address this exercise-limiting mechanism might contribute to a relief in symptoms and increase exercise tolerance. Therapeutic options previously explored in COPD with beneficial effects in reducing DH, such as helium-oxygen therapy, bronchodilators, inhaled oxygen, exercise training, and mechanical ventilation, could also be plausible options to reduce DH during exercise in patients with LAM (37–42).

Despite our findings, our study has limitations that need to be addressed. TLC changes were not evaluated, and therefore we cannot completely exclude the possibility that this parameter changed during exercise. We assumed that the TLC remained

unchanged based on the results of a COPD study (30). Another limitation is the lack of standardization for the decline in IC that characterizes DH. We preferred to use the reduction of 10% from baseline because this value usually represents the highest variability accepted between maneuvers (23). A multivariate analysis was not performed due to the size of the sample, and some of the results may be explained by a type 2 error. Furthermore, other potential factors for exercise limitation, such as muscle dysfunction and pulmonary hypertension, were not investigated in our study. However, the development of pulmonary hypertension during CPET was unlikely because peak oxygen pulse values were greater than 80% of the predicted values in DH and non-DH subgroups, with no evidence of an early flattening in the oxygen pulse.

In summary, this study highlights that, in comparison with healthy women, ventilatory limitation and gas exchange impairment are important reasons for exercise cessation in patients with LAM, who experience higher breathlessness. Moreover, DH is frequent in patients with LAM, even in those with mild spirometric abnormalities, and it is associated with the severity of disease, augmented dyspnea, and exercise limitation. Future studies with therapeutic interventions to reduce DH and improve dyspnea and exercise tolerance might be beneficial for patients with LAM.

Author disclosures are available with the text of this article at www.atsjournals.org.

Acknowledgment: The authors thank colleagues from the Pulmonary Function and Exercise Physiology Laboratory (Pulmonary Division, Heart Institute [InCor], University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brazil) for their collaboration in this study.

References

1. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, Reynaud-Gaubert M, Boehler A, Brauner M, Popper H, *et al*; Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010;35:14–26.
2. Glassberg MK. Lymphangioleiomyomatosis. *Clin Chest Med* 2004;25:573–582.
3. Taveira da Silva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Cancer Contr* 2006;13:276–285.
4. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, Finlay GA, Olson EJ, Ruoss SJ, Maurer JR, *et al*; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:105–111.
5. Baldi BG, Pimenta SP, Kawassaki A de M, Bernardi F del C, Dolnikoff M, Carvalho CR. Pulmonary arterial involvement leading to alveolar hemorrhage in lymphangioleiomyomatosis. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:1301–1303.
6. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, Moss J. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1072–1076.
7. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, Ferrans VJ, Moss J. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1999;115:1041–1052.
8. Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Moss J, Ferrans VJ, Travis WD. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol* 1997;28:1071–1078.
9. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:267–275.
10. Zhe X, Yang Y, Jakkaraju S, Schuger L. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 downregulation in lymphangioleiomyomatosis: potential consequence of abnormal serum response factor expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:504–511.
11. Crausman RS, Jennings CA, Mortenson RL, Ackerson LM, Irvin CG, King TE Jr. Lymphangioleiomyomatosis – The pathophysiology of diminished exercise capacity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1368–1376.
12. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Kristof AS, Avila NA, Rabel A, Travis WD, Moss J. Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1427–1431.
13. Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CW, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangioleiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest* 2007;132:1573–1578.
14. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770–777.
15. Calverley PMA, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J* 2005;25:186–199.
16. O'Donnell DE, Travers J, Webb KA, He Z, Lam YM, Hamilton A, Kesten S, Maltais F, Magnussen H. Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD. *Eur Respir J* 2009;34:866–874.
17. Baldi BG, Pimenta SP, Albuquerque ALP, Salge JM, Kairalla RA, Kawassaki AM, Carvalho CRR. Evaluation of dynamic hyperinflation as a mechanism of exercise limitation in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A5988.
18. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984;85:751–758.
19. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39:143–150.
20. Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:3130–3139.
21. Zimmermann CS, Carvalho CR, Silveira KR, Yamaguti WP, Moderno EV, Salge JM, Kairalla RA, Carvalho CR. Comparison of two questionnaires which measure the health-related quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:179–187.
22. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1423–1434.
23. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, *et al*; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–338.
24. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, *et al*; ATS/ERS Task Force. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511–522.
25. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, *et al*; ATS/ERS Task Force. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720–735.
26. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007;33:397–406.
27. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:703–717.
28. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res* 1999;32:729–737.
29. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377–381.
30. Stubbing DG, Pengelly LG, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1980;49:511–515.
31. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, Silva AC, Whipp BJ. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J* 1999;14:1304–1313.

32. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–117.
33. Soares MR, Pereira CAC. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2011;37:576–583.
34. Pollock-BarZiv SM, Cohen MM, Maclean H, Downey GP. Patients' perceptions versus medical testing of function in women with lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Respir Med* 2005;99:901–909.
35. Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:55–59.
36. Medeiros P Jr, Lorenzi-Filho G, Pimenta SP, Kairalla RA, Carvalho CR. Sleep desaturation and its relationship to lung function, exercise and quality of life in LAM. *Respir Med* 2012;106:420–428.
37. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, Make B, Magnussen H. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832–840.
38. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;24:86–94.
39. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose–response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001;18:77–84.
40. Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp BJ, Casaburi R. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest* 2005;128:2025–2034.
41. Chiappa GR, Queiroga F Jr, Meda E, Ferreira LF, Diefenthaler F, Nunes M, Vaz MA, Machado MC, Nery LE, Neder JA. Heliox improves oxygen delivery and utilization during dynamic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1004–1010.
42. Casaburi R, Porszasz J. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:185–189.

Anexo 11: Trabalhos publicados em anais de eventos

- 1) Evaluation of dynamic hyperinflation as a mechanism of exercise limitation in patients with lymphangioleiomyomatosis. Abstract issue of the International Conference of the American Thoracic Society 2010. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A5988.
- 2) Avaliação da presença de hiperinsuflação dinâmica em portadoras de linfangioleiomiomatose como mecanismo de limitação a exercício. Anais do XXXV Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia e XI Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória. *J Bras Pneumol* 2010;36(suplemento 2R):R13.
- 3) Impact of bronchodilator on pulmonary function and exercise tolerance in LAM. Abstracts – 21st Annual Congress – European Respiratory Society. *Eur Respir J* 2011;38(supplement 55):378s.

Evaluation Of Dynamic Hyperinflation as A Mechanism Of Exercise Limitation In Patients With Lymphangiomyomatosis

B. G. Baldi¹, S. P. Pimenta¹, A. L.P. Albuquerque², J. M. Salge², R. A. Kairalla¹, A. M. Kawassaki¹, C. R. Carvalho¹

¹University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brazil, ²University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

Corresponding author's email: bruno.guedes2@terra.com.br

Rationale: Lymphangiomyomatosis (LAM) is a rare disease which affects women at reproductive age, characterized by proliferation of atypical muscle cells around the airways. As many patients have airflow obstruction, the progressive inflation of lung volumes during exercise (dynamic hyperinflation, DH) is a plausible mechanism of exercise limitation and higher dyspnea.

Objective: We aimed to define the prevalence and predictors of DH in LAM patients.

Methods: Fifteen consecutive patients with sporadic LAM (41 ± 7.2 years-old; FEV_1 , $79 \pm 27\%$ predicted; $D_L CO$, $71 \pm 26\%$ predicted; inspiratory capacity – IC, $102 \pm 22\%$ predicted) performed spirometry, body plethysmography (RV - residual volume and TLC - total lung capacity), $D_L CO$ and an incremental cardiopulmonary exercise testing on cycle (CPET). DH was quantified by IC at rest and every two minutes during CPET. Decrease of 10% or more in the value of IC during CPET was used to define patients with DH. The symptoms were evaluated also every two minutes using modified Borg scale (0-10).

Results: During CPET, eight patients (53%) showed DH with a mean IC change ($-20.5 \pm 5.7\%$ vs $+0.6 \pm 6.1\%$, $p=0.001$) when compared to the non-DH group. They also had lower FEV_1 %predicted ($64 \pm 26\%$ vs $97 \pm 14\%$, $p=0.009$), and greater RV/TLC %predicted ($136 \pm 25\%$ vs $99 \pm 12\%$, $p=0.004$) and RV %predicted ($163 \pm 39\%$ vs $109 \pm 21\%$, $p=0.005$). Median $D_L CO$ %predicted trended to be lower in DH patients (45 vs 82% , $p=0.11$). There were no differences between DH and non-DH groups in the maximum VO_2 %predicted ($88 \pm 29\%$ vs $86 \pm 21\%$, $p=0.915$), however the dyspnea intensity at exercise cessation (median Borg scale) trended to be higher in DH patients (5 vs 2 , $p=0.32$). The decrease in IC was greater in patients with low FEV_1 %predicted ($r = +0.49$; $p=0.06$) and high RV/TLC %predicted ($r = -0.50$; $p=0.06$).

Conclusion: The dynamic hyperinflation during exercise is frequent in LAM patients, resulting in augmented dyspnea. The occurrence of airflow obstruction and air trapping at rest seem to be good predictors of DH. Future interventions over this exercise-limiting mechanism might contribute to decrease symptoms and even increase exercise tolerance.

This abstract is funded by: CNPq - LIM HCFMUSP

CARDOSO OLIVEIRA; GUSTAVO MILSON FABRÍCIO-SILVA; LUIS CRISTOVÃO PORTO; ROGÉRIO RUFINO

UERJ, RIO DE JANEIRO, RJ, BRASIL

Introdução: A sarcoidose é uma doença multissistêmica, inflamatória, granulomatosa com perfil celular bem definido e sem etiologia conhecida. Alguns fatores ambientais e microbiológicos são citados como associados à sarcoidose. A existência de sarcoidose em pessoas de uma mesma família permitiu teorias de vinculação infecciosa, mas, também fortaleceu a hipótese da herança genética como participante da patogenia da doença. A literatura refere que os HLA B*08 e HLA DRB1*03 são mais frequentes em pacientes com sarcoidose do que na população em geral. O HLA DRB1*15 tem sido relacionado com a cronicidade da doença. **Objetivos:** Avaliar o genotipagem do HLA de uma amostra representativa da cidade do Rio de Janeiro. Relacionar o tipo de HLA com a cronicidade da sarcoidose. **Métodos:** Estudo observacional, de corte, pareado realizado no período de 2008 a 2010, em 99 pacientes com sarcoidose. Sessenta e quatro pacientes aceitaram participar do trabalho e realizaram coleta de sangue para extração do DNA e genotipagem do HLA. A genotipagem de HLA foi realizada em 54 pacientes e 62 indivíduos saudáveis. Foram utilizadas técnicas de PCR-SSP (reação em cadeia da polimerase com iniciadores sequência específicos) e PCR-RSSO seguido de hibridização (reação em cadeia da polimerase com sondas de oligonucleotídeos sequência específicos), utilizando kits comerciais, os quais permitem a discriminação entre os diferentes alelos ou grupos de alelos de HLA. O grupo controle foi pareado pela faixa étnica, gênero e etnia. Consideramos como dependência ao tratamento com corticosteróides os pacientes que utilizam este medicamento por mais de dois anos. **Resultados:** Na nossa amostra observamos 10 pacientes (18,5%) com HLA B*08, sendo encontrado em apenas 4 dos controles (6%). O HLA DRB1*03 foi encontrado em 8 pacientes (14,8%) e em 11 controles (17,7%). O HLA DRB1*11 foi encontrado em 14 pacientes (25,4%), sendo que em seis havia dependência aos corticosteróides. O HLA DRB1*15 foi encontrado em 7 pacientes (12,9%), mas em 26 controles (41,9%). **Conclusão:** O panorama do HLA na sarcoidose é variável por regiões e países. Este estudo demonstra a relação do HLA B*08 entre os pacientes com sarcoidose, assim como o HLA DRB1*11 com a cronicidade da doença.

A0029 AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE HIPERINSUFLAÇÃO DINÂMICA EM PORTADORAS DE LINFANGIOLEIOMIOMATOSE COMO MECANISMO DE LIMITAÇÃO A EXERCÍCIO

BRUNO GUEDES BALDI; SUZANA PINHEIRO PIMENTA; ANDRÉ LUIS ALBUQUERQUE; JOÃO MARCOS SALGE; RONALDO ADIB KAIRALLA; FABIANE POLISEL; MILENA MAKO SUESADA; CARLOS ROBERTO RIBEIRO DE CARVALHO

DIVISÃO DE PNEUMOLOGIA DO INSTITUTO DO CORAÇÃO (INCOR) DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP, SÃO PAULO, SP, BRASIL

Introdução: Linfangioleiomiomatose (LAM) é uma rara doença que acomete mulheres em idade reprodutiva, caracterizada pela proliferação de células musculares lisas atípicas (células LAM) ao redor de vias aéreas. Em função da presença de limitação ao fluxo expiratório frequentemente evidenciada, a ocorrência de aprisionamento aéreo progressivo (hiperinsuflação dinâmica - HD) é um dos mecanismos possíveis de dispnéia e de menor tolerância a exercícios. **Objetivos:** Definir a prevalência e os preditores de HD em pacientes com LAM. **Métodos:** 32 pacientes com LAM (29 com a forma esporádica e 3 associadas à esclerose tuberosa), com idade

de 43 (10,4) anos, VEF1= 80 (24)% pred, DLCO= 68 (24)% pred, capacidade inspiratória (CI)= 101 (19)% pred, VR/CPT= 120 (30)% pred (VR: volume residual; CPT: capacidade pulmonar total), realizaram espirometria, pletismografia, medida da difusão do CO (DLCO) e teste de exercício cardio-respiratório máximo incremental em ciclo-ergômetro (TECR). HD foi avaliada pela medida seriada da CI (em repouso e a cada 2 minutos). Redução de 10% ou mais no valor da CI durante TECR foi utilizada para definir as pacientes com HD. Os sintomas foram avaliados a cada 2 minutos com a escala de Borg modificada (0 a 10). Teste t student foi usado para análise das variáveis paramétricas, teste de Mann-Whitney para as não-paramétricas e teste qui-quadrado para as qualitativas. Coeficiente de Spearman foi utilizado para estabelecer correlações. **Resultados:** 16 pacientes (50%) apresentaram HD no TECR. O grupo HD apresentou maior variação de CI ao final do exercício (delta CI), menor VEF1, maior relação VR/CPT, menor DLCO e menor BDI (baseline dyspnea index), comparado ao grupo não HD. Não houve diferença em relação à CI inicial, variação de espaço morto estimado (delta EM), pontuação final na escala de Borg (dispnéia), carga e VO2 máximo atingidos (tabela 1). Oito pacientes (50%) apresentaram hipoxemia (SpO2 < 90%) durante TECR no grupo HD e 1 (6,2%) no grupo não HD. A queda da CI foi maior em pacientes com menor VEF1 (r = 0,6; p < 0,0001), maior relação VR/CPT (r = -0,63; p < 0,0001), menor DLCO (r = 0,46; p = 0,008) e menor BDI (r = 0,48; p = 0,005). **Conclusão:** A ocorrência de HD durante exercício é frequente em pacientes com LAM, associando-se com aumento da dispnéia e hipoxemia. A presença de obstrução ao fluxo, aprisionamento aéreo e redução da capacidade de difusão parecem ser bons preditores de HD. Intervenções sobre esse mecanismo de limitação a exercício podem contribuir para redução dos sintomas e maior tolerância ao esforço.

Tabela 1: Comparação entre os grupos HD e não HD

Variável	Grupo HD (n = 16)	Grupo não HD (n = 16)	P
Delta CI (%)	-18,4	+ 2,1	<0,0001
CI inicial (%pred)	97 ± 20	101 ± 19	0,53
VEF1 (%pred)	66 ± 24	93 ± 15	0,001
VR/CPT (%pred)	138 ± 32	103 ± 15	0,001
DLCO (%pred)	47	81	0,003
BDI	10	12	0,03
Delta EM	-0,06	-0,07	0,22
Borg final (dispnéia)	5 ± 3	5 ± 3	0,48
VO2 máx (%pred)	83 ± 25	86 ± 16	0,66
Carga Máx (%pred)	76	77	0,56
SpO2 < 90%	8 (50%)	1 (6,2%)	<0,0001

FUNÇÃO PULMONAR

A0030 VALORES DE REFERÊNCIA PARA O TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS EM BRASILEIROS ADULTOS SAUDÁVEIS DE 20 A 80 ANOS.

MARIA RAQUEL SOARES; CARLOS ALBERTO DE CASTRO PEREIRA

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL, SÃO PAULO, SP, BRASIL

Valores de referência para testes diagnósticos são de extrema importância para caracterização da presença e classificação da gravidade de diversas doenças. **Objetivo:** Derivar novos valores de referência para a distância caminhada (DCAM) em adultos brasileiros saudáveis de 20 a 80 anos, investigando a influência dos fatores antropométricos e da atividade física habitual. **Métodos:** Foram avaliados voluntários com

MONDAY, SEPTEMBER 26TH 2011

FVC: tube vs. mask

Bulbar ALSFRS r (normal=12)	N	Mean tube FVC	Mean facemask FVC	p value
All subjects	60	1.92	2.23	0.000
12	8	3.53	3.43	0.414
≥8	36	2.57	2.66	0.212
<8	24	0.94	1.58	0.000

reserve in selected patients with MND. Further work is planned to identify its prognostic value.

P2137

Impact of bronchodilator on pulmonary function and exercise tolerance in LAM

Bruno Baldi, Suzana Pimenta, André Albuquerque, Ronaldo Kairalla, Milena Suesada, Vanessa Pavezi, Fabiane Polisel, Carlos Carvalho. *Pulmonary Division, Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brazil*

Rationale: Reduced exercise capacity in LAM patients is still slightly understood. As many patients have airflow obstruction and dynamic hyperinflation (DH) (abstract 4576, ATS 2010), bronchodilator (Bd) might be a plausible option.

Objective: To evaluate the improvement with inhaled salbutamol in resting airflow obstruction, exercise tolerance and reversal of DH.

Methods: 37 LAM patients (mean age 41 ± 10 years; FEV₁ $79 \pm 24\%$ pred; D_LCO $68 \pm 24\%$ pred) performed incremental CPET (incCPET) on cycle; decrease $\geq 10\%$ in IC defined DH. So, a randomized double-blind crossover study (inhaled salbutamol x placebo) was done. After each intervention, they performed lung function (PFT) and endurance CPET (endCPET) (75% max work-rate). Exercise duration, Borg scale and IC were compared at isotime in endCPET after Bd and placebo.

Results: 19 patients (51%) showed DH in incCPET, with max work-rate lower in DH group ($93 \times 115W$, $p=0.16$) and higher values in Borg dyspnea (7×5 , $p=0.02$). Compared to non-DH, DH group had lower D_LCO ($56 \times 81\%$ pred, $p=0.001$), lower FEV₁ ($76 \times 89\%$ pred, $p=0.002$) and greater RV/TLC (0.43×0.29 , $p<0.001$). In general, Bd increased FEV₁ (2.39 to $2.46L$, $p<0.001$), with no effects on exercise duration ($325 \times 329s$, $p=0.75$), delta IC ($-0.22 \times -0.22L$, $p=0.99$) or Borg dyspnea (5×5 , $p=0.99$). In DH group, Bd reduced RV/TLC ($p=0.006$) and Borg dyspnea (-1×1 , $p=0.003$) more significantly, with no effects in the variation of duration (4×2 , $p=0.82$) and of IC during CPET ($60 \times 60 mL$, $p=0.99$).

Conclusion: DH during exercise is frequent in LAM and is associated with resting airflow obstruction, reduced exercise capacity and higher breathlessness. Short-term Bd may exert a potential beneficial effect in DH patients.

P2138

A case of double aortic arch suggested by the analysis of the flow-volume curve

Cecilia Calabrese¹, Valentina Di Spirito¹, Carmine Guarino¹, Giovanni Rossi¹, Nadia Corcione¹, Livia De Pietro², Serafino Antonio Marsico¹. ¹Cardio-Thoracic Sciences and Respiratory Diseases, Second University of Naples, Naples, Italy; ²Department of Diagnostic Imaging, Monaldi Hospital, Naples, Italy

A twenty-one year old female with a history of recurrent pneumonia and airway infections since infancy, chronic cough, gastroesophageal reflux symptoms, and persistent allergic rhinitis was referred to our asthmatic centre. She exhibited a normal sweat test, skin prick test positive to common allergens, and gastroscopy showing hiatal hernia and reflux esophagitis. We performed spirometry for the first time. The flow-volume curve showed a plateau of forced expiratory flow suggesting a variable intrathoracic airway obstruction. We then carried out bronchoscopy that showed a compression of the distal trachea. A computed tomography angiogram revealed a vascular ring consisting of a double aortic arch with right-arch dominance compressing the trachea and esophagus. Echocardiography confirmed the presence of the vascular ring. The patient has been referred for surgery. This report underscores the importance of spirometry and the analysis of the flow-volume curve morphology in the evaluation of patients with respiratory symptoms.

P2139

Pulmonary and liver injury after exposure to sublethal doses of microcystin-LR

Walter Zin¹, Giovanna Carvalho¹, Vinicius Oliveira¹, Natalia Casquilho¹, Raquel Soares¹, Sandra Azevedo¹, Karla Pires², Samuel Valença¹. ¹Carlos Chagas Filho Institute of Biophysics, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ²Roberto Alcântara Gomes Institute of Biology, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Rationale: Biological pollution caused by cyanotoxins leads to respiratory function impairment.

Aim: Study pulmonary mechanics, lung and liver histology in mice submitted to sublethal doses of microcystin-LR (MCLR) and evaluate whether the results depended on the doses.

Methods: Male Swiss mice were divided into 2 groups: CTRL (n=6) received distilled water intraperitoneally (ip, 100 mL) and TOX (n=30): injected with sublethal doses of MCLR (5, 10, 15, 20 and 25 µg/kg ip in 100 mL of distilled water). 24 h later pulmonary mechanics [static elastance (Est), viscoelastic component of elastance (ΔE), resistive (ΔP1), viscoelastic (ΔP2), and total (ΔPtot) pressures] were determined, and lungs and livers were prepared for histopathology. ANOVA was used to test differences among the groups.

Results: ΔP2, ΔE and ΔPtot were significantly higher than CTRL in all MCLR doses, but did not differ among them. Only TOX25 showed significantly higher Est and ΔP1 than CTRL. Alveolar collapse was higher in TOX10 (18.95%), TOX15 (17.56%), TOX20 (19.11%) and TOX25 (21.63%) than in CTRL (11.57%). The lung inflammatory cell content (cells/µm²) gradually increased: TOX10=2.90×10⁻³, TOX15=4.96×10⁻³, TOX20=5.46×10⁻³ and TOX25=5.03×10⁻³ in relation to CTRL=1.41×10⁻³. All TOX mice showed a complete loss of liver architecture with hyalinization, steatosis, dilated sinusoidal spaces and a high degree of binucleated hepatocytes. Necrosis began in TOX15, whereas only TOX 25 showed inflammation.

Conclusion: MCLR impaired pulmonary mechanics, lung and liver histology. These findings depended on the degree of exposure.

Supported by: FAPERJ, CNPq, MCT

P2140

Respiratory function in rats submitted to pharmacological hypothyroidism

Walter Zin, Valmara Pereira, Viviane Cagido, Gaudio Sena, Vanessa Baldez, Marcelo Einicker-Lamas, Vania Correa-da-Costa, Carlos Chagas Filho Institute of Biophysics, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Hypothyroidism has been associated with hypoventilation, decreased respiratory muscle strength and fatigue. However, the impact of chronic hypothyroidism on respiratory mechanics has not been described so far. Male Wistar rats were divided in 3 groups: Control (C, n=3), hypothyroidism (H, n=5), and hypothyroidism + T4 replacement (HR, n=5). H and HR groups received 0.03% methimazole (MMI) in drinking water for 21 days, followed by saline or T4 (1 µg/100 g BW) injections daily during the last 10 experimental days, respectively. Then, respiratory mechanics was determined during spontaneous breathing [respiratory system (RS)] and under mechanical ventilation after muscle paralysis (RS, lung and chest wall). Total lipid content in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and lung histology were assessed. During spontaneous breathing, RS elastic recoil and inspiratory muscle pressure (Pmus,i) were lower in H group than in C ($p=0.016$ and $p=0.011$, respectively). The time required for Pmus,i to decay to zero was higher in H animals than in C or HR groups ($p<0.001$). Under mechanical ventilation, H group showed a smaller lung viscoelastic component of elastance ($p=0.050$) and viscoelastic pressure dissipation ($p=0.042$) than HR, and lower lung resistive pressure ($p=0.015$) than C rats. Chest wall and RS parameters did not differ among groups. H rats also showed a 3-fold increase in lipid content in BALF in comparison to C and HR rats. Alveolar collapse was less important in H group than in HR ($p=0.026$). Hence, in rats pharmacological hypothyroidism diminished RS impedance possibly because of an increased lipid content in BALF, and hormonal reposition could revert these findings. Supported by: PRONEX/FAPERJ, FAPERJ, CNPq, MCT.

P2141

Exercise tolerance is related to lung density in patients with COPD

Jan Chlumsky. Dept. of Pneumology, Faculty Thomayer Hospital, Prague 4, Czech Republic

In patients with COPD, the peak oxygen uptake (peakVO₂) measured during cardiopulmonary exercise test (CPET) has been associated with lung hyperinflation and survival. However, no study has compared exercise tolerance to quantitative CT measures of emphysema.

34 patients (10 females) with moderate to very severe COPD (FEV₁ $53.3 \pm 8.5\%$ pred., RV/TLC $53.6 \pm 10.5\%$) underwent measuring of pulmonary function tests (F-V curve, static lung volumes, transferfactor of the lung for carbon monoxide) and breath-by-breath measurement of flow, volumes and O₂ and CO₂ concentration during standard CPET. The extend of emphysema was assessed using the percentage of lung voxels with X-ray attenuation values less than -950 HU (%LAA).

Among pulmonary function tests the TLCO had the closest relationship to %LAA ($p=0.0017$), followed by the RV ($p=0.0044$) and the ratio of FEV₁ to VC