

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

KLÍCIA NOVAIS QUENTAL

Complexo esclerose tuberosa: perfil clínico e epidemiológico e avaliação do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia dos doentes acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

São Paulo

2022

KLÍCIA NOVAIS QUENTAL

Complexo esclerose tuberosa: perfil clínico e epidemiológico e avaliação do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia dos doentes acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientadora: Profa. Dra. Zilda Najjar Prado de Oliveira

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Quental, Klicia Novaes

Complexo esclerose tuberosa : perfil clínico e epidemiológico e avaliação do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia dos doentes acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo / Klicia Novaes Quental. -- São Paulo, 2022.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Dermatologia.

Orientadora: Zilda Najjar Prado de Oliveira.

Descritores: 1.Esclerose tuberosa 2.Proteína 1 do complexo esclerose tuberosa 3.Proteína 2 do complexo esclerose tuberosa 4.Hamartoma 5.Angiofibroma 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-336/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Quental KN. Complexo esclerose tuberosa: perfil clínico e epidemiológico e avaliação do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia dos doentes acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Valéria Aoki
Instituição: FMUSP
Julgamento: _____

Profa. Dra. Luciana de Paula Samorano
Instituição: FMUSP
Julgamento: _____

Profa. Dra. Maria Araci de Andrade Pontes
Instituição: Centro de Referência em Dermatologia Dona Libânia
Julgamento: _____

Profa. Dra. Neusa Yuriko Sakai Valente
Instituição: FMUSP
Julgamento: _____

Prof. Dr. Walmar Roncalli Pereira De Oliveira
Instituição: FMUSP
Julgamento: _____

Profa. Dra. Darlene Silva Polito
Instituição: Universidade Metropolitana De Santos
Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra Zilda Najjar Prado de Oliveira, por ser referência sábia e admirável na Dermatologia e pela atenção e incentivo durante o processo de orientação.

Ao Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Departamento de Dermatologia da FMUSP, representado pelas Dras Zilda Najjar Prado de Oliveira, Maria Cecília Rivitti, Luciana Samorano e Anita Rotter, pela enorme contribuição no meu crescimento profissional, através do conhecimento compartilhado.

À colega e amiga Dermatologista Dra Larissa Portocarrero, pela amizade construída e pela troca de aprendizado ao longo da complementação especializada em Dermatologia Pediátrica.

Ao Departamento de Dermatologia da FMUSP, pela excelência no funcionamento e elevadíssimo nível científico e intelectual.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realização do curso de mestrado.

RESUMO

Quental KN. Complexo esclerose tuberosa: perfil clínico e epidemiológico e avaliação do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia dos doentes acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Complexo esclerose tuberosa (CET) é uma doença genética neurocutânea multissistêmica, autossômica dominante, que pode cursar com hamartomas em diversos órgãos, como pele, sistema nervoso central, coração, rim e pulmão. Através de um estudo analítico transversal, analisamos perfil clínico e epidemiológico de 62 doentes com CET acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017. Dos doentes participantes, 69,4% eram do sexo feminino, 59,7% eram adultos (maiores de dezoito anos), 72,6% eram naturais de São Paulo e 59,7% eram pardos. O período de aparecimento das lesões cutâneas e a idade ao diagnóstico predominaram em crianças menores de 10 anos. As manifestações dermatológicas mais prevalentes e iniciais foram os angiofibromas faciais (95,2%), com aparecimento mais comum entre um e nove anos (54,2%) e as manchas hipocrômicas em folha (77,4%), sendo que em 66,7% dos casos já estavam presentes ao nascimento. O envolvimento renal (82,3%) e o acometimento do sistema nervoso central (77,4%) foram as manifestações sistêmicas mais associadas à doença. Através da aplicação dos questionários Índice Pediátrico de Qualidade de Vida em Dermatologia (CDLQI) e Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI), avaliamos o impacto na qualidade de vida (QV) dos doentes com diagnóstico de CET, cujos resultados obtidos evidenciaram média dos escores de 3,81 e 3,33, respectivamente. Esses dados demonstraram que a doença complexo esclerose tuberosa interfere pouco na qualidade de vida dos pacientes estudados, enquanto doenças inflamatórias cutâneas crônicas, como psoríase e dermatite atópica, apresentaram um impacto moderado na qualidade de vida dos doentes, sendo, portanto maior que o do CET. Estudos evidenciam diferentes resultados com a variância do método de questionário utilizado.

Idealmente, futuros estudos prospectivos, com aplicação de questionários validados que utilizem ferramenta de pesquisa instrumento-específica para CET e que levem em conta as peculiaridades dos doentes acometidos com esta genodermatose, poderão correlacionar de maneira mais abrangente e fidedigna o comprometimento na QV desses doentes.

Palavras-chave: Esclerose tuberosa. Genodermatose. Hamartoma. Angiofibroma. Qualidade de vida. Índice de qualidade de vida em dermatologia

ABSTRACT

Quental KN. Tuberous sclerosis complex: clinical and epidemiological profile and evaluation of the Quality of Life Index in Dermatology of patients followed up at the Pediatric Dermatology Outpatient Clinic of the Division of Dermatology Hospital das Clínicas of University of São Paulo Medical School [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Tuberous sclerosis complex is a multisystem, autosomal dominant, neurocutaneous genetic disease that can present with hamartomas in several organs, such as skin, central nervous system, heart, kidney and lung. Through a cross-sectional analytical study, we analyzed the clinical and epidemiological profile of 62 patients with TSC followed up at the Pediatric Dermatology outpatient clinic of the Dermatology Division Hospital das Clínicas, University of São Paulo Medical School (HCFMUSP), from September 2016 to February 2017. 69.4% of the participants were female, 59.7% were adults (over ten years old), 72.6% were from São Paulo and 59.7% were mixed race. The appearance of skin lesions and age at diagnosis predominated in children under 10 years of age. The most prevalent and initial dermatological manifestations were facial angiofibromas (95,2%), which the most common appearance between one and nine years old (54,2%), and hypochromic leaf spots (77,4%), which 66,7% of the cases appeared at birth. Renal (82,3%) and central nervous system (77,4%) involvement were most associated systemic manifestations with the disease. We evaluated the impact on the quality of life of patients diagnosed with TSC utilizing Pediatric Dermatology Quality of Life Index (CDLQI) and Dermatology Quality of Life Index (DLQI) questionnaires. The results showed average scores of 3.81 and 3.33, respectively, indicating the little influence of tuberous sclerosis complex disease with the quality of life of the patients, compared with chronic inflammatory skin diseases, such as psoriasis and atopic dermatitis. Studies show different results with the variance of the utilized questionnaire method. Ideally, future prospective studies, with validated questionnaires that use an instrument-specific research tool for TSC including peculiarities of patients affected with this genodermatosis, will allow more comprehensively and reliably correlation of the impairment with the QoL of these patients.

Keywords: Tuberous sclerosis complex. Genodermatosis. Hamartoma. Angiofibroma.
Quality of life. Dermatology quality of life index

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - A. Manchas hipocrômicas em folha ou " <i>ash-leaf</i> "; B. Manchas em confete	22
Figura 2 - A. Angiofibromas faciais; B. Placa fibrosa cefálica; C. Placa de <i>shagreen</i>	24
Figura 3 - A. Fibroma ungueal ou tumor de Köenen; B. <i>Pits</i> dentários; C. Fibromas gingivais	26

LISTA DE QUADROS, TABELAS E GRÁFICOS

Quadro 1 - Critérios clínicos para o diagnóstico de complexo esclerose tuberosa	31
Quadro 2 - Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI)	38
Quadro 3 - Índice Pediátrico de Qualidade de Vida em Dermatologia (CDLQI)	39
Quadro 4 - Escores de DLQI em variadas dermatoses comparados com os achados de CET do presente estudo	61
Quadro 5 - Escores de CDLQI em variadas dermatoses comparados com os achados de CET do presente estudo	61
Tabela 1 - Caracterização sociodemográfica dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017	47
Tabela 2 - Caracterização clínica dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017.....	48
Tabela 3 - Caracterização do comprometimento da doença em relação às atividades dos cuidadores e dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017	49
Tabela 4 - Manifestações dermatológicas dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017	50
Tabela 5 - Caracterização dos achados histopatológicos e das modalidades de tratamentos realizados nos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017	51
Tabela 6 - Caracterização do comprometimento sistêmico dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017	52

Tabela 7 - Tratamento sistêmico com Sirolimus e efeitos cutâneos nos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017	53
Tabela 8 - Escores de qualidade de vida (QV) DLQI dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017, nos adultos	54
Tabela 9 - Escores de qualidade de vida (QV) CDLQI dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017, nas crianças	55
Tabela 10 - Classificação de qualidade de vida (QV) dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017, estratificado por crianças e adultos	57
Tabela 11. Escores gerais de qualidade de vida (QV) CDLQI dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017, segundo manifestações cutâneas, para os questionários DLQI e CDLQI.....	58
Tabela 12 - Escores gerais de qualidade de vida (QV) DLQI dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017, segundo manifestações cutâneas, para o questionário DLQI	59
Tabela 13 - Escores gerais de qualidade de vida (QV) dos indivíduos com envolvimento do SNC e portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017, segundo envolvimento do SNC, para os questionários DLQI e CDLQI	60
Tabela 14 - Análise do perfil epidemiológico e clínico dos pacientes comparada com a literatura	62
Tabela 15 - Análise das manifestações dermatológicas comparada com a literatura	63
Tabela 16 - Análise do envolvimento sistêmico comparada com a literatura	64
Tabela 17 - Análise de DLQI do CET comparada com outras dermatoses	65

Tabela 18 - Análise de CDLQI do CET comparada com outras dermatoses	66
Gráfico 1 - Boxplots dos escores de qualidade de vida para os questionários (a) DLQI e (b) CDLQI	56
Gráfico 2 - Boxplot dos escores gerais de qualidade de vida dos questionários DLQI e CDLQI	56
Gráfico 3 - Classificação do escores gerais de qualidade de vida dos questionários DLQI e CDLQI	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AQoL-Br	do inglês, <i>Acne Quality of Life</i>
CAPITULA Brazil	do inglês, Characterization of patients with Tuberous sclerosis, Lymphangioliomyomatosis and Angiomyolipoma
CDLQI	do inglês, Children's Dermatology Life Quality Index
CET	complexo esclerose tuberosa
DLQI	do inglês, <i>Dermatology Life Quality Index</i>
EMA	do inglês, <i>European Medicines Agency</i>
ESPED	do inglês, <i>German Paediatric Surveillance Unit</i>
FDA	do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>
HCFMUSP de São Paulo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LED	Lupus eritematoso discoide
LES	Lupus eritematoso sistêmico
LIP	luz intensa pulsada
MELASQoL	do inglês, <i>Melasma Quality of Life Scale</i>
mTOR	do inglês, <i>Mammalian target of rapamycin complex</i>
PSS-AD	do inglês, Psychosomatic Scale for Atopic Dermatitis
QoL	do inglês, <i>quality of life</i>
QoLIAD	do inglês, <i>Quality of Life Index for Atopic Dermatitis</i>
SEGA	do inglês, <i>Subependymal giant cell astrocytoma</i>
SF-36 survey	do inglês, <i>The medical outcomes study 36-item short-form health survey</i>
TAND	do inglês, <i>TSC-associated neuropsychiatric disorders</i>

TSC1	do inglês, <i>Tuberous sclerosis complex 1</i>
TSC2	do inglês, <i>Tuberous sclerosis complex 2</i>
TOSCA awareness	do inglês, <i>Tuberous sclerosis registry to increase disease awareness</i>
VitiQoL-PB	do inglês, <i>Vitiligo specific health related quality of life instrument</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	18
2.1. Objetivos gerais	18
2.2. Objetivos específicos	18
3. REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1. EPIDEMIOLOGIA E ETIOPATOGENIA	19
3.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	21
3.2.1. Pele e Anexos cutâneos	21
3.2.2. Manifestações renais	26
3.2.3. Manifestações pulmonares	27
3.2.4. Manifestações cardíacas	28
3.2.5. Manifestações neurológicas	28
3.2.6. Manifestações oftalmológicas	29
3.2.7. Manifestações hepáticas	30
3.3. DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO	30
3.4. TRATAMENTO	33
3.5. ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA	36
4. CASUÍSTICA E MÉTODO	44
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
6. RESULTADOS	47
7. DISCUSSÃO	62
8. CONCLUSÕES	69
REFERÊNCIAS	71
APÊNDICE A	83
APÊNDICE B	82

1. INTRODUÇÃO

Complexo esclerose tuberosa (CET) é o termo atualmente utilizado para denominar a esclerose tuberosa, doença genética neurocutânea multissistêmica, de herança autossômica dominante, caracterizada por proliferações hamartomatosas que afetam diversos órgãos, dentre eles pele, sistema nervoso central, coração, pulmão e rim.^{1,2}

Também conhecida como epiloia ou facomatose de Pringle-Bourneville, a doença foi descrita inicialmente no século XIX, por Virchow e Von Recklinghausen, que identificaram hamartomas no cérebro e no coração durante necropsia de pacientes que apresentavam crise convulsiva e retardo mental. No entanto, a correlação das manifestações cutâneas com outros sinais clínicos e a descrição da síndrome foram feitas por Bourneville, no início do século XX. Em 1905, Campbell, e três anos depois, Vogt, estabeleceram a tríade que caracterizaria o CET: retardo mental, epilepsia e adenoma sebáceo tipo Pringle (atualmente denominado angiofibroma).^{1,2,3}

Os critérios diagnósticos para esclerose tuberosa foram estabelecidos, pela primeira vez, em 1998.⁴ Em 2012, na segunda Conferência Internacional para Consenso sobre Complexo Esclerose Tuberosa, em Washington, esses critérios foram revisados, com o objetivo de apresentar recomendações para diagnóstico, vigilância e manejo dos pacientes com CET.⁴

Várias doenças dermatológicas causam impacto negativo na vida dos doentes, devido aos estigmas causados pela aparência das lesões cutâneas. Isto afeta não somente o estado emocional, mas as relações sociais e as atividades cotidianas dos indivíduos. Nos doentes com CET, observa-se esse impacto, sendo, então, fundamental que a equipe médica que assiste ao paciente seja preparada para considerar não apenas as manifestações clínicas da doença, mas também as morbidades psicológica e social inerentes a esta condição.^{5,6}

O impacto das variadas doenças de pele na qualidade de vida (*quality of life - QoL*) dos pacientes é estudado através da utilização de questionários específicos da dermatologia. O Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (Dermatology Life Quality Index - DLQI) é o instrumento validado mais utilizado e permite comparações entre diferentes dermatoses, como dermatite atópica, psoríase e acne.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivos gerais:

1. Analisar o perfil clínico e epidemiológico dos doentes com complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).
2. Avaliar o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia nos pacientes estudados.

2.2. Objetivos específicos:

1. Avaliar as variáveis sexo; idade; período em que se estabeleceu o diagnóstico do CET; manifestações dermatológicas e sistêmicas associadas à doença e idade de início das lesões, comparando com a literatura.
2. Avaliar o impacto na qualidade de vida dos doentes através dos questionários Índice Pediátrico de Qualidade de Vida em Dermatologia (CDLQI) e Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) nos pacientes com CET e comparar os resultados obtidos com as doenças dermatológicas psoríase, dermatite atópica e acne.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Epidemiologia e etiopatogenia

O complexo esclerose tuberosa atinge um em cada seis a dez mil indivíduos e pode acometer igualmente os sexos e os grupos étnicos, mas as mulheres podem apresentar manifestações clínicas mais expressivas. O CET tem expressividade variável e penetrância completa, com grande variabilidade fenotípica, o que dificulta, por vezes, o seu reconhecimento.^{7,8}

A doença é decorrente da deleção, rearranjo e mutação inativadora dos genes supressores tumorais TSC1 ou TSC2, que levam a anormalidades das proteínas hamartina e tuberina, codificadas nos locos 9p34 e 16p13, respectivamente.^{7,9} O papel desses genes consiste na regulação do crescimento celular, através da via de sinalização da fosfoinositídeo-3-quinase, inibindo a proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR).¹⁰

O complexo hamartina/tuberina é um importante inibidor do crescimento tumoral. Estas proteínas suprimem a atividade da via mTOR, responsável pela proliferação celular e inibição da apoptose celular. Nos pacientes com CET, a alteração destas proteínas faz com que a via mTOR se encontre permanentemente ativada, levando à formação de hamartomas nos diversos órgãos.^{2,8}

As formas familiares da doença são decorrentes de mutações germinativas e, apesar de poderem ser transmitidas de forma hereditária, 70% dos doentes com CET resultam de mutação *de novo*, configurando casos esporádicos.¹¹ Estudos demonstram que alterações no gene TSC2 são mais comuns e levam ao acometimento neurocutâneo mais grave, se comparado ao quadro clínico do CET resultante de mutações no gene TSC1.^{8,12,13} Os casos de transmissão familiar resultam em doença leve a moderada, por vezes não

preenchendo todos os critérios diagnósticos, e apresentam maior frequência de alterações no gene TSC1.

Embora o conhecimento das características clínicas e genéticas do CET tenha aumentado e as modalidades de tratamento tenham sido estabelecidas, são escassos os estudos sobre a incidência da doença.¹⁴

Com base em um estudo prospectivo recente, realizado em 2018, utilizando dados da Unidade de Vigilância Pediátrica da Alemanha (*German Paediatric Surveillance Unit- ESPED*), Ebrahimi-Fakhari D *et al.* estimaram uma taxa de incidência anual de diagnóstico definitivo ou possível de CET em no mínimo 1: 17.785 nascidos vivos. A mediana de idade ao diagnóstico de CET (definitivo ou possível) foi de 11 meses, com variação de 0 a 197 meses.¹⁵

No Brasil, não há dados sobre incidência e prevalência de esclerose tuberosa e mutações nos genes TSC1 e TSC2. Aproximadamente 80 a 95% das mutações TSC1 e TSC2 se tratam de pequenas mutações e cinco a 20% são grandes duplicações, deleções ou rearranjos complexos. A alta variabilidade no tipo de mutação e a sua posição tornam o diagnóstico molecular de CET desafiador.¹⁶

Um estudo brasileiro buscou caracterizar o perfil clínico e as mutações germinativas TSC1 e TSC2 de um grupo composto por 53 pacientes com diagnóstico clínico de CET oriundos de diferentes regiões do país. Foram examinadas as manifestações clínicas de doentes com variados tipos de mutações, em diferentes domínios do TSC1 e TSC2, com o objetivo de avaliar se havia alguma correlação entre o tipo de mutação e a localização no gene com as características clínicas específicas. Nenhuma correlação específica genótipo-fenótipo foi estabelecida nessa coorte, mas foram confirmados os achados descritos em outras populações. As mutações do TSC2 foram associadas a um espectro fenotípico mais grave do que as mutações do TSC1. Não houve diferença na frequência de qualquer manifestação clínica quando comparados os casos familiares aos esporádicos.¹⁶ A frequência global de mutação foi maior com o gene TSC2 quando comparado ao TSC1.

3.2. Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes acometidos pelo CET procura o sistema de saúde devido a quadros convulsivos ou lesões dermatológicas¹⁷ e tem o diagnóstico firmado nos primeiros 15 meses de vida. Cerca de 25% dos doentes diagnosticados após esta idade já apresentavam sinais clínicos característicos que não foram valorizados em avaliações médicas progressas.⁷

No estudo de coorte TOSCA (*Tuberous sclerosis registry to increase disease awareness*), que abrange 2.093 pacientes com CET de 31 diferentes países, a mediana de idade ao diagnóstico registrada foi de um ano (variação de 0 a 69 anos). Em 5,9% dos pacientes, o diagnóstico foi feito através da detecção de rabdomiomas cardíacos em exame de imagem no período pré-natal.¹⁴

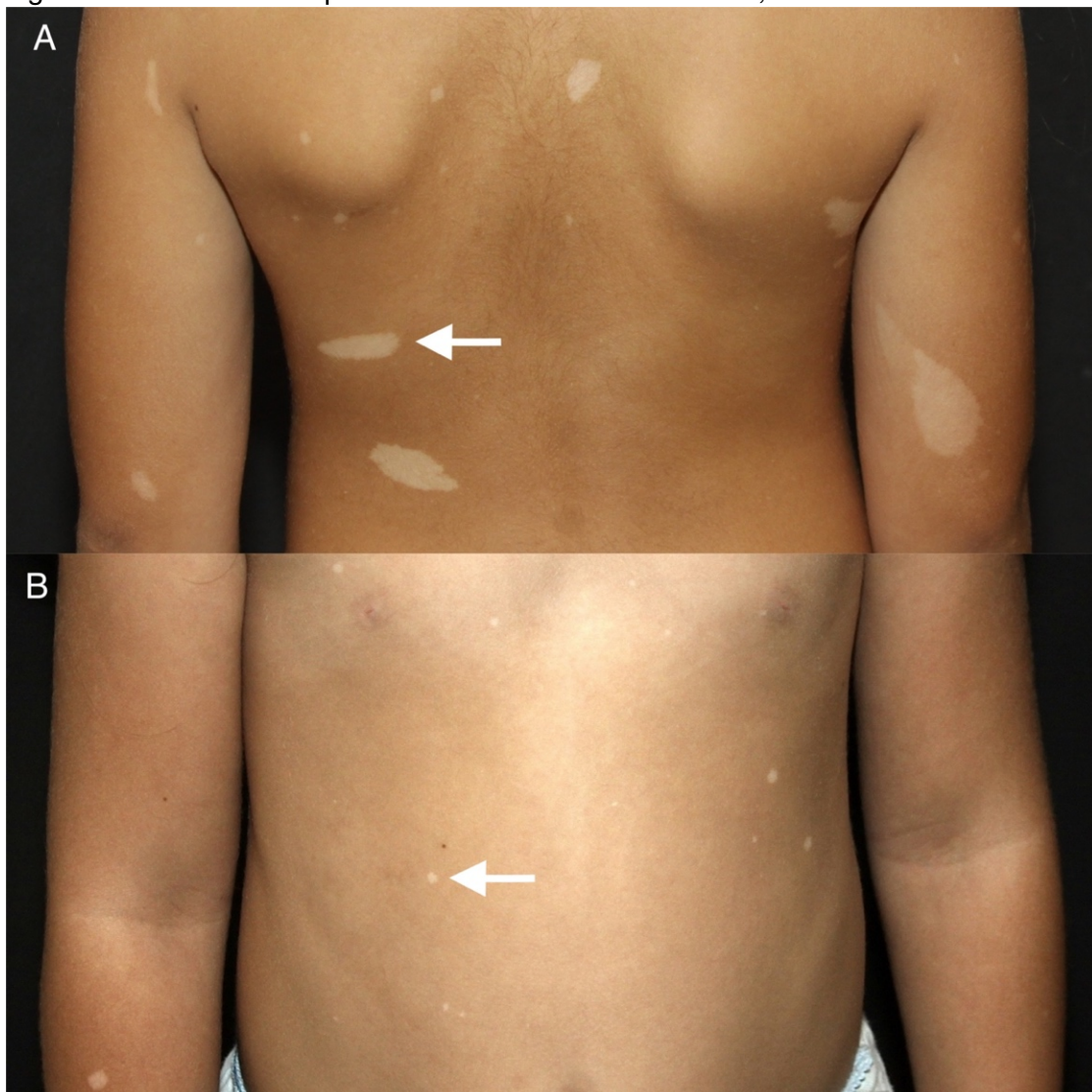
3.2.1. Pele e anexos cutâneos

As manifestações clínicas cutâneas podem ser detectadas em todas as idades e representam os achados mais comuns no CET, embora possam não ocorrer em cerca de 10% dos pacientes.¹⁷

Dentre as manifestações cutâneas, as manchas hipocrômicas estão presentes em 90% dos casos e costumam ser encontradas ao nascimento, possibilitando suspeita diagnóstica em idade precoce. Quando se associam a outros achados clínicos, o diagnóstico definitivo e precoce da síndrome pode ser concretizado.^{4,8,9} As manchas hipocrômicas têm caracteristicamente formato de folhas, arredondadas em uma extremidade e afiladas na outra, e, por esta apresentação, são denominadas “*ash-leaf*”. O tamanho geralmente é maior que 5 milímetros até alguns centímetros.² Ao longo dos anos, novas manchas podem surgir. Na fase adulta, as manchas em folha tendem a se tornar mais discretas, com desenvolvimento de pigmentação, podendo, inclusive, desaparecer.

Outro tipo de mancha hipocrômica, que pode aparecer concomitantemente ou posteriormente às manchas em folha, são as denominadas em confete. São arredondadas, puntiformes, com até meio centímetro. Clinicamente, as manchas em confete e a leucodermia gotada são difíceis de diferenciar, porém as primeiras surgem na infância e podem distribuir-se de forma assimétrica no corpo, não havendo maior número nas áreas expostas ao sol (Figura 1).²

Figura 1 – A. Manchas hipocrômicas em folha ou “*ash-leaf*”; B. Manchas em confete



FONTE: Arquivo Departamento Dermatologia HCFMUSP, 2018.

Outra manifestação cutânea do CET bastante frequente são os angiofibromas faciais (Figura 2), anteriormente denominados adenomas sebáceos, que consistem em nódulos hamartomatosos de tecido conjuntivo e

vascular.^{18,19} Ocorrem em 83 a 90% dos casos e, geralmente, surgem na primeira década de vida, em torno do terceiro ao quarto ano. Há aumento do número na adolescência, tornando-se estáveis durante a idade adulta. As lesões aparecem como máculas eritematosas na região central da face e, na medida em que o componente fibroso vai tornando-se mais proeminente, surgem pápulas de superfície lisa e em forma de cúpula, geralmente com menos de 1 centímetro, embora possam haver lesões maiores. Afetam, principalmente, as regiões malares, dorso nasal, sulco nasolabial, fronte e mento, com coloração podendo variar de normocrômica, quando possuem mais tecido fibroso, a violácea, nas quais predominam vasos sanguíneos.^{7,9,20} Apesar de geralmente assintomáticos, os angiofibromas podem sangrar espontaneamente, prejudicar o campo visual quando atingem grandes dimensões e afetar a qualidade de vida devido ao comprometimento estético.²¹ Em alguns pacientes, estas lesões se tornam confluentes, causando desfiguração importante.²²

Tendo em vista que um ou dois angiofibromas faciais podem ser encontrados na população geral, a presença de três ou mais lesões compreende um critério diagnóstico maior para CET. Angiofibromas faciais múltiplos também são encontrados em casos de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1) e na síndrome de Birt-Hogg-Dubé, porém, nessas condições, a idade de início é mais tardia.^{4,9}

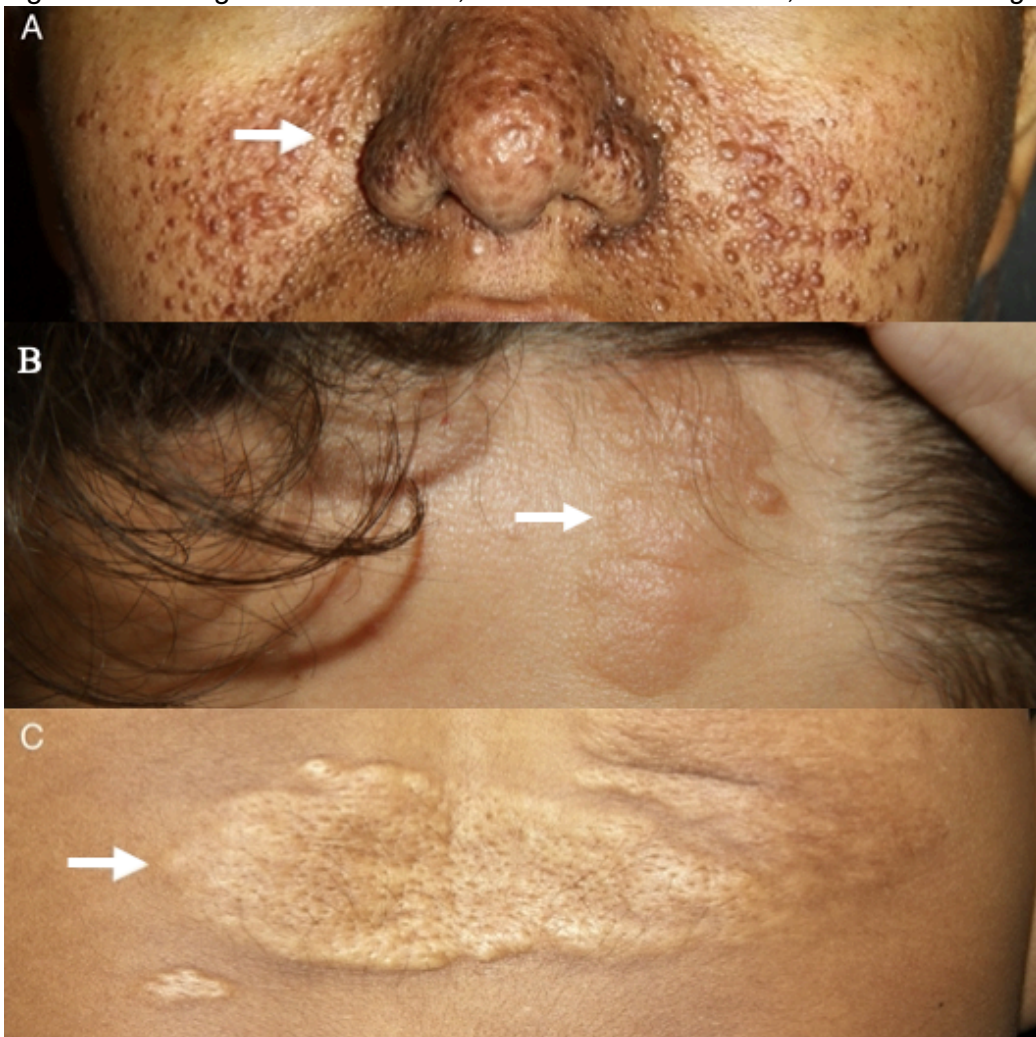
Angiofibromas genitais foram raramente descritos, localizados em região escrotal, pênis e vulva, com lesões de aspecto clínico e histológico semelhantes aos angiofibromas faciais. A incidência dos angiofibromas genitais é desconhecida.^{23,24,25}

Os angiofibromas são neoplasias fibrosas benignas compostas por proliferação dérmica de células estreladas e fusiformes, formando feixes de colágeno espesso, com proliferação de vasos de paredes finas. As fibras elásticas podem estar reduzidas e a epiderme pode ser atrófica.^{26,27}

Além das manifestações já citadas, o CET pode também apresentar lesões cutâneas denominadas nevos conjuntivos, que são placas

normocrômicas ou acastanhadas, que podem estar presentes ao nascimento ou surgir na infância e adolescência. Quanto à localização dos nevos conjuntivos, destacam-se duas regiões especiais: cefálica e lombossacra. A denominada placa fibrosa cefálica, considerada como a lesão mais específica do CET, está presente em 25% dos casos, sendo mais comumente encontrada na fronte unilateralmente, porém pode ser vista em outros locais da face e couro cabeludo. Quando a localização é na região lombossacra, é chamada de placa de *shagreen*, com aspecto de casca de laranja, observada em cerca de 50% dos doentes com CET, com aparecimento na primeira década de vida. As características histológicas da placa fibrosa cefálica e da placa de *shagreen* são semelhantes aos angiofibromas e aos demais colagenomas observados no tronco (Figura 2).^{2,4,19,28,29}

Figura 2 – A. Angiofibromas faciais; B. Placa fibrosa cefálica; C. Placa de *shagreen*



FONTE: Arquivo Departamento Dermatologia HCFMUSP, 2018.

Outro tipo de lesão observada mais tardiamente é o fibroma ungueal ou tumor de Köenen (Figura 3), que surge, geralmente, a partir da segunda década de vida, podendo aumentar de tamanho progressivamente. Apresenta predileção pelo sexo feminino, pelas unhas dos pododáctilos e costuma deixar depressões longitudinais quando acomete a matriz ungueal.² O exame histopatológico mostra ortohiperqueratose com tecido fibrótico denso, representando um fibroma de localização periungueal.^{27,30}

Em relação à cavidade oral, as lesões mais encontradas são as depressões puntiformes (*pits*) no esmalte dentário e os fibromas gengivais (Figura 3). Os *pits* dentários são mais comuns em pacientes com CET comparados à população geral e necessitam de exame clínico minucioso para seu diagnóstico, podendo, muitas vezes, não serem percebidos. Geralmente, estão localizados nas superfícies labiais dos dentes incisivos centrais, laterais e caninos. A sua incidência na dentição permanente é estimada em 48 a 100% dos pacientes com CET.^{31,32} Os fibromas gengivais são encontrados em 20 a 50% dos doentes, em sua maioria na fase adulta, e podem ser normocrômicos ou violáceos, localizando-se mais comumente na gengiva anterior.⁴ Outras localizações incluem mucosa oral e labial, freio labial superior, palato e língua.

Figura 3 - A. Fibroma ungueal ou tumor de Köenen; B. *Pits* dentários; C. Fibromas gengivais.



FONTE: Arquivo Departamento Dermatologia HCFMUSP, 2018.

3.2.2. Manifestações renais

Os angiomiolipomas renais são tumores benignos, extremamente comuns no CET, acometendo 80% dos casos, responsáveis por morbimortalidade importante. Aumentam progressivamente a partir dos primeiros anos de vida, com crescimento aparente na adolescência ou no início da idade adulta e parada de crescimento nos idosos, em cerca de 33% dos casos.^{33,34} Na maioria dos pacientes, os angiomiolipomas são assintomáticos, porém, quando há manifestações clínicas decorrentes dessas tumorações, destacam-se hematúria e perda da função renal, assim como risco de hemorragia nos tumores maiores que 30 milímetros. Além dos angiomiolipomas, os pacientes com CET

apresentam maior incidência de cistos renais múltiplos quando comparados à população geral, devido à mutação nos genes TSC1 e TSC2.^{33,34}

Há relatos de CET associado ao carcinoma de células renais em crianças e adultos jovens, sendo considerada uma manifestação rara, com incidência de cerca de 1 a 2 %, o que torna desafiador o seu diagnóstico. Muitas vezes, é difícil distingui-lo dos angiomiolipomas pobres em gordura através dos exames de imagem convencionais. Diante de suspeita desse diagnóstico, recomenda-se biópsia com análise histopatológica para evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários. Existem poucas informações na literatura sobre o seu prognóstico e a resposta às terapias convencionais.^{35,36}

3.2.3. Manifestações pulmonares

A manifestação pulmonar do CET inclui a linfangioleiomiomatose (LAM), que consiste na substituição do tecido alveolar por cistos e proliferação do músculo liso. Acomete mais o sexo feminino, sendo observada em cerca de 40% das mulheres com CET, principalmente na idade adulta e reprodutiva, sendo raros os casos sintomáticos em homens. Afeta de forma progressiva a função pulmonar em 40% dos doentes. Embora a LAM sintomática seja menos comum, tem o potencial de causar morbidade grave, incluindo pneumotórax, quilotórax e insuficiência respiratória, e pode influenciar seriamente o prognóstico e a qualidade de vida do doente.³³

A LAM também pode ser encontrada em indivíduos que não têm CET, e é referida como LAM esporádica. Nesses doentes, a LAM ocorre através de duas mutações *de novo* no gene TSC2. Cerca de um terço dos pacientes com LAM esporádica têm angiomiolipoma renal. Vale ressaltar que mesmo quando angiomiolipoma e LAM estão presentes simultaneamente, é necessária a presença de outras características do CET para se firmar o diagnóstico do CET, já que constituem apenas um critério diagnóstico principal.³³

3.2.4. Manifestações cardíacas

O rabdomioma é o tumor cardíaco mais frequente, com surgimento precoce nos fetos e recém-nascidos, em torno da vigésima a trigésima semanas de gestação, sendo a localização mais comum a parede dos ventrículos.¹² As repercussões desses tumores variam de acordo com a localização e quantidade de lesões. Podem ser assintomáticos, na maioria das vezes, ou cursar com cardiomegalia, sopros, alteração do fluxo sanguíneo, arritmias, hidropsia não-imune e morte. Dentre os lactentes com rabdomiomas cardíacos múltiplos, cerca de 80% ou mais têm CET. Estas lesões podem ser identificadas a partir de 22 semanas de gestação. A maioria dos pacientes tem uma média de 3 lesões, de aproximadamente 3 a 25 mm de tamanho, mas lesões isoladas também têm importância diagnóstica.⁸ No seu curso clínico, essas tumorações costumam envolver completamente nos primeiros anos de vida.²

No estudo TOSCA, o rabdomioma cardíaco foi encontrado em 34,3% dos pacientes, sendo que a média de idade ao diagnóstico foi de 3,1 anos.¹⁴

3.2.5. Manifestações neurológicas

A principal manifestação neurológica do CET é epilepsia, que ocorre em 70 a 90% dos indivíduos com a doença, sendo essa condição que, com maior frequência, leva ao diagnóstico da síndrome. As crises convulsivas geralmente se iniciam nos primeiros três anos de vida, tipicamente como espasmos infantis e crises focais. Porém, todos os tipos de crise podem ser encontrados no CET, observando-se, em dois terços dos casos, epilepsia refratária de início focal.³⁷ Além disso, esses pacientes apresentam alto risco para outros déficits neurocognitivos, como manifestações do espectro do autismo, retardo mental e transtorno de humor. As complicações neurológicas e renais são as principais causas de morbidade e mortalidade associadas à doença.³³

Nos exames de neuroimagem, podem ser encontrados os túberes corticais e subcorticais, além de linhas de migração da substância branca, sendo estas manifestações responsáveis pela displasia cortical.³⁷ Outros achados incluem nódulos subependimários na parede dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo em 80% dos casos, que geralmente são assintomáticos. A presença de astrocitomas subependimários de células gigantes (SEGA) em 5 a 15% dos casos, podem, por sua vez, levar a ventriculomegalia e hidrocefalia, resultando em importante morbimortalidade.^{2,37}

Os distúrbios do espectro autista, dentre outros problemas comportamentais, podem ser identificados em 40% a 50% dos pacientes. Esses têm uma prevalência de 75% de comprometimento cognitivo coexistente e uma prevalência adicional de 75% a 100% de epilepsia concomitante.⁸ Adicionalmente, o termo TAND (Esclerose tuberosa associada a distúrbios neuropsiquiátricos) foi introduzido para ilustrar todas as dificuldades biopsicossociais observadas nos doentes com esclerose tuberosa.³⁷ Algumas delas incluem alteração comportamentais (agressividade), psiquiátricas (ansiedade, humor depressivo, distúrbio do sono), intelectuais (dificuldade no aprendizado) e neuropsicológicas. Alterações do neurodesenvolvimento, como déficit de atenção e hiperatividade, são encontradas em 30 a 40% dos pacientes com CET.³⁷

3.2.6. Manifestações oftalmológicas

O achado de mais de um hamartoma retiniano foi determinado como significativo e específico o suficiente para ser considerado um critério maior para o diagnóstico de CET. Essas lesões têm características histológicas semelhantes aos tubérculos localizados no cérebro de pacientes com CET. O hamartoma retiniano pode estar presente em 30 a 50% dos pacientes e tende a ser bilateral e múltiplo, tornando-se evidente na primeira infância. Na maioria dos casos, as lesões não causam diminuição na acuidade visual. Os pacientes também podem apresentar mácula hipocrômica na retina, em correspondência

às manchas da pele. Essas manchas foram observadas em 39% dos pacientes com CET. A incidência na população geral é estimada em 1 em 20.000.³³

3.2.7. Manifestações hepáticas

As manifestações gastrointestinais no CET são incomuns, podendo, em raros casos, serem encontrados angiomiolipomas hepáticos, os quais têm predileção pelo sexo feminino. Angiomiolipomas de fígado são relatados em 10–25% dos pacientes com CET.⁴

3.3. Diagnóstico e acompanhamento

Os critérios diagnósticos para esclerose tuberosa foram revisados em 2012, na segunda Conferência Internacional para Consenso sobre Complexo Esclerose Tuberosa, após reunião com setenta e nove especialistas de 14 países, com o objetivo de estabelecer recomendações para diagnóstico, vigilância e manejo dos pacientes com CET. Algumas mudanças foram realizadas, comparando-se com os critérios anteriores (1998), sendo as mais relevantes a inclusão de testes genéticos, o refinamento de alguns critérios clínicos e a exclusão do diagnóstico provável.⁴

De acordo com o novo critério genético, a identificação da mutação patogênica TSC1 ou TSC2 no DNA é suficiente para estabelecer o diagnóstico definitivo de CET, configurando critério diagnóstico independente. Os testes moleculares apresentam resultado positivo em 75 a 90% dos pacientes com CET, porém, em uma fração significativa (10 a 25%), os testes genéticos convencionais não identificam a mutação patogênica. Um resultado normal, portanto, não exclui CET. No entanto, se a mutação é identificada em um paciente afetado, os testes genéticos tornam-se de elevado valor preditivo para os demais membros da família.⁴

A disponibilidade crescente de testes moleculares e o advento de tecnologias sofisticadas permitiram que a genética se tornasse um excelente contribuinte para o diagnóstico do complexo esclerose tuberosa. Esse novo critério facilita o diagnóstico, especialmente nos lactentes que ainda não preencheram os critérios diagnósticos com base nas manifestações clínicas. Nos países em que a análise de mutações é pouco disponível, os critérios clínicos permanecem como a principal forma de se estabelecer o diagnóstico.^{4,37}

Os critérios clínicos são divididos em maiores e menores (Quadro 1).⁴ O diagnóstico definitivo é definido pela presença de dois critérios maiores ou um maior e dois ou mais critérios menores. O diagnóstico possível é feito diante de um critério maior ou dois ou mais menores.

Quadro 1 - Critérios clínicos para o diagnóstico de complexo esclerose tuberosa.⁴

Critérios maiores	Critérios menores
1. Máculas hipomelanóticas (≥ 3 , com pelo menos 5mm de diâmetro)	1. Máculas hipomelanóticas em confete
2. Angiofibromas (≥ 3) ou placa fibrosa cefálica	2. <i>Pits</i> no esmalte dentário (>3)
3. Fibroma ungueal (≥ 2)	3. Fibroma intraoral (≥ 2)
4. Placa de <i>shagreen</i>	4. Mácula hipocrômica na retina
5. Hamartomas retinianos múltiplos	5. Múltiplos cistos renais
6. Displasia cortical	6. Hamartomas extra-renais
7. Nódulos subependimários	Diagnóstico definitivo de CET: <ul style="list-style-type: none"> • mutação patogênica TSC1 ou TSC2 (critério diagnóstico independente) • dois critérios maiores ou um maior e dois ou mais critérios menores Diagnóstico possível de CET: <ul style="list-style-type: none"> • um critério maior ou dois ou mais menores.
8. Astrocitoma subependimário de células gigantes	
9. Rabdomioma cardíaco	
10. Linfagioleiomiomatose pulmonar	
11. Angiomiolipomas (≥ 2)	

Fonte: Northrup H, Krueger DA, 2013.

Não existem sintomas específicos para diagnóstico do CET. No entanto, há várias apresentações clínicas que podem ocorrer no contexto do CET, as quais demandam investigação adicional. Ademais, se o paciente sob investigação tiver um dos pais biológicos com CET, há 50% de chance para o paciente sob avaliação ter o distúrbio. Esse risco de 50% permanece igual quando múltiplos irmãos são afetados.

A suspeita diagnóstica de CET advém da detecção pré-natal de rabdomiomas cardíacos; identificação pós-natal de máculas hipopigmentadas na pele; convulsões na infância, especialmente com espasmos; e comprometimento cognitivo presente ou ausente durante a avaliação para autismo. O Consenso Internacional do complexo esclerose tuberosa recomenda triagem anual para paciente com TAND, além de avaliações psiquiátricas multidisciplinares nas fases da infância (aos 0-3 anos); pré-escola (aos 3-6 anos); antes da transição para o ensino médio (aos 6-9 anos); adolescência (idade 12-16 anos); início da idade adulta (aos 18-25 anos); e, posteriormente, conforme indicado clinicamente.³⁷

Do ponto de vista do dermatologista, é indicado exame dermatológico completo. Deve-se obter uma história familiar de pelo menos três gerações, com testes genéticos a serem considerados nos casos em que o diagnóstico é suspeito ou para fins de aconselhamento familiar. Também são indicadas avaliação odontológica e oftalmológica, incluindo fundoscopia, para todos os indivíduos com diagnóstico de CET em busca de hamartomas e lesões hipopigmentadas da retina.³⁸

Investigação complementar deve ser considerada em crianças no momento do diagnóstico e inclui: ressonância magnética de encéfalo, para avaliar tubérculos, nódulos subependimários ou outras lesões intracranianas; eletroencefalograma, para avaliar a atividade de convulsão subclínica; ecocardiograma transtorácico, para avaliar rabdomiomas (especialmente em paciente com menos de 3 anos de idade) e eletrocardiograma, para avaliar defeitos de condução subjacentes.³⁸

Exames de imagem, incluindo ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética abdominal, devem ser realizados, no momento do diagnóstico, independente da idade, para avaliar angiomiolipomas e cistos renais, sendo a ressonância magnética abdominal o método preferencial, uma vez que muitos angiomiolipomas podem ser pobres em gordura e não serem visualizados pelos demais métodos. Teste de função pulmonar e tomografia computadorizada torácica de alta resolução para investigação de linfangioleiomiomatose são indicados para mulheres com idade igual ou superior a 18 anos e em homens sintomáticos.³⁸

3.4. Tratamento

O tratamento do CET consiste, sobretudo, na abordagem dos sintomas provocados pelos hamartomas e em medidas profiláticas para evitar a perda da função do órgão acometido. Por se tratar de doença sistêmica, o acompanhamento multidisciplinar é mandatório, necessitando de avaliação e seguimento conjunto com equipes da genética, neurologia, oftalmologia, pneumologia, nefrologia e odontologia.²

Do ponto de vista dermatológico, várias opções de tratamento foram desenvolvidas para reduzir o aparecimento e remover os angiofibromas faciais, como dermoabrasão, excisão cirúrgica, eletrocauterização e laserterapia. Esses procedimentos, porém, costumam ser desconfortáveis para o paciente, muitas vezes necessitando de anestesia geral e de repetição em intervalos periódicos devido à recorrência das lesões. Em muitos casos, tenta-se a combinação de métodos terapêuticos na tentativa de otimizar os resultados.^{2,22}

Para o tratamento dos angiofibromas faciais com componente vascular predominante, a luz intensa pulsada (LIP) mostrou-se particularmente eficaz. As lesões fibrosas ou protuberantes respondem melhor ao *resurfacing* com laser de dióxido de carbono, embora esse tratamento também apresente maior risco de

cicatrizes hipertróficas.³⁹ O tratamento cirúrgico pode ser postergado até após a adolescência, tendo em vista o crescimento progressivo e o caráter recidivante dos tumores faciais que, geralmente, cessam nesta fase da vida.

Fibromas ungueais, que apresentam sangramento frequente ou são dolorosos, podem ser excisados cirurgicamente, eletrocauterizados ou tratados com laser, porém, a recorrência não é incomum.²

Em doentes com CET, a proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) é aberrantemente ativada em células fibroblastos símile, localizadas na derme. Estas células produzem um fator de crescimento epidérmico, a epirregulina, que estimula a proliferação celular.^{22,40} Esta superprodução de células, em conjunto com a angiogênese, resulta no aparecimento inicial e progressão contínua dos angiofibromas faciais ao longo do tempo.

Após a descoberta da regulação da via mTOR no desenvolvimento de tumores no CET, e, com o advento da terapia alvo utilizando inibidores mTORC1, alguns estudos promissores vêm sendo destacados, favorecendo a possibilidade de tratar os pacientes com CET segundo a fisiopatogenia da doença. A rapamicina é um macrolídeo natural, isolado do *Streptomyces hygroscopicus* em 1965, que se liga ao mTOR com especificidade, resultando na inibição da atividade mTOR e, em última instância, promovendo inibição do crescimento celular.²² Os inibidores de mTOR, a rapamicina (cerúleos) e o seu derivado everolimo, têm sido estudados em pacientes com CET desde 2006 e mostraram-se promissores no tratamento de múltiplos tumores, incluindo angiomilipomas renais, astrocitomas subependimários de células gigantes e linfangioleiomiomatose, com benefícios secundários sobre as manifestações cutâneas.^{41,42}

Os ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, EXIST-1 estudo da segurança e eficácia de everolimo em pacientes com SEGA – *Subependymal giant cell astrocytoma* - associados ao CET e EXIST-2 estudo da segurança e eficácia de everolimo em CET associados a angiomilipomas renais, demonstraram efeitos benéficos do everolimo em

ambas as manifestações do CET.^{43,44} Esses estudos permitiram a aprovação do everolimo pela *European Medicines Agency* (EMA) e pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de doentes adultos com angiomiolipoma renal associado ao CET com risco de complicações (baseado no tamanho do tumor, na presença de aneurisma e de tumores múltiplos ou bilaterais) e que não necessitam de cirurgia imediata. O everolimo também é indicado para o tratamento de pacientes, independentemente da idade, com SEGAs que requerem intervenção terapêutica, mas não são passíveis de cirurgia.¹⁴ Tanto a rapamicina como o everolimo também demonstraram reduzir a gravidade da epilepsia em pacientes com CET.^{45,46} No Brasil, estas drogas foram aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para doentes com CET com as seguintes indicações: everolimo para angiomiolipomas renais sem indicação de cirurgia imediata (em pacientes maiores de 18 anos) e SEGA⁴⁷; e sirolimo para linfangioleiomiomatose.⁴⁸

Quanto aos efeitos cutâneos dos inibidores de mTOR, estudo retrospectivo avaliou a resposta do sirolimo oral em 14 pacientes com linfangioleiomiomatose. As pacientes foram submetidas a documentação fotográfica seriada dos angiofibromas faciais antes, durante e depois do tratamento, associado a estudo microscópico e molecular destas lesões antes e durante o início do sirolimo. O estudo revelou que os tumores de pele não só melhoraram após o tratamento com sirolimo sistêmico, mas também mantiveram a melhora durante pelo menos 64 meses de tratamento.⁴⁸ De forma semelhante a outros estudos que também avaliaram secundariamente a resposta cutânea ao sirolimo sistêmico indicado para tumores renais, os angiofibromas faciais responderam mais favoravelmente ao tratamento do que os fibromas ungueais e as placas de *shagreen*. É possível, portanto, que a capacidade anti-angiogênica do sirolimo seja a responsável pelo aparente benefício superior nos tumores de pele altamente vascularizados. Inesperadamente, neste estudo, os angiofibromas não pioraram após a cessação do tratamento. Esse fato vai de encontro à progressão dos tumores cutâneos e viscerais relatada em estudos anteriores após cessada a terapia sistêmica.^{49,50}

As diretrizes atuais limitam o uso de inibidores mTORC1 orais para o tratamento de lesões de pele do CET em indivíduos que não são candidatos para abordagens cirúrgicas e cujas lesões de pele apresentam risco médico grave, como angiofibromas causando hemorragia recorrente e extensa.⁸

O tratamento oral com inibidores de mTOR, no entanto, está associado a risco significativo de eventos adversos, incluindo risco aumentado de infecções, sendo estomatite a mais frequente, acne, amenorreia e alterações laboratoriais. As considerações desses efeitos são importantes, uma vez que o tratamento com inibidores de mTOR deve ser duradouro, pois a sua suspensão resulta em rebote do tumor (SEGA, angiomiolipoma renal, rabdomioma cardíaco e lesões cutâneas) na grande maioria dos pacientes.⁵¹

Em 2010, foi relatada a eficácia do primeiro caso utilizando preparação tópica de rapamicina 1% em angiofibromas faciais, levando à redução do tamanho e do eritema,²⁰ resultado posteriormente reproduzido em pequenas séries de casos que obtiveram melhora significativa e até resolução completa das lesões cutâneas.^{17,52} Mais recentemente, em 2019, foi utilizada a rapamicina tópica por um período maior que um ano, em pacientes entre 9 e 27 anos, sem absorção sistêmica ou efeitos adversos locais e com melhora na aparência, textura e eritema facial notáveis nas primeiras quatro semanas de uso.⁵³ O início precoce da inibição do mTOR pode prevenir o desenvolvimento de angiofibromas faciais, conforme sugerido por um relato de caso de uma menina gêmea monozigótica tratada com everolimo sistêmico para SEGA, a partir dos 4 anos de idade. Sua irmã gêmea não tratada desenvolveu angiofibromas faciais aos 6 anos de idade, o que não ocorreu na paciente tratada.⁵⁴

3.5. Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia

Várias doenças dermatológicas causam impacto negativo na vida dos doentes, devido aos estigmas causados pela aparência das lesões cutâneas.

Isto afeta não somente o estado emocional, mas as relações sociais e as atividades cotidianas dos indivíduos. Nos doentes com CET, observa-se esse impacto, sendo, então, fundamental que a equipe médica que assiste ao paciente seja preparada para considerar não apenas as manifestações clínicas da doença, mas também as morbidades psicológica e social inerentes a esta condição.^{5,6}

A Organização Mundial da Saúde define a expressão qualidade de vida como: “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. Esse termo envolve aspectos como bem-estar social, saúde, relações familiares e psicossociais.⁵⁵

Nas últimas três décadas, o efeito de diferentes doenças de pele na qualidade de vida (*quality of life* - QoL) dos pacientes tem sido extensivamente estudado e documentado. Vários instrumentos específicos da dermatologia foram descritos para medir esse impacto. Desses, o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (Dermatology Life Quality Index - DLQI) é o mais utilizado, já tendo sido incorporado como um dos critérios avaliados em diversas dermatoses, como dermatite atópica, psoríase, acne, dermatite de contato, urticária, vitiligo e melasma.⁵⁶ Esse questionário permite comparações entre as dermatoses e o seu impacto na qualidade de vida dos pacientes, uma vez que pode ser aplicado a doentes de categorias clínicas diferentes.

O Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia, desenvolvido por Finlay e Khan, em 1994, foi o primeiro instrumento de avaliação da qualidade de vida relacionada à Dermatologia e é a medida mais comumente usada em estudos clínicos.⁵⁶ Trata-se de um instrumento confiável e válido, constituído por dez itens que estimam a influência da doença quanto a sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho, escola, relações pessoais e tratamento. Cada item é pontuado em uma escala de 4 pontos: nada, um pouco, muito e muitíssimo. O escore total do DLQI varia de 0 a 30, com 0 a 1 correspondendo a não comprometimento da qualidade de vida (QV); 2 a 5, pouco comprometimento da QV; 6 a 10, comprometimento moderado da QV; 11 a 20, muito

comprometimento da QV; 21 a 30, comprometimento máximo da QV devido à doença de pele (Quadro 2).⁵⁷ Também foi traduzido e validado para a língua portuguesa e instituído no Brasil.^{58,59}

Quadro 2 - Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI).⁵⁷

1. Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida?	Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Nada ()
2. Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele?	Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Nada ()
3. Na última semana, quanto sua pele interferiu nas suas compras ou nas suas atividades dentro e fora de casa?	Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Nada ()
	Não relevante ()			
4. Na última semana, quanto sua pele influenciou na escolha das roupas que você vestiu?	Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Nada ()
	Não relevante ()			
5. Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer?	Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Nada ()
	Não relevante ()			
6. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?	Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Nada ()
	Não relevante ()			
7. a) Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola?	Sim ()	Não ()	Não relevante ()	
7. b) Caso sua resposta seja NÃO, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola?	Muito ()	Um pouco ()	Nada ()	
8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?	Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Nada ()
	Não relevante ()			
9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?	Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Nada ()
	Não relevante ()			

10. Na última semana, quanto o seu tratamento para a pele foi um problema deixando sua casa desorganizada ou tomando muito o seu tempo?
 Muitíssimo () Muito () Um pouco () Nada ()
 Não relevante ()

Fonte: © Dermatology Life Quality Index. A Y Finlay, G K Khan 1992.

O Índice Pediátrico de Qualidade de Vida em Dermatologia (Children's Dermatology Life Quality Index - CDLQI) foi criado para avaliar a qualidade de vida de pacientes entre 5 e 16 anos incompletos.⁶⁰ Consiste em um instrumento auto-explicativo, que pode ser aplicado a diversas dermatoses, previamente traduzido e validado no Brasil.⁶¹ Apresenta estrutura similar a outros questionários para adultos, como o DLQI, também composto por dez itens, divididos em seis categorias: sintomas e sentimentos, lazer, escola/férias, relações pessoais, sono e tratamento. Quanto mais alto o resultado do seu escore, pior a qualidade de vida do paciente. O escore total do CDLQI também varia de 0 a 30, sendo que valores entre 0-1 não interferem; entre 2-6 interferem pouco; entre 7-12 interferem moderadamente na QV; entre 13-18 interferem muito e entre 19-30 interfere muitíssimo na QV (Quadro 3).

Quadro 3 - Índice Pediátrico de Qualidade de Vida em Dermatologia (CDLQI).⁶⁰

Na última semana:			
1. Sua pele tem apresentado coceira, sensibilidade ou dor?			
Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Não ()
2. Você sentiu-se constrangido ou inibido, chateado ou triste por causa de sua pele?			
Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Não ()
3. Sua pele tem afetado suas amizades?			
Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Não ()
4. Você mudou a sua maneira de vestir por causa de sua pele?			
Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Não ()
5. Sua pele tem atrapalhado as suas atividades de lazer em geral?			
Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Não ()
6. Você evitou nadar ou praticar outros esportes por causa dos seus problemas de pele?			

Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Não ()
7. a) Era período escolar? Se era: o quanto seu problema de pele interferiu em suas atividades escolares? Me impediu de ir à escola:			
Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Não ()
7. b) Era período de férias? Se era: o quanto seu problema de pele interferiu no aproveitamento de suas férias?			
Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Não ()
8. Você teve problemas com pessoas dizendo nomes, caçoando, intimidando, fazendo perguntas ou evitando você?			
Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Não ()
9. Seu sono foi afetado por causa de seu problema de pele?			
Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Não ()
10. Seu tratamento dermatológico foi problemático?			
Muitíssimo ()	Muito ()	Um pouco ()	Não ()

Fonte: © Children's Dermatology Life Quality Index. M S Lewis-Jones, A Y Finlay, 1993.

As escalas doença-específicas são mais precisas em detectar alterações do estado de saúde do indivíduo do que as genéricas.⁶² Vários instrumentos de medida específicos foram traduzidos, adaptados e validados no Brasil, como o *Acne Quality of Life (AQoL-Br)*⁶³, o *Psychosomatic Scale for Atopic Dermatitis (PSS-AD)*^{64,65}, o *MELASQoL (Melasma Quality of Life Scale)*⁶⁶ e o *Vitiligo specific health related quality of life instrument (VitiQoL-PB)*,^{67,68} porém ainda não foi elaborado um questionário específico para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com CET.

Em 2020, através de um grande estudo de coorte transversal, Ding et al avaliaram o comprometimento da qualidade de vida em pacientes com complexo esclerose tuberosa, na China, e identificaram possíveis fatores de risco relacionados, a partir da aplicação do questionário *Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™ 4.0)*. Esse foi aplicado a 124 cuidadores de crianças com

CET, com idades entre 2 e 18 anos, e comparado com uma amostra pareada demograficamente por grupos de controlos saudáveis com a mesma faixa etária. Os resultados do PedsQL™ 4.0 indicaram que a QV das crianças com CET é significativamente menor e identificaram como possíveis fatores de risco para a baixa qualidade de vida: mutação no gene TSC2, epilepsia, início precoce e curso longo da doença, alta frequência de convulsão, deficiência intelectual e TANDs.⁶⁹

O questionário PedsQL™ 4.0 foi desenvolvido como abordagem modular para a aferição da qualidade de vida relacionada à saúde pediátrica, com tradução e validação para a versão em língua portuguesa aplicável à cultura brasileira.⁷⁰

A partir dos questionários PedsQL para crianças e SF-36 para adultos, empregados em 91 pacientes com diagnóstico de CET em um centro no Reino Unido, a avaliação da qualidade de vida mostrou-se significativamente reduzida em adultos e crianças com CET, em comparação com a população saudável.⁷¹ O domínio psicossocial foi o mais afetado, em comparação aos demais domínios da qualidade de vida, semelhante a Vergeer *et al*⁷² (2019) e Zöllner *et al*⁷³ (2021). A qualidade de vida de crianças com CET foi relatada como inferior à de crianças que sofrem de asma, diabetes, câncer e doença inflamatória intestinal.⁷¹

Em um estudo recente, de 2021, número maior de manifestações de CET foi associado à redução da QV. Aqueles com CET leve relataram QV comparável à população geral alemã,⁷³ enquanto aqueles com manifestações múltiplas relataram QV substancialmente pior, semelhante a enxaqueca crônica grave ou asma não controlada. A qualidade de vida é gravemente afetada pelo funcionamento cognitivo inferior e por quadros de epilepsia farmacorresistente.⁶⁹ Portanto, a doença CET não deve ser interpretada como um transtorno associado a uma QV homogênea, devido à sua natureza crônica, associada à variável carga da doença e das manifestações neuropsiquiátricas.⁷³

Outro estudo de coorte transversal avaliou a qualidade de vida de 68 crianças malaias, com idade entre 2 e 18 anos, diagnosticadas com CET, a partir da utilização do PedsQL V.4.0, um questionário que avalia o funcionamento físico, emocional, social e escolar, através de pontuações de escalas de domínios e em grupos por idade.⁷⁴ Crianças malaias com CET tiveram pontuações médias significativamente mais baixas no PedsQL V.4.0, refletindo menor qualidade de vida em quase todos os domínios, em comparação com crianças saudáveis e naquelas com outras condições não neurológicas crônicas, como doença cardíaca congênita (com diferença significativa), obesidade e betatalassemia (sem diferença significativa).⁷⁴ Os resultados mostraram que os pacientes com CET apresentaram escores de saúde mental significativamente piores do que os escores de saúde física, tendo em vista que o CET é predominantemente uma doença do neurodesenvolvimento e neuropsiquiátrica, porém as diferenças estatisticamente significativas foram vistas apenas nos grupos de idade mais avançada (8-18 anos), sugerindo que o acúmulo e a progressão das manifestações neuropsiquiátricas de CET com a idade impactam negativamente na QV ao longo do tempo, além do aumento da prevalência de envolvimento renal, cutâneo e pulmonar ao longo do curso da doença, podendo impactar na saúde física.⁷⁴ Outra provável explicação para esse achado é uma maior percepção da própria doença e as limitações inerentes a ela que são mais evidentes quando a criança atinge idade em que tem maior compreensão.

Em virtude de não haver estudos brasileiros que avaliem o perfil epidemiológico de doentes com CET e que tenham utilizado o instrumento de avaliação da qualidade de vida relacionada à Dermatologia, foi realizado esse estudo no HCFMUSP, um serviço terciário-quaternário com número importante de casos desta doença. Para se obterem conclusões fidedignas sobre o assunto, é necessária uma casuística expressiva, que pudemos obter estudando os pacientes da Divisão de Dermatologia do referido hospital.

Muitas doenças dermatológicas costumam ser aparentes, gerando importante repercussão social negativa para o doente e contribuindo para a piora da qualidade de vida. A valorização desse tema, visando a avaliação global do indivíduo, é extremamente necessária para estimar o impacto sobre o bem-estar,

a saúde, as relações familiares e sociais e para o estabelecer uma terapêutica mais completa e eficaz.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

Foi realizado um estudo analítico transversal dos doentes com diagnóstico de complexo esclerose tuberosa, atendidos no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da FMUSP e, para participação na pesquisa, os doentes ou seus representantes legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, obedecendo às recomendações da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

Todos os doentes foram examinados pelo investigador e as informações colhidas durante a consulta alimentaram um banco de dados eletrônico, denominado Prontmed, que envolvia pacientes com complexo esclerose tuberosa e doenças associadas, acompanhados no HCFMUSP. A contratação da empresa Prontmed recebeu apoio financeiro da Novartis Biociências S.A. Não houve nenhum envolvimento financeiro do grupo da Dermatologia com o recurso empregado pela indústria farmacêutica.

Com o objetivo de elaborar um projeto multidisciplinar para favorecer a formação desse banco de dados, foi instituído um grupo intitulado CAPITULA Brazil: characterization of patients with Tuberous sclerosis, Lymphangiomyomatosis and Angiomyolipoma followed at the University of São Paulo Medical School (São Paulo, Brazil). O grupo contava com a participação de médicos que acompanham pacientes com complexo esclerose tuberosa das seguintes especialidades: Pneumologia, Nefrologia, Neurologia e Dermatologia do referido hospital.

Participaram do projeto os pacientes com complexo esclerose tuberosa que já eram acompanhados pelo grupo da Dermatologia do HCFMUSP e novos pacientes encaminhados pelas especialidades acima citadas. Aqueles que já recebiam acompanhamento dermatológico foram convocados, via contato telefônico, para nova consulta, a fim de coletar os dados, inseri-los no projeto e encaminhá-los para avaliação das demais especialidades. De forma semelhante,

doentes acompanhados pelas especialidades Pneumologia, Nefrologia e Neurologia foram referenciados para avaliação dermatológica.

Durante consulta presencial, o investigador realizou exame dermatológico em todos os doentes e avaliou os seguintes dados: sexo; idade; período em que se estabeleceu o diagnóstico do CET e manifestações clínicas presentes ao diagnóstico; apresentações dermatológicas associadas à doença e idade de início das lesões; exames diagnósticos complementares, cirurgias e procedimentos realizados; medidas terapêuticas instituídas; recidiva das lesões; satisfação com o tratamento; avaliação pelas especialidades médicas: Neurologia, Nefrologia, Pneumologia e Dermatologia.

Todos os indivíduos participantes entre cinco e 16 anos de idade incompletos, com ajuda dos pais ou responsáveis, responderam ao questionário sobre o Índice Pediátrico de Qualidade de Vida em Dermatologia (CDLQI), bem como os maiores de 16 anos de idade completos responderam ao Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI). Os doentes foram esclarecidos pelo entrevistador quanto à finalidade do estudo e ao sigilo das informações pessoais, tendo, previamente, obtido o consentimento de participação na pesquisa. Foram incluídos no estudo todos os doentes que, através da análise de dados, preencheram os critérios diagnósticos do complexo esclerose tuberosa.

Critérios de inclusão:

- Para avaliação do perfil clínico e epidemiológico foram incluídos todos os doentes com diagnóstico definitivo de complexo esclerose tuberosa.
- Para aplicação do questionário de avaliação do Índice de qualidade de vida foram inseridos os doentes com idade acima de cinco anos.

Foram utilizados como critérios de exclusão para aplicação do questionário os doentes com idade abaixo de cinco anos, os que não preencheram os critérios de complexo esclerose tuberosa e os pacientes com comprometimento cognitivo pela doença ou por outra causa.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências, e as quantitativas por média, desvio-padrão (DP) e mediana. As variáveis quantitativas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

Para avaliar a associação entre duas variáveis qualitativas foi utilizado o modelo logístico binário e para comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos foi adotado o teste de Wilcoxon Mann-Whitney. A comparação dos escores dos domínios dos questionários de qualidade de vida foi realizada via teste de Kruskal-Wallis.

As análises foram desenvolvidas no programa R versão 4.0.5 e foi considerado significativo $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

Foram avaliados 62 pacientes que fecharam critérios diagnósticos para complexo esclerose tuberosa. Desses, 69,4% (43) eram do sexo feminino, enquanto 30,6% (19) eram do sexo masculino. A idade dos pacientes variou entre 2 a 70 anos e a idade média foi 26,08 anos (DP 16,82 anos), sendo que 59,7% eram adultos. Dos participantes incluídos no estudo, 72,6% (45) eram naturais do estado de São Paulo, sendo que 59,7% (37) eram pardos, 35,5% (22) eram brancos e 4,8% (3) eram negros (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização sociodemográfica dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017.

Características	Estatísticas
Idade (média ± desvio-padrão (mediana))	26,08 ± 16,82 (24,50)
< 18 anos	25 (40,3%)
≥ 18 anos	37 (59,7%)
Gênero	
Feminino	43 (69,4%)
Masculino	19 (30,6%)
Cor da pele	
Parda	37 (59,7%)
Branca	22 (35,5%)
Negra	3 (4,8%)
Naturalidade	
São Paulo	45 (72,6%)
Outros estados	17 (27,4%)

Fonte: elaborada pelo investigador

Em 9,7% (6) houve referência de consanguinidade entre os genitores, sendo o parentesco de maior prevalência o de terceiro grau, e 35,5% (22) citavam história familiar de CET, com acometimento de 81,8% (9) em parentes de primeiro grau (Tabela 2).

Tabela 2 - Caracterização clínica dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017.

Características	Estatísticas
Consanguinidade	6 (9,7%)
1º grau	1 (16,7%)
2º grau	2 (33,3%)
3º grau	3 (50,0%)
História familiar	22 (35,5%)
CET	11 (50,0%)
1º grau	9 (81,8%)
2º grau	1 (9,1%)
1º e 2º grau	1 (9,1%)
Epilepsia	10 (45,5%)
1º grau	7 (70,0%)
2º grau	3 (30,0%)
Fibroma gengival	1 (4,5%)
2º grau	1 (100,0%)

Fonte: elaborada pelo investigador

24,2% dos pacientes foram internados por um período inferior a um ano, sendo que desses, mais da metade precisou se afastar para tratamento por 30 dias ou mais. Os pacientes que trabalham ou estudam representaram 46,8% dos casos, e 21,3% precisaram deixar de trabalhar ou estudar por causa da doença (Tabela 3).

Aproximadamente metade dos pacientes tem cuidador parente, 46,8%, com idade média de 45,62 anos (DP 11,47 anos), 44,8% desses cuidadores precisaram se ausentar de atividades para acompanhar o paciente, e 27,6% precisou de fato abandonar sua atividade para exercer o cuidado ao paciente (Tabela 3).

Tabela 3 - Caracterização do comprometimento da doença em relação às atividades dos cuidadores e dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017.

Características	Estatísticas
Internação no período <1 ano	15 (24,2%)
Afastamento para tratamento	24 (38,7%)
Tempo afastamento	
< 30 dias	8 (33,3%)
≥ 30 dias	16 (66,6%)
Trabalha ou estuda	29 (46,8%)
Deixou de trabalhar ou estudar por causa da doença	13 (20,96%)
Afastamento definitivo	4 (30,8%)
Afastamento temporário	9 (69,2%)
Tem cuidador parente	29 (46,8%)
Idade cuidador (média ± desvio-padrão)	45,62 ± 11,47 (44,0)
Cuidador se ausentou de atividades para acompanhar o paciente	13 (44,8%)
Cuidador deixou sua atividade para cuidar do paciente	8 (27,6%)

Fonte: elaborada pelo investigador

A mediana de idade referida ao diagnóstico foi de 8 anos, uma vez que 25,80% (16) dos pacientes receberam diagnóstico de CET durante o primeiro ano de vida, enquanto 67,74% (42) tiveram diagnóstico fechado entre dois e dez anos de idade. Apenas 1,61% (1) dos doentes recebeu diagnóstico após os dez anos, enquanto 4,83% (3) desconheciam a idade ao diagnóstico.

Em relação às manifestações dermatológicas, a mais frequente foi angiofibroma facial (95,2%), com predomínio de idade referida de aparecimento entre um e nove anos (54,2%). Em seguida vieram as manchas hipocrômicas em folha para 77,4%, sendo que em 66,7% dos casos apareceram ao nascimento. A terceira manifestação mais frequente foram as máculas hipocrômicas em confete (69,4%), com aparecimento ao nascimento em 27,9%, enquanto 37,2% desconheciam a idade de inícios das manchas. As prevalências e as idades referidas de aparecimento de outras manifestações dermatológicas estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4 - Manifestações dermatológicas e idade referida de aparecimento das lesões nos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017.

Manifestações dermatológicas	Estatísticas
Angiofibromas faciais	59 (95,2%)
Nascimento	4 (6,8%)
Um a nove anos	32 (54,2%)
Dez anos ou mais	20 (33,9%)
Desconhece	3 (5,1%)
Manchas hipocrômicas em folha	48 (77,4%)
Nascimento	32 (66,7%)
Um a 12 meses	7 (14,6%)
Mais de um ano	3 (6,2%)
Desconhece	6 (12,5%)
Máculas hipocrômicas em confete	43 (69,4%)
Nascimento	12 (27,9%)
Um a nove anos	10 (23,3%)
Dez anos ou mais	5 (11,6%)
Desconhece	16 (37,2%)
Placa fibrosa cefálica	37 (59,7%)
Nascimento	7 (18,9%)
Um a nove anos	16 (43,2%)
Dez anos ou mais	5 (13,5%)
Desconhece	9 (24,3%)
Fibromas gengivais	30 (48,4%)
Um a nove anos	6 (20,0%)
Dez anos ou mais	5 (16,7%)
Desconhece	19 (63,3%)
Placa de <i>shagreen</i>	30 (48,4%)
Nascimento	6 (20,0%)
Um a nove anos	8 (26,7%)
Dez anos ou mais	8 (26,7%)
Desconhece	8 (26,7%)
Fibromas periungueais	27 (43,5%)
Um a nove anos	20 (74,1%)
Dez anos ou mais	1 (3,7%)
Desconhece	6 (22,2%)
Pits dentários	20 (32,3%)
Dez anos ou mais	4 (20%)
Desconhece	16 (80%)
Nevo conjuntivo	18 (29,0%)
Dez anos ou mais	1 (5,6%)
Desconhece	17 (94,4%)

Fonte: elaborada pelo investigador

Os pacientes que se submeteram a algum procedimento para tratamento das lesões cutâneas representaram 48,4% dos casos. Desses, 50% realizaram *shaving* e 26,7% dermabrasão. A recorrência de lesões pós-procedimento aconteceu em 60% dos casos, e 90% dos doentes relataram, pelo menos, satisfação parcial com o tratamento. O exame anatomopatológico foi realizado em 38,7% dos pacientes, sendo que em 70,8% deles o resultado foi angiofibroma (Tabela 5).

Tabela 5 - Caracterização dos achados histopatológicos e das modalidades de tratamentos realizados nos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017.

Características	Estatísticas
Tratamento lesões cutâneas*	30 (48,4%)
Shaving	15 (50,0%)
Dermabrasão	8 (26,7%)
Outros (exérese, eletrocauterização, laser ablativo, <i>pulsed dye laser</i>)	17 (56,7%)
Recorrência de lesões pós-procedimento	18 (60,0%)
Satisfação com tratamento	
Sim/ parcial	27 (90,0%)
Exame anatomopatológico	24 (38,7%)
Resultado*	
Angiofibroma	17 (70,8%)
Fibroma periungueal	4 (16,7%)
Nevo conjuntivo	5 (20,8%)
Placa fibrosa cefálica	1 (4,2%)
Fibroma mole	1 (4,2%)
Neurofibroma de couro cabeludo	1 (4,2%)
Nevo halo	1 (4,2%)

* Variável permite mais de uma resposta por paciente.

Fonte: elaborada pelo investigador

Dos 62 pacientes do estudo, todos (100%) apresentavam envolvimento sistêmico (Tabela 6). Houve comprometimento renal em 82,3% (51) dos pacientes, sendo que a quase totalidade por angiomiolipoma (98,0%). Apresentavam acometimento do sistema nervoso central (SNC) 77,4% (48) dos pacientes. Essa avaliação do comprometimento do SNC foi realizada através de exames de imagem, solicitados durante acompanhamento com a equipe do ambulatório de Neurologia, dos quais 83,3% (40) apresentavam nódulos

subependimários, 72,9% (35) túberes corticais e 18,75% (9) astrocitoma subependimário de células gigantes. Dentre os pacientes do estudo, 22,6% (14) não apresentavam atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ou não tiveram investigação por neuroimagem.

O pulmão foi acometido em 51,6% (32), 100% correspondendo a linfangioleiomiomatose. A presença de rbdomioma cardíaco foi identificada por meio de registro em prontuário do resultado de ecocardiograma em 12,9% (8) de todos os pacientes participantes do estudo.

Tabela 6 - Caracterização do comprometimento sistêmico dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017.

Características	Estatísticas
Envolvimento sistêmico	62 (100%)
Rim	51 (82,3%)
Angiomiolipoma	50 (98,0%)
Calcificações corticais	1 (2,0%)
SNC	48 (77,4%)
Nódulos subependimários	40 (83,3%)
Túberes corticais	35 (72,9%)
Astrocitoma subependimário de células gigantes	9 (18,75%)
Pulmão	32 (51,6%)
LAM	32 (100%)
Coração	8 (12,9%)
Rbdomioma cardíaco	8 (100%)

Fonte: elaborada pelo investigador

Dos pacientes estudados, 25,8% fizeram tratamento sistêmico com sirolimo indicado pelo envolvimento renal ou pulmonar, entre os anos de 2010 e 2016, e, desses, 62,5% perceberam melhora das lesões cutâneas durante o uso da medicação, destacada como redução dos angiofibromas faciais, além de 12,5% que perceberam repigmentação das manchas hipocrômicas em folha (Tabela 7).

Tabela 7 - Tratamento sistêmico com Sirolimo e efeitos cutâneos nos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017.

Características	Estatísticas
Sirolimo	16 (25,8%)
Percebeu melhora das lesões cutâneas	10 (62,5%)
Repigmentação manchas hipocrômicas em folha	2 (12,5%)

Fonte: elaborada pelo investigador

Na avaliação da qualidade de vida, dentre os participantes, 33 preencheram o questionário para avaliar o DLQI, contendo dez questões referentes às atividades do paciente nos últimos sete dias. As perguntas do questionário foram subdivididas em seis domínios: sintomas e sentimentos sobre a doença; atividades diárias; lazer; trabalho e escola; relação interpessoal e tratamento. Os escores obtidos pelo DLQI variaram de 0 a 22 pontos. A média do escore total do DLQI resultou em 3,81 pontos (DP 5,15), demonstrando que a doença estudada afeta pouco a qualidade de vida dos participantes, (resultados do DLQI com escores entre 2 a 5 se relacionam a pouco comprometimento) (Tabela 8).

Em relação a cada domínio estudado pelo DLQI, sintomas e sentimentos em relação à doença tiveram escore maior que os demais (média 1,45; mediana 1,00 ± 1,50; p=0,006). Não obstante, as dimensões trabalho/escola e tratamento tiveram melhores resultados, 0,12 e 0,15, respectivamente, e todos os outros domínios evidenciaram resultados de escores entre 0 e 1 (não interferem na qualidade de vida) (Tabela 8).

Tabela 8 - Escores de qualidade de vida (QV) DLQI dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017, nos adultos.

Dimensões da qualidade de vida	DLQI Adultos (n=33)		
	Média	DP	Mediana
Sintomas e sentimentos	1,45	1,50	1,00
Atividades diárias	0,48	1,09	0,00
Lazer	0,76	1,73	0,00
Trabalho / escola	0,12	0,48	0,00
Relações pessoais	0,73	1,35	0,00
Tratamento	0,15	0,51	0,00
p-valor		0,006^k	
Escore global	3,81	5,15	1,50

^k teste de Kruskal-Wallis.

No questionário DLQI, a dimensão "Sintomas e sentimentos" teve escore significativamente maior que todas as outras.

Fonte: elaborada pelo investigador

Dentre os participantes, 22 doentes tinham idade de zero até 16 anos incompletos. Desses, sete foram excluídos por terem idade menor que cinco anos ou comprometimento neurológico que os impediram de preencher o questionário CDLQI. Portanto, 15 doentes foram avaliados pelo CDLQI, cuja pontuação variou de 0 a 18 pontos. A média global dos escores do CDLQI resultou em 3,33 (DP \pm 4,82). Esse resultado também demonstrou que a doença complexo esclerose tuberosa interfere pouco na qualidade de vida desses pacientes, uma vez que se obteve resultado entre 2 e 6 (Tabela 9).

Analisando-se cada domínio avaliado pelo CDLQI (Tabela 9), as dimensões sintomas e sentimentos e relações pessoais obtiveram igualmente maior resultado, enquanto os domínios sono e tratamento apresentaram menor resultado. Porém, todos os escores demonstraram não afetar a qualidade de vida dos doentes, resultado estatisticamente significativo ($p < 0,001$).

Tabela 9 - Escores de qualidade de vida (QV) CDLQI dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017, nas crianças.

Dimensões da qualidade de vida	CDLQI Crianças (n=15)		
	Média	DP	Mediana
Sintomas e sentimentos	1,13	1,13	1,00
Lazer	0,53	1,60	0,00
Escola e férias	0,53	1,60	0,00
Relações pessoais	1,13	1,36	1,00
Sono	0,00	0,00	0,00
Tratamento	0,00	0,00	0,00
p-valor			
Escore global	3,33	<0,001^k 4,82	2,00

^k teste de Kruskal-Wallis.

No questionário CDLQI, a dimensão “Sintomas e sentimentos” teve escore significativamente maior que as outras, exceto a de “Relações pessoais”, que teve escore maior que as dimensões “Lazer”, “Escola e férias”, “Sono” e “Tratamento”.

Fonte: elaborada pelo investigador

De forma semelhante ao DLQI, cada domínio do CDLQI, isoladamente, representou que a doença não interfere na qualidade de vida dos doentes participantes (Gráfico 1 e 2).

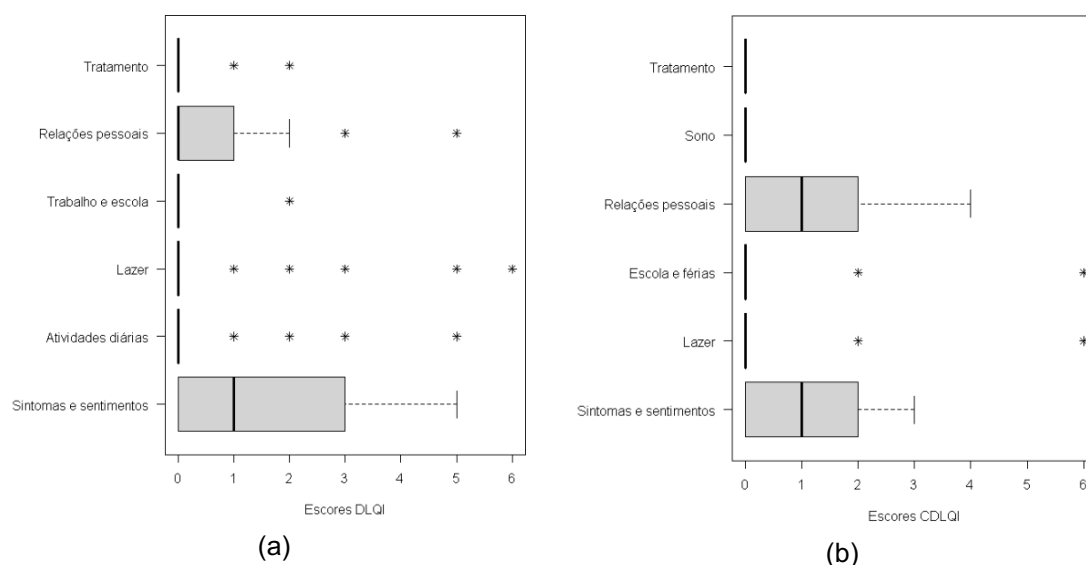


Gráfico 1. Boxplots dos escores de qualidade de vida para os questionários (a) DLQI e (b) CDLQI. * Refere-se a valores discrepantes superiores na amostra.

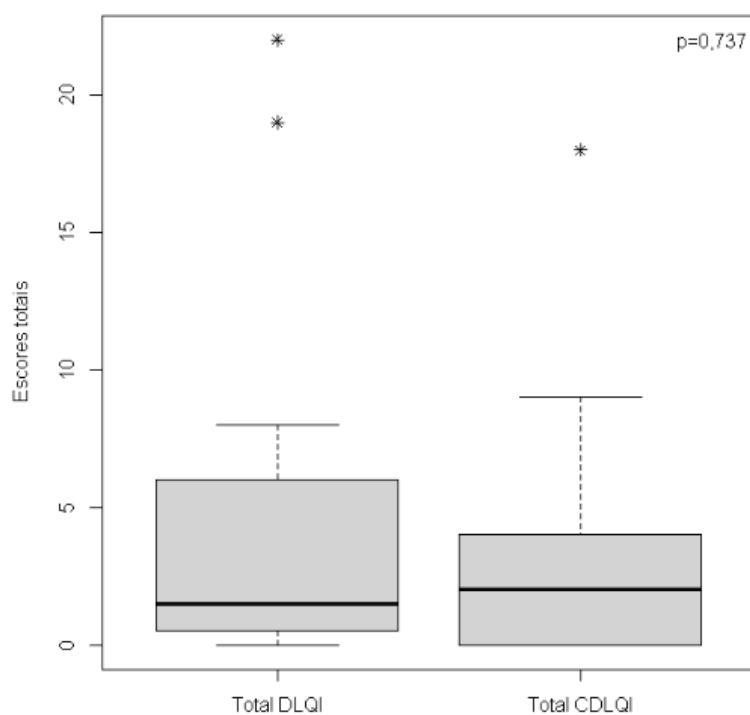


Gráfico 2. Boxplot dos escores gerais de qualidade de vida dos questionários DLQI e CDLQI. O p-valor refere-se ao teste de Wilcoxon Mann-Whitney. * Refere-se a valores discrepantes superiores na amostra.

Portanto, após avaliados os resultados de cada questionário isoladamente, verificou-se que a média dos escores de DLQI e de CDLQI

resultou para DLQI entre 2 a 5 - pouco comprometimento da QV ($p=0,006$) e para CDLQI também de 2 a 6 – interfere pouco na QV ($p<0,001$), significando que dentre os pacientes estudados, a doença complexo esclerose tuberosa interfere pouco na qualidade de vida, tanto nas crianças como nos adultos.

Quando avaliamos a classificação do resultado geral da QV (Tabela 10 e Gráfico 3), observa-se que a QV não foi afetada para 50% dos respondentes do DLQI e 40% do CDLQI e que não houve diferença significativa entre os questionários.

Tabela 10 - Classificação de qualidade de vida (QV) dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017, estratificado por crianças e adultos.

Classificação do resultado	DLQI	CDLQI	P-valor
	Adultos (n=33)	Crianças (n=15)	
Não afeta (referência)	16 (50,0%)	6 (40,0%)	-
Afeta pouco	7 (21,9%)	7 (46,7%)	0,172
Afeta moderadamente	7 (21,9%)	1 (6,7%)	0,493
Afeta muito	1 (3,1%)	1 (6,7%)	0,511
Afeta muitíssimo	1 (3,1%)	-	0,995

Os p-valores refere-se ao modelo logístico binário, em relação à categoria de referência (não afeta).

Fonte: elaborada pelo investigador

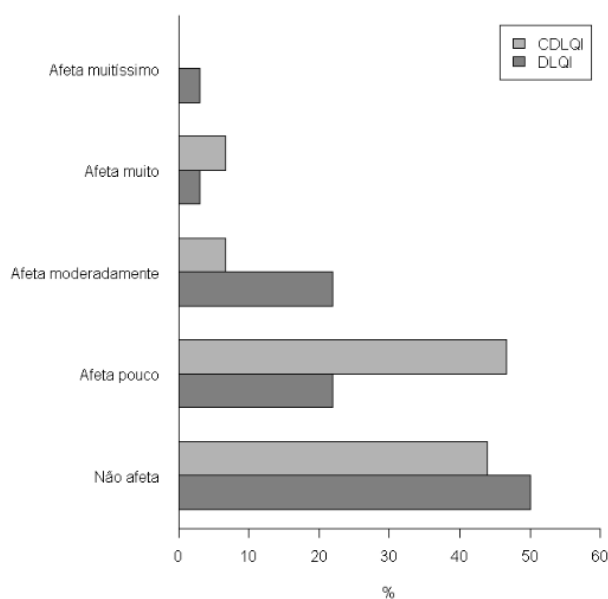


Gráfico 3. Classificação do escore geral de qualidade de vida dos questionários DLQI e CDLQI.

Os pacientes com manifestações cutâneas de pits dentários ($p=0,016$) e nevo conjuntivo ($p=0,045$) apresentaram maiores médias dos escores de QV no questionário CDLQI (Tabela 11).

Tabela 11 - Escores gerais de qualidade de vida (QV) CDLQI dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017, segundo manifestações cutâneas, para o questionário CDLQI.

Manifestações cutâneas	Não			Sim			P-valor
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	
CDLQI							
Manchas hipocrômicas em folha	0,00	-	0,00	3,57	4,91	2,00	0,284
Máculas hipocrômicas em confete	1,67	2,89	0,00	3,75	5,21	2,00	0,414
Angiofibromas faciais*	2,00	-	2,00	3,43	4,99	2,00	-
Fibromas periungueais	3,33	5,33	2,00	3,33	2,52	3,00	0,415
Fibromas gengivais	2,12	3,27	0,50	4,71	6,13	2,00	0,191
Pits dentários	1,36	1,63	1,00	8,75	6,80	7,50	0,016
Placa fibrosa cefálica	2,67	3,06	2,00	3,50	5,27	2,00	1,000
Placa de Shagreen	2,29	2,36	2,00	4,25	6,30	2,00	0,858
Nevo conjuntivo	2,00	2,80	1,50	8,67	8,14	5,00	0,045

* Só uma resposta. Os p-valores referem-se ao teste de Wilcoxon Mann-Whitney.

Fonte: elaborada pelo investigador

Já os pacientes que apresentaram placa de *shagreen* ($p=0,685$) e fibromas periungueais ($p=0,138$) apresentaram maiores médias dos escores de QV no questionário DLQI (Tabela 12).

Entretanto, a presença ou a ausência das manifestações cutâneas pesquisadas (manchas hipocrômicas em folha, manchas em confete, angiofibromas faciais, fibromas periungueais, fibromas gengivais, placa fibrosa cefálica, placa de *shagreen*) não interferiu no resultado do DLQI e CDLQI, uma vez que não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre as respostas (Tabela 12).

Tabela 12 - Escores gerais de qualidade de vida (QV) DLQI dos indivíduos portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017, segundo manifestações cutâneas, para o questionário DLQI.

Manifestações cutâneas	Não			Sim			P-valor
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	
DLQI							
Manchas hipocrômicas em folha	5,92	7,37	4,00	2,55	2,72	1,00	0,342
Máculas hipocrômicas em confete	4,00	5,24	2,00	3,68	5,23	1,00	0,830
Angiofibromas faciais	-	-	-	3,81	5,15	1,50	-
Fibromas periungueais	1,75	1,96	1,00	5,05	6,07	4,00	0,138
Fibromas gengivais	2,87	2,83	2,00	4,65	6,55	1,00	0,969
Pits dentários	3,65	4,86	1,00	4,00	5,63	2,00	0,985
Placa fibrosa cefálica	5,57	7,06	3,50	2,44	2,41	1,50	0,406
Placa de Shagreen	2,78	2,78	1,00	5,14	7,06	2,00	0,685
Nevo conjuntivo	4,04	5,86	1,00	3,22	2,82	3,00	0,865

* Só uma resposta. Os p-valores referem-se ao teste de Wilcoxon Mann-Whitney.

Fonte: elaborada pelo investigador

Em virtude de os angiofibromas terem sido a manifestação cutânea mais prevalente entre os participantes, foi avaliado especificamente o impacto dessas lesões na qualidade de vida dos pacientes. Dentre os 33 pacientes que preencheram o DLQI, 100% apresentavam angiofibromas faciais; enquanto dos 15 doentes avaliados pelo CDLQI, 14 (93,7%) possuíam lesões de angiofibromas faciais. Considerando a amostra citada, a média do questionário DLQI entre esses pacientes foi 3,81 (DP 5,15) e a média do CDLQI foi 3,43 (DP 4,99), demonstrando que a presença dos angiofibromas faciais interfere de forma leve na qualidade de vida dos pacientes (escore 2-6). Para a análise do DLQI, o valor de p não pôde ser calculado, uma vez que todos os respondentes apresentavam angiofibroma facial, enquanto na análise de CDLQI o valor de p não pôde ser calculado porque apenas um participante não apresentava essa manifestação.

Avaliando-se os pacientes que apresentavam envolvimento do SNC pela doença complexo esclerose tuberosa e que responderam ao DLQI, a média do

questionário resultou em 4,21, significando que o comprometimento do SNC dos pacientes estudados interfere pouco na QV ($p=0,891$). Não houve diferença entre os escores do DLQI entre os pacientes que tiveram e não tiveram envolvimento do SNC (Tabela 13). Enquanto os indivíduos com envolvimento do SNC que responderam ao CDLQI, resultaram no escore médio de 3,33 (afeta pouco QV). Vale ressaltar que todos os participantes do CDLQI apresentavam envolvimento do SNC e aqueles que tinham comprometimento grave foram excluídos do estudo, o que poderia explicar esses resultados.

Tabela 13 - Escores gerais de qualidade de vida (QV) dos indivíduos com envolvimento do SNC e portadores de complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, no período de setembro de 2016 a fevereiro de 2017, segundo envolvimento do SNC, para os questionários DLQI e CDLQI.

Envolvimento SNC	Não			Sim			P- valor
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	
DLQI							
Envolvimento SNC	3,23	3,03	2,00	4,21	6,26	1,00	0,891
CDLQI							
Envolvimento SNC*	-	-	-	3,33	4,82	2,00	-

* Não houve respondentes do CDLQI que não tiveram envolvimento do SNC. O p-valor refere-se ao teste de Wilcoxon Mann-Whitney.

Fonte: elaborada pelo investigador

Embora tenham sido excluídos os pacientes com envolvimento neurológico que comprometesse o entendimento sobre os questionários, não se pode descartar que esse comprometimento, presente em 90%⁴ dos pacientes com CET, possa prejudicar tanto o total entendimento dos questionários utilizados, como pode levar a uma imagem deturpada da sua doença e de si mesmos. Além de mais prevalentes, as dermatoses em que se comparou, na literatura, os escores de DLQI (dermatite atópica, acne, psoríase) não apresentam, habitualmente, comprometimento neurológico. O quadro 4 expõe a repercussão dessas doenças na qualidade vida de seu portador, a partir de uma publicação que utilizou banco de dados de referência eletrônica e da biblioteca do Departamento de Dermatologia da Universidade de Cardiff.⁵⁶

Quadro 4 - Escores de DLQI em variadas dermatoses⁵⁶ comparados com os achados de CET do presente estudo.

Dermatoses	Número de pacientes	Média	Desvio Padrão	Escores (0-30)
CET	33	3,81	± 5,15	Interfere pouco
Acne	2514	7,45	± 7,66	Interfere moderado
Psoríase	26439	10,53	± 8,86	Interfere moderado
Dermatite atópica	6898	11,20	± 8,47	Interfere muito

Fonte: elaborada pelo investigador

De forma semelhante, avaliando-se a média dos resultados do CDLQI nos doentes com CET e em outras crianças entre 5 a 16 anos acometidos por doenças crônicas da pele, que apresentaram manifestações clínicas por mais de seis meses, como acne, psoríase e dermatite atópica localizada e generalizada, observou-se que a doença CET tem menor comprometimento na QV dos pacientes quando comparado com psoríase e dermatite atópica generalizada, embora obtenha resultado de escore semelhante a acne e dermatite atópica localizada (Quadro 5).⁷⁵

Quadro 5 - Escores de CDLQI em variadas dermatoses⁷⁵ comparados com os achados de CET do presente estudo.

Dermatoses	Número de pacientes	Média	Desvio Padrão	Escores (0-30)
CET	15	3,33	4,82	Interfere pouco
Acne	50	5,4	4,69	Interfere pouco
Psoríase	29	9,17	7,84	Interfere moderado
Dermatite atópica localizada	38	4,9	5,25	Interfere pouco
Dermatite atópica generalizada	106	9,14	6,69	Interfere moderado

Fonte: elaborada pelo investigador

7. DISCUSSÃO

A análise do perfil epidemiológico e clínico dos pacientes foi concordante com a literatura (Tabela 14).

Na literatura, a mediana de idade ao diagnóstico de CET corresponde aos primeiros dois anos e meio de vida, enquanto no presente estudo foi de 8 anos de idade.⁷³ Provavelmente esta diferença se deve ao fato da demora em se estabelecer o diagnóstico e, também, da dificuldade de acesso dos doentes a centros especializados.

Tabela 14 - Análise do perfil epidemiológico e clínico dos pacientes comparada com a literatura.

Perfil epidemiológico	Presente estudo (n 62)	Kingswood et al, 2017 (n 2093)	Zöllner et al, 2021 (n 121)
Sexo			
Feminino	43 (69,4%)	1084 (51,8%)	55 (45,5%)
Masculino	19 (30,6%)	1009 (48,2%)	66 (55,5%)
Idade (média ± desvio-padrão)	24,50 (26,08 ± 16,82)	13	29,0 (31,0 ± 10,5)
< 18 anos	25 (40,3%)	1324 (63,3%)	56 (46,3) > 12 anos
≥ 18 anos	37 (59,7%)	769 (36,7%)	
Idade referida ao diagnóstico (média ± desvio padrão)	8,0 (6,83 ± 6,48; 0-45 anos)	1,0 (0-69 anos)	2,5 (8,9 ± 13,0)

Fonte: elaborada pelo investigador

Dentre as manifestações cutâneas, o achado mais prevalente foi angiofibroma facial que, na literatura, é observado em 83 a 90% dos casos e surge em torno do terceiro ao quarto ano de vida.³ Neste estudo, os angiofibromas estavam presentes em 95,2%, porém com uma média de idade de aparecimento aos 8 anos de vida. Já a placa cefálica foi encontrada em 59,7% dos doentes, porcentagem maior do que a referida na literatura (25%)^{4,73}, com predomínio de aparecimento nas faixas etárias entre um a nove anos em 43,2% (Tabela 15).

Tabela 15 - Análise das manifestações dermatológicas comparada com a literatura.

Manifestações dermatológicas	Presente estudo (n 62)	Kingswood et al, 2017 (n 2093)	Zöllner et al, 2021 (n 121)	Northrup et al, 2013 CONSENSO
Manchas hipocrômicas em folha	48 (77,4%) nasc	1399 (66,8%)	68 (56,2%)	90% nasc/infância
Máculas hipocrômicas em confete	43 (69,4%) desc	179 (8,6%)	NA	3-58% 1-10 anos
Angiofibromas faciais	59 (95,2%) 1-9a	1199 (57,3%)	101 (83,5%)	75% 2-5a
Fibromas periungueais	27 (43,5%) 1-9a	350 (16,7%)	13 (10,7%)	20-80% adol/adulto
Fibromas gengivais	30 (48,4%) 1-9a	NA	NA	20-50% adultos
Pits dentários	20 (32,3%) desc	NA	NA	100%
Placa fibrosa cefálica	37 (59,7%) 1-9a	295 (14,1%)	NA	NA
Placa de Shagreen	30 (48,4%) variada	573 (27,4%)	59 (48,8%)	50% 1-10 anos

Fonte: elaborada pelo investigador

Em 2017, Kingswood et al. analisaram as manifestações clínicas de 2.093 pacientes com CET (estudo TOSCA: obtido de registro mundial por 1 ano, maior série de casos já publicada) e manchas hipocrômicas foram reportadas em 66,8% dos doentes, lesões em confete em 8,6%, placas de *shagreen* em 27,4% e fibromas periungueais em 16,7%.¹⁴ No presente estudo, a porcentagem das respectivas manifestações cutâneas foi maior (77,4% / 69,4% / 48,4% / 43,5%), e corresponderam aos os achados do estudo publicado por Zöllner et al. em 2021.⁷³ Talvez esses dados encontrados se devam ao fato de que os doentes são acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica durante muitos anos, o que propicia a detecção das alterações cutâneas que vão surgindo ao longo dos anos de seguimento. As lesões mais comumente encontradas na cavidade oral são *pits* ou depressões no esmalte dentário e fibromas gengivais normocrômicos ou violáceos, presentes em 20 a 50% dos doentes na fase adulta.⁴ Nosso estudo demonstrou frequência semelhante de *pits* correspondente a 32,3% e de fibromas gengivais, 48,4%.

As manifestações extracutâneas mais comuns citadas na literatura são as renais, do sistema nervoso central e pulmonares (Tabela 16). Angiomiolipomas renais são tumores benignos presentes em 80% dos casos, enquanto

linfangioleiomiomas pulmonares são encontrados em 40% dos doentes.⁴ Esses dados foram concordantes com o presente estudo, 80,6% e 51,6%, respectivamente. As alterações neurológicas foram observadas em 77,4% dos pacientes, achado compatível com a descrição da literatura, de 70 a 90%.^{4,73}

Tabela 16 - Análise do envolvimento sistêmico comparada com a literatura.

Envolvimento sistêmico	Presente estudo (n 62)	Kingswood et al, 2017 (n 2093)	Zöllner et al (n 121)	Northrup et al, 2013 CONSENSO
Rim	51 (82,3%)		85 (70,2%)	
Angiomiolipoma	50 (98,0%)	987 (47,2%)	70 (57,9%)	80%
Pulmão	32 (51,6%)			
LAM	32 (51,6%)		12 (9,9%)	30-40%
SNC	48 (77,4%)	144 (6,9%)	116 (95,9%)	30-80%
Nódulos subependimários	40 (64,5%)	1636 (78,2%)		5-15%
Túberes corticais	35 (56,4%)	1721 (82,2%)	64 (52,9%)	90%
Outros	17 (27,4%)			
Coração	9 (14,5%)		62 (51,2%)	
Rabdomioma	9 (14,5%)	717 (34,3%)	29 (46,7%)	

Fonte: elaborada pelo investigador

Para o tratamento dos angiofibromas faciais, as opções descritas na literatura são dermoabrasão, excisão cirúrgica, eletrocauterização e laserterapia. Ali FR *et al* (2016) trataram pacientes com laser CO2 ablativo e tiveram taxa de recorrência de 75% em 24 meses.⁷⁶ No presente estudo, 48,4% dos casos foram submetidos a tratamentos combinados, incluindo associação de procedimentos como dermoabrasão, exérese e eletrocauterização, tendo se observado 60,0% de recorrência. Uma vez que foram utilizadas combinações de tratamentos, ficou prejudicado o estabelecimento da taxa de recorrência de cada modalidade terapêutica isoladamente.

Angiofibromas tratados com laser ablativo e posteriormente mantidos com rapamicina tópica, durante 15 meses, não apresentaram recorrência,⁷⁷ de acordo com dados da literatura. Porém, nenhum dos nossos pacientes recebeu essa abordagem terapêutica tópica, devido à indisponibilidade do medicamento para uso dermatológico no HCFMUSP.

A resposta ao sirolimo oral foi avaliada em 14 pacientes com linfangioleiomiomatose e revelou que os tumores de pele melhoraram 78% após o tratamento.⁴⁹ Na presente casuística, os resultados foram semelhantes aos da literatura, pois, por indicação extracutânea, 26,7% dos pacientes usavam sirolimo sistêmico e, desses, 62,5% referiram melhora secundária dos angiofibromas faciais, enquanto 12,5% perceberam repigmentação das manchas hipocrômicas em folha. Não foi observada melhora nas demais lesões cutâneas.

No presente estudo, de acordo com a média dos resultados do DLQI e CLDQI, observou-se que a doença CET tem menor comprometimento na QV dos pacientes quando comparado a outras patologias, como acne, psoríase e dermatite atópica^{56,75} (Tabela 17 e 18). A explicação para esta observação talvez resida no número de participantes do presente estudo ser muito menor, quando comparado com essas dermatoses mais prevalentes. Também é importante salientar que, habitualmente, as dermatoses citadas acima não apresentam comprometimento neurológico, o que levaria à maior percepção do papel da sua doença sobre a qualidade de vida.

Tabela 17 – Análise de DLQI do CET comparada com outras dermatoses.

Dermatoses	Número de pacientes	Média	Desvio Padrão	Escores (0-30)
CET	33	3,81	± 5,15	Interfere pouco
Acne	2514	7,45	± 7,66	Interfere moderado
Psoríase	26439	10,53	± 8,86	Interfere moderado
Dermatite atópica	6898	11,20	± 8,47	Interfere muito

Fonte: elaborada pelo investigador

Tabela 18 - Análise de CDLQI do CET comparada com outras dermatoses.

Dermatoses	Número de pacientes	Média	Desvio Padrão	Escores (0-30)
CET	15	3,33	4,82	Interfere pouco
Acne	50	5,4	4,69	Interfere pouco
Psoríase	29	9,17	7,84	Interfere moderado
Dermatite atópica localizada	38	4,9	5,25	Interfere pouco
Dermatite atópica generalizada	106	9,14	6,69	Interfere moderado

Fonte: elaborada pelo investigador

Inúmeras pesquisas abordam sobre fisiopatologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento da doença CET, porém o número de estudos publicados na literatura para avaliar o impacto do CET na qualidade de vida e bem-estar social de indivíduos com CET e seus familiares e cuidadores é incomparavelmente menor.^{78,79}

Zöllner et al realizaram uma revisão sistemática sobre o impacto da doença CET e incluíram 33 artigos publicados até outubro de 2019, dos quais apenas 14 abordavam a QV, com um total de 16 questionários diferentes aplicados em indivíduos com CET. A ampla variedade fenotípica do CET e a mudança do curso clínico ao longo da vida levam a estudos de coortes heterogêneos com manifestações clínicas variadas, tornando os estudos sobre impacto da doença e qualidade de vida em CET desafiadores.⁷⁹

Conforme exposto, os achados evidenciam diferentes resultados com a variância do método de questionário utilizado. Nosso estudo, assim como os estudos anteriores, está sujeito a viés, pelo emprego de questionários não específicos para CET, que podem não refletir verdadeiramente a percepção do próprio paciente sobre a qualidade de vida, especialmente as crianças. Outro fator importante é o atraso no desenvolvimento ou dificuldades de aprendizagem na população em estudo que pode ter impedido a confiabilidade para avaliar sua

própria qualidade de vida. Portanto, é provável que o nível de entendimento e satisfação da população geral com CET seja menor.

Foi realizado um estudo transversal composto por 219 indivíduos participantes, cujo objetivo foi investigar a QV dos pacientes com CET que apresentavam angiofibromas faciais ($n = 52$) e dos seus cuidadores ($n = 161$). Os participantes foram recrutados para responder questionários de QV, dentre eles o CDLQI, além de uma pesquisa sobre o acesso ao tratamento dos angiofibromas.⁸⁰ Os doentes com CET e angiofibromas tiveram um escore CDLQI médio de $5,13 (\pm 5,47)$, indicando que a doença de pele comprometeu de forma leve e sem significância estatística (escore de 2-6) a QV. No presente estudo, a média do CDLQI foi $3,43 (\pm 4,99)$. Por outro lado, no citado estudo, não houve diferença significativa nos escores de QoL entre indivíduos com CET e angiofibromas daqueles sem angiofibromas, assim como no presente estudo.

A explicação para esta constatação talvez seja justificada pela aplicação de um questionário direcionado para avaliação da qualidade de vida em doenças que afetam a pele, porém que não consiste em uma ferramenta específica para uso na doença complexo esclerose tuberosa, podendo, por esse motivo, evidenciar resultados menos expressivos.

Uma constatação observada no citado estudo é que doentes com CET que receberam tratamento para os angiofibromas tiveram escores significativamente menores do que aqueles sem tratamento, medido pelo CDLQI (média $3,83 \pm 3,88$ [$n = 40$] versus $9,50 \pm 7,66$ [$n = 12$], $p = 0,001$). Enquanto indivíduos com CET que não trataram angiofibromas faciais tiveram uma pontuação maior no CDLQI indicando doença de pele com efeito moderado (pontuação de 7-10) na QV.⁸⁰ Consequentemente, o tratamento do angiofibroma facial melhorou a qualidade de vida.

Portanto, através da análise dos questionários, apesar de os resultados encontrados no presente estudo e na literatura terem demonstrado que a doença de pele pode não ser vista como particularmente grave pelos doentes e que lhes compromete de forma leve a qualidade de vida, as lesões cutâneas foram

consideradas motivo de incômodo para os pacientes adultos,⁸² demonstrando a importância de os profissionais médicos assistentes discutirem abertamente sobre as manifestações cutâneas com os doentes e os encaminharem para acompanhamentos e tratamentos dermatológicos adequados.

A avaliação da qualidade de vida tornou-se uma medida de resultado importante utilizada em ensaios clínicos e na prática clínica rotineira em várias doenças. Para ser clinicamente útil, os instrumentos de medida de qualidade de vida precisam demonstrar propriedades como validade, confiabilidade e capacidade de resposta à mudança. Embora tenham sido empregados questionários validados para avaliação da qualidade de vida de adultos e crianças, a falta de uma ferramenta de pesquisa de QV específica da doença CET para a população brasileira pode ser um fator limitante para avaliar com mais precisão a qualidade de vida dessa população.

8. CONCLUSÕES

Apresentamos o primeiro trabalho brasileiro que analisou características clínicas e epidemiológicas dos doentes com CET, através de uma casuística expressiva, considerando-se tratar de uma genodermatose rara.

Quanto à análise epidemiológica dos participantes do estudo, 69,4% (43) eram do sexo feminino, 30,6% (19) do sexo masculino e 59,7% (37) eram adultos maiores de dezoito anos. O diagnóstico da doença foi estabelecido entre o segundo e o décimo ano de vida em 67,74% (42).

Identificamos os angiofibromas faciais e as manchas hipocrômicas em folha como manifestações dermatológicas mais prevalentes (95,2% e 77,4%, respectivamente) e iniciais do complexo esclerose tuberosa. O período de aparecimento das lesões cutâneas predominou antes dos 10 anos de idade. O envolvimento renal (82,3%) e o acometimento do sistema nervoso central (77,4%) foram as manifestações sistêmicas mais associadas à doença.

Avaliamos o impacto na qualidade de vida dos doentes com diagnóstico de CET, através da aplicação dos questionários DLQI e CDLQI, cujos resultados obtidos evidenciaram média dos escores de 3,81 e 3,33, respectivamente. Esses dados demonstraram que a doença de pele compromete de forma leve a qualidade de vida dos doentes.

Quanto a cada domínio estudado pelos questionários DLQI e CDLQI, todos resultaram em não interferência na qualidade de vida.

Também foi possível inferir uma comparação sobre o impacto que dermatoses distintas causam na vida dos doentes. As doenças inflamatórias cutâneas crônicas, como psoríase e dermatite atópica, apresentam impacto moderado na qualidade de vida dos doentes, portanto maior que o do CET.

Idealmente, futuros estudos prospectivos, com aplicação de questionários validados que utilizem ferramenta de pesquisa instrumento-

específica para CET poderão ser capazes de correlacionar de maneira mais abrangente e fidedigna o comprometimento na QV, inclusive em relação a pacientes submetidos ou não a terapêuticas específicas ou inespecíficas, além de avaliar a melhora da QV com a diminuição da gravidade da doença.

REFERÊNCIAS¹

1. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNP, Rivitti-Machado MCDM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An Bras Dermatol*. 2018, Jun;93(3):323-331.
2. Rodrigues DA, Gomes CM, Costa IMC. Esclerose tuberosa. *An Bras Dermatol*. 2012;87:185-97.
3. Hinton RB, Prakash A, Romp RL, Krueger DA, Knilans TK. International Tuberous Sclerosis Consensus Group. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001493.
4. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):243-54.
5. Weber MB, Lorenzini D, Reinehr CP, Lovato B. Avaliação da qualidade de vida dos pacientes pediátricos de um centro de referência em Dermatologia no sul do Brasil. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):697-702.
6. Taborda ML, Weber MB, Teixeira KAM, Lisboa AP, Welter EQ. Avaliação da qualidade de vida e do sofrimento psíquico de pacientes com diferentes dermatoses em um centro de referência em dermatologia no sul do país. *An Bras Dermatol*. 2010;85:52-6.
7. Sadowski K, Kotulska K, Schwartz RA, Józwiak S. Systemic effects of treatment with mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:586-94.

8. DiMario FJ Jr, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:633-48.
9. Jacks SK, Witman PM. Tuberous Sclerosis Complex: An Update for Dermatologists. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:563-70.
10. MacKeigan JP, Krueger DA. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Neuro Oncol.* 2015;17:1550-9.
11. Napolioni V, Curatolo P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. *Curr Genomics.* 2008;9:475-87.
12. Ng KH, Ng SM, Parker A. Annual review of children with tuberous sclerosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015;100:114-21.
13. Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med.* 2007;9:88-100.
14. Kingswood JC, d'Augeres GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:2.
15. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, von Kries R, Heinrich B, et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2018;13(1):117.
16. Rosset C, Vairo F, Bandeira IC, Correia RL, de Goes FV, da Silva RTB, et al. Molecular analysis of TSC1 and TSC2 genes and phenotypic correlations in Brazilian families with tuberous sclerosis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185713.

17. Wheless JW, Almoazen H. A novel topical rapamycin cream for the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2013;28:933-6.
18. Pringle J. A case of congenital adenoma sebaceum. *Br J Dermatol.* 1890; 2:1–14.
19. Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Vogt T, Pfoehler C, Müller CSL. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017 Jul;15(7):695-700.
20. Haemel AK, O'Brian AL, Teng JM. Topical rapamycin: a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Arch Dermatol.* 2010;146:715-8.
21. Balestri R, Neri I, Patrizi A, Angileri L, Ricci L, Magnano M. Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:14-20.
22. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, Samuels J, Slopis J, Woerner A, et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D.* 2012;12:121-6.
23. Nico MM, Ito LM, Valente NY. Genital angiofibromas in tuberous sclerosis: two cases. *J Dermatol.* 1999;26(2):111-4.
24. Ray R, Jangid K, Vasudevan B, Sridhar J, Trehan A, Kodgule R. Tuberous sclerosis presenting with late onset seizures and scrotal angiofibromas. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81(5):527-9.

25. Sofoudis C, Kalampokas T, Boutas I, Kalampokas E, Salakos N. Morbus Bourneville: a case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(1):95-7.
26. Zamora EA, Aeddula NR. Tuberous Sclerosis. 2020 Dec T1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 30860727.
27. Macri A, Kwan E, Tanner LS. Cutaneous Angiofibroma. 2021 Sep 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29494077.
28. Valerón-Almazán P, Vitiello M, Abuchar A, Kerdel FA. Topical rapamycin solution to treat multiple facial angiofibromas in a patient with tuberous sclerosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:165-6.
29. Oyerinde O, Buccine D, Treichel A, Hong C, Lee CR, Moss J, Darling TN. Fibrous cephalic plaques in tuberous sclerosis complex. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(4):717-724.
30. Quist SR, Franke I, Sutter C, Bartram CR, Gollnick HP, Leverkus M. Periungual fibroma (Koenen tumors) as isolated sign of tuberous sclerosis complex with tuberous sclerosis complex 1 germline mutation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):159-161.
31. Nico MMS, Hammerschmidt M, Lourenc_o SV. Oral mucosal manifestations in some genodermatoses: correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol* 2013; 23(5): 581-91.
32. Korporowicz E, Olczak-Kowalczyk D, Lipiec M, Słowińska M, Gozdowski D, Józwiak S. Oral Findings in Children, Adolescents and Adults with Tuberous Sclerosis Complex. *J Clin Pediatr Dent*. 2020;44(3):190-195.

33. Kingswood JC, Bruzzi P, Curatolo P, de Vries PJ, Fladrowski C, Hertzberg C, et al. TOSCA - first international registry to address knowledge gaps in the natural history and management of tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:182.
34. Bhatt JR, Richard PO, Kim NS, Finelli A, Manickavachagam K, Legere L, et al. Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs >4cm Can Be Offered Active Surveillance as an Initial Management Strategy. *Eur Urol.* 2016;70:85-90.
35. Lam HC, Nijmeh J, Henske EP. New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J Pathol.* 2017;241:219-25.
36. Kakkar A, Vallonithael AG, Sharma MC, Bora G, Panda A, Seth A. Composite renal cell carcinoma and angiomyolipoma in a patient with Tuberous sclerosis: A diagnostic dilemma. *Can Urol Assoc J.* 2015;9:E507-10.
37. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol.* 2015;14:733-45.
38. Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49:255-65.
39. Weiss ET, Geronemus RG. New Technique Using Combined Pulsed Dye Laser and Fractional Resurfacing for Treating Facial Angiofibromas in Tuberous Sclerosis. *Lasers Surg Med.* 2010;42:357-60.
40. Li S, Takeuchi F, Wang JA, Fan Q, Komurasaki T, Billings EM, et al. Mesenchymal-epithelial interactions involving epiregulin in tuberous sclerosis complex hamartomas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:3539-44.

41. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioliomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res*. 2011;17:4071-81.
42. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388:2153-63.
43. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:125-32.
44. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381:817-24.
45. Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J, Jurkiewicz E, Kuczyński D, Kmiec T, et al. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17:479-85.
46. Franz DN, Agricola K, Mays M, Tudor C, Care MM, Holland-Bouley K, et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma: 5-year final analysis. *Ann Neurol*. 2015;78:929-38.
47. Afinitor [Bula de remédio]. Suíça: Novartis Pharma Stein AG. Disponível em:
http://anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6303092015&pIdAnexo=2744450.

48. Rapamune [Bula de remédio]. Irlanda: Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11519742017&pIdAnexo=7326672.
49. Nathan N, Wang JA, Li S, Cowen EW, Haughey M, Moss J, et al. Improvement of tuberous sclerosis complex skin tumors during long-term treatment with oral sirolimus. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:802-8.
50. Bissler JJ, Kingswood JC. Optimal treatment of tuberous sclerosis complex associated renal angiomyolipomata: a systematic review. *Ther Adv Urol*. 2016;8:279-290.
51. Switon K, Kotulska K, Janusz-Kaminska A, Zmorzynska J, Jaworski J. Tuberous Sclerosis Complex: From Molecular Biology to Novel Therapeutic Approaches. *IUBMB Life*. 2016;68:955-62.
52. Kaufman McNamara E, Curtis AR, Fleischer AB Jr. Successful treatment of angiofibromata of tuberous sclerosis complex with rapamycin. *J Dermatolog Treat*. 2012;23:46-48.
53. Wheless MC, Takwi AA, Almoazen H, Wheless JW. Long-Term Exposure and Safety of a Novel Topical Rapamycin Cream for the Treatment of Facial Angiofibromas in Tuberous Sclerosis Complex: Results From a Single-Center, Open-Label Trial. *Child Neurol Open*. 2019;14;6:2329048X19835047.
54. Kotulska K, Borkowska J, Jozwiak S. Possible prevention of tuberous sclerosis complex lesions. *Pediatrics*. 2013;132:e239-42.
55. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc.Sci.Med*. 1995;41:1403-9.

56. Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994–2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol*. 2008;159:997– 1035.
57. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:210-6.
58. Dermatology.org. [Internet]. Dermatology Life Quality Index (DLQI) Different languages versions. [cited 2014 Jan 31]. Available from: <http://www.dermatology.org.uk/downloads/dlqiportuguesebraz.doc>.
59. Zogbi H. Avaliação de qualidade de vida em pacientes com dermatoses: estudo de adaptação e validação do Dermatology Life Quality Index (DLQI) para uma amostra sul-brasileira [dissertação]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2004.
60. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995;132:942-9.
61. Prati C, Comparin C, Catucci BJ, Ferreira CT. Validacao para o portugues falado no Brasil do instrumento Escore da Qualidade de Vida na Dermatologia Infantil (CDLQI). *Med Cutan Iber Lat Am*. 2010;38:229-33.
62. Klassen AF, Newton JN, Mallon E. Measuring quality of life in people referred for specialist care of acne: comparing generic and disease-specific measures. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:229-33.
63. Kamamoto CSL, Hassun KM, Bagatin E, Tomimori J. Questionário de qualidade de vida específico para acne (Acne-QoL): tradução, adaptação cultural e validação para a língua portuguesa no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):83-90.

64. Harth W. Psychosomatic dermatology (psychodermatology). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6:67-76.
65. Boleira M, Lupi O, Pires GV, Dias G, Seba AJ, Guimaraes DBS. Tradução e validação para a língua portuguesa de questionário para avaliação de sintomas psicossomáticos em adultos com dermatite atópica. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):764-70.
66. Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida AR, et al. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-PB study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol.* 2006;156:13-20.
67. Boza JC, Cestari TF, Giongo NP. Questionário específico de qualidade de vida no vitiligo - versão em Português falado no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2016;91(6):867-8.
68. Boza JC, Kundu RV, Fabbrin A, Horn R, Giongo N, Cestari TF. Tradução, adaptação cultural e validação do instrumento de avaliação da qualidade de vida de pacientes com vitiligo (VitiQoL) para o Português falado no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3):355-60.
69. Ding Y, Wang J, Zhou Y, Yu L, Zhang L, Zhou S, et al. Quality of life in children with tuberous sclerosis complex: A pediatric cohort study. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(3):280-288.
70. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MTRA, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, et al. Qualidade de vida de crianças e adolescentes de São Paulo: confiabilidade e validade da versão brasileira do questionário genérico Pediatric Quality of Life Inventory™ versão 4.0. *Jornal de Pediatria,* 2008,84(4),308-315.
71. Amin S, Mallick AA, Lux A, O'Callaghan F. Quality of life in patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(6):801-807.

72. Vergeer M, de Ranitz-Greven WL, Neary MP, Ionescu-Iltu R, Emond B, Sheng Duh M, et al. Epilepsy, impaired functioning, and quality of life in patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia Open*, 2019;4(4), 581–592.
73. Zöllner JP, Conradi N, Sauter M, Knuf M, Knake S, Kurlemann G, et al. Quality of life and its predictors in adults with tuberous sclerosis complex (TSC): a multicentre cohort study from Germany. *Neurol Res Pract*. 2021;28;3(1):35.
74. Fong CY, Ng K, Kong AN, Ong LC, Rithauddin MA, Thong MK, Ganesan V, Heng HS, Teh CM, Yahya N. Quality of life of children with tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child*. 2019;104(10):972-978.
75. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *British Journal of Dermatology*, 2006,155(1),145-151.
76. Ali FR, Mallipeddi R, Craythorne EE, Sheth N, Al-Niaini F. Our experience of carbon dioxide laser ablation of angiofibromas: Case series and literature review. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2016;18(7), 372–375.
77. Park J, Yun SK, Cho YS, Song KH, Kim HU. Treatment of Angiofibromas in Tuberous Sclerosis Complex: The Effect of Topical Rapamycin and Concomitant Laser Therapy. *Dermatology*, 2013; 228(1), 37–41.
78. Jansen AC, Vanclooster S, de Vries PJ, Fladrowski C, Beure d'Augères G, Carter T, et al. Burden of Illness and Quality of Life in Tuberous Sclerosis Complex: Findings From the TOSCA Study. *Front Neurol*. 2020 Aug 28;11:904.
79. Zöllner JP, Franz DN, Hertzberg C, Nabbout R, Rosenow F, Sauter M, Schubert-Bast S, Wiemer-Kruel A, Strzelczyk A. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Jan 21;15(1):23.

80. Crall C, Valle M, Kapur K, Dies KA, Liang MG, Sahin M, et al. Effect of Angiofibromas on Quality of Life and Access to Care in Tuberous Sclerosis Patients and Their Caregivers. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(5):518-25.

¹ De acordo com o Estilo Vancouver

APÊNDICE A - Recursos financeiros

Sob apoio financeiro da Novartis Biociências S.A., houve a contratação da empresa Prontmed, responsável pela criação do banco de dados dentro do sistema do HC, e da empresa Evidências, para execução de um estudo de farmacoeconomia junto com a Novartis (Tabela 11). Foi acordado o financiamento do projeto pela Novartis com o Centro de Estudos de Pneumologia Clínica e Experimental por um período de 2 anos, sendo o segundo ano exclusivo para manutenção do sistema. A Novartis repassou os recursos financeiros para a Pneumologia, que repassou o montante total para as empresas Prontmed e Evidência. Não houve, portanto, nenhum envolvimento financeiro do grupo da Dermatologia no presente estudo.

Tabela 11 - Recursos financeiros gerados pela Novartis Biociências S.A.

Despesas (R\$)		
	Ano 1	Ano 2
1.Prontmed	89.800	7.200
Desenvolvimento	67.300	
Manutenção	22.500	7.200
2.Evidência	65.000	
Definição de parametros		
Análise dos dados		
Gastos com publicação		
3.Gerenciador de dados	12.000	12.000
4.Taxas		
TOTAL	166.800	19.200

Fonte: elaborada pela autora

APÊNDICE B - Termo De Consentimento Livre e Esclarecido

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

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - **“Complexo esclerose tuberosa: perfil e avaliação do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia dos doentes acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”**

Pesquisador principal - Zilda Najjar Prado de Oliveira¹

¹ Médica Assistente da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento/Instituto - Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) / Unidade do HCFMUSP

Convite à participação –

Convidamos o(a) Sr. (a) para participar desta pesquisa. As informações a seguir serão fornecidas para a sua participação voluntária neste estudo.

Justificativa e objetivos do estudo –

O objetivo deste estudo é analisar as manifestações clínicas dos pacientes com complexo esclerose tuberosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), incluindo a avaliação do impacto na sua qualidade de vida. Não há estudos brasileiros com esse enfoque.

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados –

Após sua seleção para este estudo e, se o (a) senhor (a) concordar em participar dele, durante sua consulta no ambulatório, o (a) senhor (a) será questionado sobre a sua idade; quando se confirmou o diagnóstico de Complexo esclerose tuberosa; quais manifestações clínicas (problemas de saúde) estavam presentes ao diagnóstico; quais lesões de pele o(a) senhor(a) apresenta e quando apareceram; exames diagnósticos complementares, cirurgias e procedimentos realizados; tratamentos medicamentosos prévios e atuais; procedimentos realizados; reaparecimento das lesões após os procedimentos; satisfação com o tratamento; avaliação pelas especialidades médicas: Neurologia, Nefrologia, Pneumologia e Dermatologia.

Todos os indivíduos participantes entre cinco e 16 anos de idade incompletos, com ajuda dos pais ou responsáveis, responderão ao questionário sobre o Índice Pediátrico de Qualidade de Vida para Dermatologia (CDLQI), bem como os maiores de 16 anos de idade completos responderão ao Índice de Qualidade de Vida para Dermatologia (DLQI). Todas as informações pessoais são sigilosas e sua identidade não será revelada na pesquisa.

Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa –

Este estudo não apresenta nenhum risco para os pacientes envolvidos. Não serão citados nome ou qualquer outro dado que possa identificar o participante da pesquisa.

Benefícios esperados para o participante –

Não haverá benefício direto, porém, no final da pesquisa, poderemos concluir o perfil dos doentes do complexo esclerose tuberosa do nosso serviço de Dermatologia, o que pode influenciar no acompanhamento e tratamento dos pacientes.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa –

O (a) senhor (a) não é obrigado a responder às perguntas realizadas pelo pesquisador e não terá problema por isso. Mesmo que não concorde em participar do estudo, não haverá mudanças em seu atendimento ambulatorial ou tratamento. O (a) senhor (a) continuará sendo acompanhado no ambulatório após a finalização da pesquisa.

Garantias de plena liberdade ao participante de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade –

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. O (a) senhor (a) está ciente de que não é obrigado (a) a participar deste estudo e, se em algum momento não quiser mais participar, deverá entrar em contato com a equipe do estudo, sem nenhuma penalidade por isto, assim como poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido.

Apenas o (a) senhor (a) e os médicos envolvidos no estudo terão acesso aos resultados individuais do estudo. Em nenhum momento, o (a) senhor (a) será identificado pelo nome e também em nenhuma publicação resultante do estudo em questão.

Garantia de que o participante receberá uma via do termo de consentimento –

Será entregue ao (a) senhor (a) uma via deste termo de consentimento com as informações sobre a pesquisa.

Explicitação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicitação da garantia de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa –

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dra. Zilda Najjar Prado de Oliveira, que pode ser

encontrados no endereço no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 3º. Andar – Dermatologia, CEP: 05403-000, telefone(s) (11) 2661-6050 ou (11) 2661-7936. 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 – telefone(s): (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549, e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “**Complexo esclerose tuberosa: perfil e avaliação do Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia dos doentes acompanhados no ambulatório de Dermatologia Pediátrica da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**”.

Eu discuti com a Dra. Zilda Najjar Prado de Oliveira ou algum dos outros responsáveis pela pesquisa sobre a minha decisão em participar neste 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. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e assino o termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE N°:
SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO.....
N°..... 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:
N°..... APTO:.....
BAIRRO:.....
CIDADE:.....
CEP:.....
TELEFONE: DDD (.....).....