

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

Martina Rodrigues de Oliveira

Caracterização e comparação da evolução funcional e do acometimento pulmonar entre os pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM) esporádica e associada ao complexo de esclerose tuberosa (CET)

São Paulo

2023

Martina Rodrigues de Oliveira

Caracterização e comparação da evolução funcional e do acometimento pulmonar entre os pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM) esporádica e associada ao complexo de esclerose tuberosa (CET)

Versão original

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Dr. Bruno Guedes Baldi

São Paulo

2023

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

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Martina Rodrigues de
Caracterização e comparação da evolução funcional e do acometimento pulmonar entre os pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM) esporádica e associada ao complexo de esclerose tuberosa (CET) / Martina Rodrigues de Oliveira. -- São Paulo, 2023.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Bruno Guedes Baldi.

Descritores: 1. Esclerose tuberosa 2. Qualidade de vida 3. Tomografia computadorizada por raios X 4. Linfangioleiomiomatose 5. Testes de função respiratória 6. Estudos de coortes

USP/FM/DBD-392/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais tão amados, Leonardo e Wanda, meus grandes exemplos na Medicina e fonte de minha maior inspiração e amor pela Pneumologia.

Mãe, sua devoção aos pacientes e entrega ao exercício da Medicina, em seu mais profundo sentido, não me deixam esquecer o verdadeiro porquê de tudo isto e me fazem querer ser e entregar o meu melhor a cada dia.

Pai, sempre me espelhei, e seguirei me espelhando, em sua competência, ética, seriedade e responsabilidade, presentes em toda sua vida dedicada ao trabalho. Meu orgulho e admiração pelo senhor não têm fim.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Bruno Baldi, por me deixar caminhar por perto desde a residência e ter me guiado até aqui. Ao longo desses anos, tenho testemunhado sua excelência, da assistência à pesquisa, e admirado sua essência como ser humano. Para mim, foi um verdadeiro privilégio ter você como orientador e tutor. Obrigada por seus ensinamentos, tempo e disponibilidade. Por trazer objetividade e assertividade sempre que necessário. Por aceitar meu ritmo, na maioria das vezes tão diferente do seu. Por me incentivar e confiar em mim. Por me dar espaço profissionalmente. Por todos os conselhos e conversas. Acima de tudo, pelo presente que é ter sua amizade. Obrigada, Bruno, pela presença, cuidado e segurança que me deu no momento mais desafiador da minha vida. Tudo isso está guardado em meu coração.

À mainha e painho, por todos os esforços e sacrifícios para garantir a mim e a meu irmão a melhor educação e formação possíveis. Por terem me proporcionado experiências e vivências muitas das quais não viveram. Pela dedicação à nossa família, proteção e amor sem fim. Obrigada por estarem sempre ao meu lado e nunca medirem esforços para a minha felicidade. Pelo incentivo quando decidi vir para São Paulo, mesmo que isso significasse a minha ausência em tantos momentos. Obrigada, mãe e pai, por me permitirem chegar até onde cheguei. À vocês, todo o meu amor e eterna gratidão.

Ao meu irmão, Matheus, a quem tanto amo e admiro desde pequena. Obrigada por me inspirar com sua coragem de enfrentar novos desafios, mudar o rumo, desbravar e trilhar novos caminhos. Ter você nesse mundo, ainda que agora a milhares de quilômetros, é conforto e segurança. Te amo. À Ju, mais que cunhada, uma amiga. Obrigada por sua presença em nossas vidas.

À Nina, meu pequeno grande amor, por encher minha vida de alegria. Brigada por todos os segundos que passamos juntas desde a sua chegada e por continuar aquecendo meu coração mesmo do outro lado do mundo. Sua gargalhada é música. Tia Tina te ama e mal pode esperar pelo próximo encontro, que logo chegará.

À Fazinha, minha prima e irmã escolhida, de quem tenho tanto orgulho por toda sua trajetória pessoal e profissional. Sua determinação em conquistar seus sonhos e objetivos me encantam. Seguirei acompanhando seus passos. Obrigada pela ajuda e incentivo nesta reta final.

À Vovó Son e vovô Gilvandro, pela infância feliz, por terem me dado tanto amor e carinho e vibrado comigo a cada conquista. Não há um só dia que não pense em vocês. Recebam, onde estiverem, meu infinito amor e eterna saudade.

À todos os meus tios, tias, primos e primas queridas, pela vida em família e pela constante torcida por meu sucesso.

À todas as pacientes, por toda contribuição e colaboração para a execução deste e tantos outros estudos já realizados. Sem vocês, não seria possível avançarmos no conhecimento da LAM e na melhoria do cuidado. Obrigada!

Ao Prof. Carlos Carvalho, por quem tenho profunda admiração e respeito. Por toda sua dedicação, realizações e paixão pela Pneumologia. Por ter estruturado o grupo de doenças pulmonares intersticiais e desbravado o caminho do conhecimento e pesquisas em LAM. Obrigada por me abrir as portas na Saúde Digital, por sua compreensão, seu incentivo e confiança em mim e meu trabalho.

Ao Dr. Ronaldo Kairalla, por nos guiar nesta área tão desafiadora e apaixonante das doenças pulmonares intersticiais, e, principalmente, por nos estimular a enxergar além do que se vê.

Aos meus colegas de complementação, Alê e Fábio, pela parceria e convivência, mesmo com o humor peculiar nas manhãs de segunda. Pelo compartilhamento de ambulatórios, reuniões multidisciplinares e "dias de corredor". Obrigada por terem dividido comigo vários momentos de pesquisa em LAM.

A todos os colegas brilhantes com quem tive a oportunidade de cruzar ao longo da "jornada intersticial" dos últimos 8 anos. Olívia, Letícia, Ale K., Carol, Mari, Gau, Ricardo, Ju, Diana, Tomás, Gustavo, Monique, Gabi e Jaque, obrigada por toda a troca de conhecimento.

Aos amigos também “intersticiais”, mas não apenas, Philippe e Bridi, por trazerem leveza e sorrisos (e irritação também). Obrigada por compartilharem tantos momentos, do interstício à Saúde Digital, mas principalmente pelo apoio, incentivo e trocas neste último ano. Seguirei admirando-os e torcendo por cada conquista que alcançarem, onde quer que seja.

Aos meus colegas de equipe do Hcor, Natália, Fernando, Futoshi e Rafael Sartori, por toda a compreensão e disponibilidade em me ajudar nos vários momentos em que estive ausente no último ano. Sem vocês, tudo teria sido mais difícil.

Aos radiologistas Dr. Mark Wanderley e Dr. Rodrigo Caruso, por toda presteza e auxílio em parte fundamental do meu estudo.

Ao Prof. Rogério Souza, por ter estado presente em tantos momentos importantes desde a residência. Meu agradecimento por me incentivar, por ser tão disponível, por tantas conversas e gentil cuidado.

Ao Dr. João Marcos, pelos ensinamentos durante a residência, por sua parceria no Hcor e toda disponibilidade em me ajudar durante a tese.

Ao Dr. Bira, grande conhecedor das doenças ocupacionais e da vida. Obrigada por me acolher, cuidar, me ensinar muito além da Medicina e por seguir me mostrando que a vida pode e deve ser bem vivida. O senhor, para mim, é família.

Ao Prof. Mário Terra, por seu sorriso e calma contagiantes. Obrigada por todas as "rezas", por seguir nos salvando em Tep Crônico e por todo seu cuidado e atenção para comigo. Ainda espero o meu Ovo de Páscoa.

Ao Dr. Alberto Cukier, por todas as engrandecedoras discussões nos ambulatórios de Asma e DPOC, por tantas orientações durante o preparo das inesquecíveis Reuniões Gerais e por sua torcida e confiança em mim como profissional.

Ao Dr. Gustavo Prado, Guga, por sua amizade, incentivo profissional e tantas oportunidades me dadas ao longo do caminho na Pneumologia.

À todas as médicas pneumologistas e mulheres incríveis com quem tive a honra de aprender. Dra. Teresa, Dra. Regina, Dra. Roberta, Dra. Juliana e Dra. Carmem Barbas, vocês me inspiram.

À todos os meus professores do curso de Medicina da UFPB, por tudo o que me ensinaram do primeiro ao último período. Em especial, ao professor Ronaldo Rangel (Pneumologia), professora Vilma (Patologia), professora Flávia Pimenta (Hematologia), professora Eutília Freire (Reumatologia), professor Givaldo Medeiros (Psiquiatria) e Dra. Joselia Rodrigues (Cirurgia vascular), pela convivência mais próxima e incentivo ao meu desenvolvimento profissional.

À minha para sempre amiga, Cecília, da universidade para toda a vida, por estar presente em tantas fases da minha vida. Obrigada por toda sua ajuda e cuidado. Obrigada por me dar a honra de partilhar o caminho.

À Robertinha, minha grande amiga companheira de aventuras, obrigada por se fazer tão presente em minha vida, mesmo estando distante fisicamente, e por todas as videochamadas para me ajudar durante o doutorado. Te admiro demais e seguirei observando daqui você conquistar o mundo.

Às minhas queridas amigas, Ju, Lari, Duane, Naty, Jous e Dani, os bens maiores que São Paulo me proporcionou. Obrigada por tão generosas amizades e compreensão pelos momentos em que estive ausente. Amo muito vocês.

À Isabel, pela companhia e todo o auxílio nos últimos dias antes do depósito desta tese. Você foi muito além.

À Henriqueta, pela longa jornada que temos trilhado juntas. Obrigada por meu resgate.

Aos meus médicos, Dr. Samuel M. Moreira e Dr. Antonio M. Kambara, e médicas, Dra. Ana Carolina Silveira e Dra. Daniela R. C. Rocha, não tenho palavras para agradecer por toda a excelência, dedicação e zelo de vocês para garantir a minha saúde. Jamais esquecerei do cuidado que recebi.

E, por fim, ao meu anjo-da-guarda, que tanto vem trabalhando por minha proteção.

RESUMO

Oliveira MR. Caracterização e comparação da evolução funcional e do acometimento pulmonar entre os pacientes com linfangioleiomiomatose (LAM) esporádica e associada ao complexo de esclerose tuberosa (CET) [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2023.

Introdução: A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma rara neoplasia de baixo grau que acomete predominantemente mulheres em idade fértil e se caracteriza pela destruição cística do parênquima pulmonar. É causada por mutações nos genes tuberous sclerosis complex (TSC) 1 e TSC2, podendo ocorrer em sua forma esporádica ou associada ao complexo de esclerose tuberosa (CET). Embora o conhecimento sobre a LAM tenha avançado significativamente nos últimos anos, a sua história natural ainda não foi completamente elucidada, especialmente quanto as potenciais diferenças entre os cursos clínicos da LAM esporádica e LAM-CET, incluindo suas manifestações clínicas, tomográficas e funcionais, particularmente quanto ao ritmo de progressão da doença. **Objetivos:** Este estudo buscou comparar as principais manifestações clínicas, funcionais e tomográficas entre as pacientes com LAM esporádica e associada ao CET, com maior ênfase nas taxas de declínio funcional anual. **Métodos:** Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo que incluiu pacientes diagnosticadas com LAM e seguidas entre os anos de 1994 e 2019 no ambulatório de doenças pulmonares intersticiais do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Dados clínicos, funcionais e de exames de imagem foram avaliados, e os cistos pulmonares foram quantificados por método automático. As pacientes realizaram o teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e responderam ao questionário de qualidade vida Short-Form 36 Health Survey 36 (SF-36). A taxa de declínio anual do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) foi comparada entre os grupos e, ainda, preditores de maior acometimento pulmonar foram determinados. **Resultados:** Das 107 pacientes incluídas no estudo, 77 tinham LAM esporádica e 30 tinham LAM-CET. As pacientes com LAM-CET foram diagnosticadas em idades mais precoces e apresentaram uma maior prevalência de angiomiolipomas renais, incluindo lesões bilaterais, além de manifestações dermatológicas e neurológicas. Embora não tenham sido encontradas diferenças na prevalência dos sintomas

respiratórios, as pacientes com LAM esporádica apresentaram testes de função pulmonar sugestivos de maior grau de obstrução e hiperinsuflação, além de maior extensão de cistos pulmonares à quantificação tomográfica automática. Adicionalmente, quando comparado ao grupo com LAM-CET, o grupo com LAM esporádica apresentou maior taxa de declínio anual de VEF₁, independentemente da idade ao diagnóstico, tempo de seguimento e uso de sirolimo no momento da inclusão no estudo. Pneumotórax, dessaturação durante o TC6M e maior extensão de cistos pulmonares foram demonstrados como fatores preditores de um maior comprometimento funcional. Por fim, as pacientes com LAM-CET apresentaram um maior prejuízo na vitalidade e saúde emocional. **Conclusões:** Este foi o primeiro estudo a demonstrar maior taxa de declínio anual de VEF₁ e maior extensão de lesões císticas pulmonares avaliada por método quantitativo em pacientes com LAM esporádica quando comparadas àquelas com CET subjacente. Nosso estudo evidenciou uma ampla caracterização clínica, tomográfica e funcional de pacientes com LAM, adicionando valiosas informações ao conhecimento científico para uma melhor compreensão das duas formas de apresentação da doença.

Palavras-chave: Esclerose tuberosa. Qualidade de vida. Tomografia computadorizada por raios X. Linfangioleiomiomatose. Testes de função respiratória. Estudos de coortes.

ABSTRACT

Oliveira MR. Characterization and comparison of functional decline and pulmonary impairment between patients with sporadic and tuberous sclerosis complex (TSC) associated lymphangioleiomyomatosis (LAM) [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2023.

Introduction: Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare low-grade neoplastic disease that predominantly affects women in reproductive age and is characterized by diffuse cystic lung destruction. It is caused by mutations in the tuberous sclerosis complex (TSC) genes TSC1 and TSC2 and can occur sporadically (S-LAM) or associated with TSC (TSC-LAM). Although significant progress in the knowledge about LAM has been made, its natural history is not yet completely elucidated, especially whether there is a difference between the clinical courses of the two forms of the presentation, including its clinical, functional, and tomographic features, with emphasis on the rate of disease progression. **Objective:** This study aimed to compare the main clinical, functional, and tomographic features between S-LAM and TSC-LAM, with special emphasis on the annual rates of change in lung function. **Methods:** This was a retrospective cohort study which included patients with LAM followed up between 1994 and 2019 at the interstitial lung diseases outpatient clinic of Hospital das Clínicas of University of São Paulo. Clinical, functional and imaging variables were evaluated, and the lung cysts were automatically quantified. The six-minute walk test was performed, and quality of life was assessed with the Short-Form 36 Health Survey (SF-36). The annual rates of forced expiratory volume in the first second (FEV₁) decline were compared between S-LAM and TSC-LAM and predictors of greater functional impairment were determined. **Results:** Of the 107 patients included, 77 had S-LAM and 30 had TSC-LAM. Patients with TSC-LAM were diagnosed at earlier ages and had a higher prevalence of renal angiomyolipomas, including bilateral lesions, and neurological and dermatological manifestations. Although there were no significant differences in respiratory symptoms between groups, patients with S-LAM had lung function tests suggestive of greater obstruction and hyperinflation and higher lung

cysts extent on the automatic tomographic quantification. The S-LAM group had a higher annual rate of FEV₁ decline when compared to the TSC-LAM group, independently of the age at diagnosis, follow-up period and use of sirolimus at inclusion. Pneumothorax, desaturation in the six-minute walking test and a higher extent of lung cysts were predictors of functional impairment. A greater impact on vitality and emotional health was observed in the TSC-LAM. **Conclusion:** This was the first study to demonstrate a higher annual rate of FEV₁ decline and greater lung cysts extent automatically quantified in patients with S-LAM when compared to those with underlying TSC. Our study provides a broad clinical, functional, and tomographic characterization of patients with LAM, adding valuable information to the existing evidence to better understand the two forms of the disease.

Keywords: Tuberous sclerosis. Quality of life. Tomography, X-ray computed. Lymphangioleiomyomatosis. Respiratory function tests. Cohort studies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Figura ilustrativa de manifestações torácicas da LAM.....	25
Figura 2 - Figura ilustrativa da quantificação tomográfica automática dos cistos pulmonares em pacientes com LAM.....	29
Figura 3 - Fotomicrografia de biópsia pulmonar cirúrgica representativa da lesão pulmonar na LAM.....	32
Figura 4 - Linha do tempo com a metodologia adotada para o estudo.....	49
Figura 5 - Fluxograma ilustrativo das etapas para seleção da população do estudo.....	52
Figura 6 - Manifestações extra-pulmonares da LAM em pacientes incluídas no estudo.....	56
Figura 7 - Manifestações cutâneas associadas ao CET encontradas em pacientes com LAM-CET incluídas no estudo.....	57
Figura 8 - Taxa de declínio anual de VEF ₁ da população com LAM durante o período da coorte.....	60
Figura 9 - Taxa de declínio anual de VEF ₁ de cada paciente com LAM.....	61
Figura 10 - Taxas de declínio anual de VEF ₁ das pacientes com LAM não tratadas com sirolimo.....	63
Figura 11 - Taxas de declínio anual de VEF ₁ de cada paciente com LAM não tratada com inibidor de mTOR à inclusão no estudo.....	63
Figura 12 - Taxa de declínio anual de VEF ₁ da população com LAM do estudo incluindo pacientes que foram à óbito ou submetidas a transplante pulmonar.....	64
Figura 13 - Figura ilustrativa da quantificação automática dos cistos pulmonares em pacientes com LAM incluídas no estudo.....	68

Figura 14 - Outras manifestações torácicas encontradas na população com LAM
incluída no estudo 69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios diagnósticos do complexo de esclerose tuberosa	22
Quadro 2 - Recomendações atuais para o diagnóstico da LAM.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados clínicos e demográficos da população incluída no estudo	54
Tabela 2 - Manifestações extratorácicas da população incluída no estudo.....	55
Tabela 3 - Dados dos testes de função pulmonar das pacientes à inclusão no estudo	59
Tabela 4 - Cálculo do slope incluindo VEF ₁ basal, uso de inibidor de mTOR e idade como covariáveis do modelo.....	62
Tabela 5 - Preditores de acometimento pulmonar (VEF ₁ <LIN) na população estudada	65
Tabela 6 - Avaliação da tomografia computadorizada do tórax da população à inclusão no estudo	66
Tabela 7 - Teste de caminhada de seis minutos da população à inclusão no estudo	70
Tabela 8 - Questionário de qualidade de vida SF-36 das pacientes à inclusão no estudo	72
Tabela 9 - Descrição da população à inclusão no estudo.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AML	alfa-actina de músculo liso
BD	broncodilatador
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CET	complexo de esclerose tuberosa
CPT	capacidade pulmonar total
CVF	capacidade vital forçada
DLCO	capacidade de difusão do monóxido de carbono
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GLI	<i>Global Lung Initiative</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HMB-45	anticorpo monoclonal <i>Human Melanoma Black- 45</i>
HP	hipertensão pulmonar
IMC	índice de massa corpórea
IQR	intervalo interquartil
LAM	linfangioleiomiomatose
LIN	limite inferior
LIS	limite superior
Mbdi	<i>Baseline Dyspnea Index</i> modificado

MILES	<i>The Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy of Sirolimus</i>
mL	mililitro
MMPH	hiperplasia micronodular multifocal de pneumócitos
MMPs	metaloproteinases da matriz
mMRC	<i>Medical Research Council</i> modificado
mTOR	<i>mechanistic target of rapamycin</i>
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
SF-36	<i>short-form health survey - 36</i>
SNC	sistema nervoso central
SpO ₂	saturação periférica de oxigênio
TC6M	teste de caminhada de seis minutos
TCAR	tomografia computadorizada de alta resolução
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOSCA	<i>The TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness</i>
TSC	<i>tuberous sclerosis complex</i>
UH	unidade <i>Hounsfield</i>
VEF ₁	volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEGF-D	fator de crescimento vascular endotelial D
VR	volume residual
vs.	<i>versus</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	21
1.2	EPIDEMIOLOGIA.....	23
1.3	FISIOPATOLOGIA	23
1.4	QUADRO CLÍNICO	25
1.5	FUNÇÃO PULMONAR.....	26
1.6	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX.....	28
1.7	DIAGNÓSTICO	30
1.8	ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS	31
1.9	TRATAMENTO.....	32
1.10	PROGNÓSTICO	33
2	JUSTIFICATIVA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO	36
3	HIPÓTESE DO ESTUDO	37
4	OBJETIVOS.....	38
4.1	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	38
4.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	38
5	METODOLOGIA	39
5.1	DESENHO DO ESTUDO	39
5.2	CASUÍSTICA.....	39
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	40
5.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	40
5.5	COLETA DOS DADOS	40
5.6	VARIÁVEIS COLETADAS E AVALIAÇÕES REALIZADAS.....	41
5.6.1	Dados clínico-demográficos e descrição do tratamento	41

5.6.2	Avaliação dermatológica	42
5.6.3	Exames complementares	43
5.6.3.1	Prova de função pulmonar	43
5.6.3.1.1	<i>Espirometria forçada e lenta</i>	43
5.6.3.1.2	<i>Pletismografia de corpo inteiro</i>	44
5.6.3.1.3	<i>Capacidade de difusão do monóxido de carbono</i>	44
5.6.3.2	Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução	45
5.6.3.3	Tomografia computadorizada ou ressonância magnética do crânio.....	46
5.6.3.4	Ultrassonografia ou tomografia computadorizada de abdome.....	47
5.6.3.5	Ecocardiograma transtorácico com doppler bidimensional colorido	47
5.6.4	Avaliações adicionais	47
5.6.4.1	Qualidade de vida	47
5.6.4.2	Teste de caminhada de seis minutos	48
5.7	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	49
5.8	APROVAÇÃO, ASPECTOS ÉTICOS E FINANCIAMENTO DO ESTUDO	50
6	RESULTADOS	52
6.1	DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS.....	53
6.2	MANIFESTAÇÕES EXTRA-PULMONARES	55
6.3	PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR	58
6.4	ANÁLISE TOMOGRÁFICA	65
6.5	TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS	70
6.6	AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA.....	71
6.7	DESCRIÇÃO DO TRATAMENTO	72
7	DISCUSSÃO	74
8	CONCLUSÕES	85

REFERÊNCIAS..... 87

ANEXOS94

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma neoplasia de baixo grau, rara, destrutiva e metastatizante, que acomete predominantemente mulheres em idade fértil. A LAM caracteriza-se pela proliferação anormal de células musculares atípicas (células LAM) em torno das vias aéreas, vasos sanguíneos e linfáticos, ocasionando destruição cística do parênquima pulmonar e manifestações extrapulmonares, como tumores linfáticos (linfangioleiomiomas), derrames quilosos e angiomiolipomas renais¹⁻⁴. A LAM pode ocorrer na forma esporádica (85%) ou associada ao complexo de esclerose tuberosa (CET) (15%), síndrome genética autossômica dominante, caracterizada pela formação de hamartomas em múltiplos sistemas, podendo acometer em graus variados o sistema nervoso central (SNC), rins, fígado, pele e olhos^{2,5,6}. O diagnóstico do CET é baseado na combinação de critérios clínicos bem estabelecidos e é determinado de forma definitiva na presença de dois critérios maiores ou um critério maior e pelo menos 2 menores, conforme exposto no Quadro 1⁷.

Quadro 1 - Critérios diagnósticos do complexo de esclerose tuberosa

Critérios maiores e menores para o diagnóstico de CET	
Critérios Maiores	Máculas hipomelanóticas (≥ 3 , com diâmetro ≥ 5 mm) Angiofibromas (≥ 3) ou placa fibrosa cefálica Fibromas ungueais (≥ 2) Manchas de Shagreen Múltiplos hamartomas da retina Tuberes corticais múltiplos e/ou linhas de migração radial Nódulos subependimários (≥ 2) Astrocitoma subependimário de células gigantes Rabdomioma cardíaco Linfangioleiomiomatose ¹ Angiomiolipomas (≥ 2) ¹
Critérios Menores	Lesões em “confetti” Pits dentários (≥ 3) Fibromas intraorais (≥ 2) Mancha acrômica em retina Múltiplos cistos renais Hamartomas extrarrenais Lesões ósseas escleróticas
Diagnóstico definitivo: 2 critérios maiores ou 1 critério maior e ≥ 2 menores	
Diagnóstico possível: 1 critério maior ou ≥ 2 critérios menores	

Fonte: Adaptado de Northrup et al. (2021) e Northrup;Krueger (2013)^{7,8}.

Legenda: CET: complexo de esclerose tuberosa

¹A combinação isolada destes dois critérios maiores sem outros achados não é suficiente para diagnóstico definitivo do complexo de esclerose tuberosa.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A LAM esporádica ocorre quase exclusivamente no sexo feminino, com prevalência estimada em 3,3 a 7,7 a cada um milhão de mulheres⁹. A prevalência do CET é estimada em 1 caso a cada 6.000 - 10.000 nascidos vivos ou 1:25.000 na população geral¹⁰. Pesquisas iniciais reportaram baixa prevalência da LAM em pacientes com CET¹¹, entretanto, estudos mais recentes demonstraram que alterações císticas compatíveis com a LAM podem ser encontradas em até 80% das mulheres com CET acima dos 40 anos e em 13 a 38% dos homens^{3,12-14}.

Embora a grande maioria das pacientes acompanhadas em centros de referência em doenças pulmonares sejam portadores de LAM esporádica, o número estimado de pacientes com LAM-CET ultrapassa o de pacientes com a forma esporádica da doença^{6,15}. Uma das hipóteses postuladas para explicar este paradoxo é a possibilidade de que a LAM-CET represente um fenótipo mais leve da doença com quadros mais brandos e, por isto, menos referenciada¹⁰ ou, ainda, que as manifestações extrapulmonares do CET sejam priorizadas por médicos e pacientes em detrimento do quadro pulmonar¹⁶.

Não há dados sobre a prevalência da LAM esporádica ou associada ao CET no Brasil, entretanto, acredita-se que a doença seja subdiagnosticada, tendo em vista que parte das pacientes com a doença são assintomáticas e o diagnóstico muitas vezes acontece incidentalmente, frequentemente como achado radiológico¹⁷.

1.3 FISIOPATOLOGIA

Em ambas as formas, esporádica e associada ao CET, a LAM resulta de mutações nos genes *tuberous sclerosis complex* (TSC) 1 e mais comumente TSC 2, levando à perda da função da tuberina e hamartina, proteínas por eles decodificadas e formadoras do complexo hamartina-tuberina, que atua normalmente inibindo a via de sinalização da *mechanistic target of rapamycin* (mTOR), responsável pela

regulação de múltiplas funções celulares, incluindo crescimento e proliferação^{3,11,18}. As metaloproteinases da matriz (MMPs), cuja função é regulada pelo complexo hamartina-tuberina, também estão envolvidas na patogênese da doença, observando-se um desbalanço entre MMPs e seus inibidores, com aumento dos níveis dos primeiros e redução dos últimos, contribuindo para a destruição cística do parênquima pulmonar^{3,14,19,20}.

Observa-se ainda desregulação da linfangiogênese, marcada pela presença de vasos linfáticos nas lesões nodulares com imunorreatividade para o fator de crescimento vascular endotelial D (VEGF-D), o qual se caracteriza como um fator de crescimento linfangiogênico que facilita o acesso das células LAM aos canais linfáticos e sua disseminação metastática^{4,14}. Adicionalmente, há participação do estrogênio na patogênese desta doença, sugerido pela presença de receptores de estrógeno e progesterona encontrados nas células LAM e angiomiolipomas, acometimento quase exclusivo de mulheres, comum ocorrência na idade reprodutiva, piora dos sintomas durante a gestação e após administração de estrógenos, e maior declínio da função pulmonar em mulheres na pré-menopausa^{21,22}.

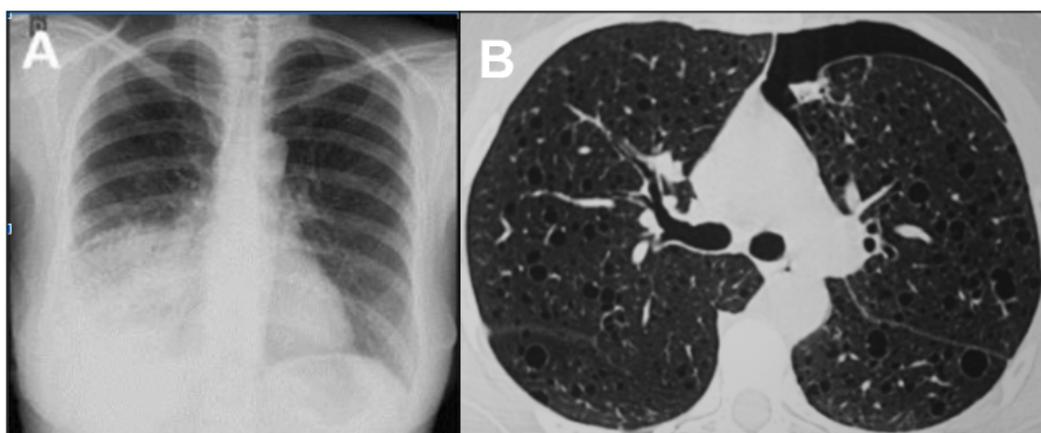
Os fatores hormonais participam não só do desenvolvimento da LAM, mas também da sua progressão funcional e complicações clínicas. Relatos e séries de casos sugerem que a LAM tende a progredir mais rapidamente quando os níveis estrogênicos estão altos, como na gravidez, período também associado a um maior risco de pneumotóraces, sangramento de angiomiolipomas renais e piora da dispneia^{23,24}. Situações semelhantes são descritas após administração exógena de estrógeno, como relatado por Watanabe et al., em um caso em que houve aumento significativo das dimensões de angiomiolipomas renais, além de início de sintomas respiratórios levando ao diagnóstico de LAM em uma mulher de 40 anos após hiperestimulação ovariana²⁵.

1.4 QUADRO CLÍNICO

A apresentação clínica da LAM é variada e pode se iniciar de maneira insidiosa ou com rápida progressão. Dispneia progressiva aos esforços, em até 70% dos casos, ou história de pneumotóraces recorrentes (Figura 1), em até 60% dos casos, são as manifestações mais frequentes^{2,9,14}. Estima-se um intervalo de 3 a 5 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico da LAM. Ao buscarem atendimento médico por dispneia, muitas vezes as pacientes são erroneamente diagnosticadas com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, tendo em vista que frequentemente não são percebidas alterações radiológicas na avaliação inicial e a espirometria pode revelar um distúrbio ventilatório obstrutivo ou até mesmo ser normal¹⁶.

Outras manifestações da doença incluem angiomiolipomas renais, linfangioleiomiomas torácicos, abdominais e retroperitoneais, linfadenopatias e derrames quilosos, incluindo ascite quilosa e quilotórax (Figura 1). Mais raramente, podem acontecer quiloptise, quilúria e hemoptise^{1,14,26}. A maioria dos angiomiolipomas são assintomáticos e de pequena dimensão, contudo, podem crescer provocando dor abdominal e hemorragia, especialmente se acima de 4 cm^{16,27}.

Figura 1 - Figura ilustrativa de manifestações torácicas da LAM



Fonte: Imagens cedidas pelo grupo de Doenças Pulmonares Intersticiais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Legenda: A: RX de tórax em PA evidenciando derrame pleural à direita (posteriormente comprovado como quilotórax); B) TCAR com cistos pulmonares regulares, difusos e de parede fina, e lâmina de pneumotórax à esquerda, com pequena atelectasia do parênquima pulmonar adjacente.

A dispneia e a diminuição da capacidade de exercício observadas nessas pacientes podem estar associadas a outros fatores além da obstrução ao fluxo aéreo e diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO), como hiperinsuflação dinâmica, fadiga muscular e limitação cardiovascular^{28,29}. Embora seja uma complicação possível na LAM, a hipertensão pulmonar (HP) tem baixa prevalência. Estudo transversal do nosso grupo envolvendo 105 pacientes com LAM demonstrou prevalência de HP através de cateterismo cardíaco de 8%, em geral leve e associada ao acometimento da função pulmonar³⁰. Atualmente, a LAM está incluída no grupo III, que engloba HP associada a doenças parenquimatosas pulmonares e/ou hipóxia, conforme classificação determinada no 6º Simpósio Mundial de HP³¹.

Dentre os portadores de CET, podem ainda ser encontradas alterações dermatológicas, como manchas de Shagreen, angiofibromas faciais, fibromas periungueais e máculas hipomelanocíticas; alterações neurológicas, como nódulos subependimários, tuberes corticais e astrocitomas de células gigantes; alterações cardiovasculares, como rabdomiomas cardíacos; e alterações oftalmológicas, como hamartoma de retina⁸.

Poucos estudos avaliaram e compararam as apresentações clínicas da LAM esporádica e LAM-CET^{6,11,32}. Os pacientes com CET subjacente tendem a ser diagnosticadas com LAM em idade mais precoce, além de se observar uma maior proporção de assintomáticos, o que poderia ser justificado pelo rastreamento de LAM preconizado nas pacientes com CET^{6,11}. Um estudo comparou as manifestações tomográficas de pacientes com as duas formas de apresentação da doença e demonstrou uma maior prevalência de angiomiolipomas renais nas pacientes com LAM-CET, enquanto linfangioleiomiomas foram mais observados naquelas com a forma esporádica da LAM³³.

1.5 FUNÇÃO PULMONAR

Os testes de função pulmonar são fundamentais para avaliação da severidade da LAM, decisão terapêutica e acompanhamento das pacientes^{3,34}. Assim como a

apresentação clínica, o acometimento funcional na LAM também é variável^{16,35}. As alterações mais frequentemente observadas são distúrbio ventilatório obstrutivo, aprisionamento aéreo e redução da DLCO. Entretanto, 25% a 42% das pacientes podem apresentar função pulmonar normal^{2,6,11,14,36,37}. Ainda, pode haver resposta positiva ao broncodilatador em até 30% dos casos^{34,36,38-40}.

Estudos prévios avaliaram a evolução funcional na LAM e demonstraram taxas de declínio anual de VEF₁ que variam entre 47 e 134 mL ao ano, resultantes majoritariamente de estudos retrospectivos, limitação decorrente da natureza rara da doença. Acredita-se que as diferentes taxas observadas de declínio anual funcional possam decorrer de vieses de aferição e diferentes graus de severidade basal da doença nas populações avaliadas²¹.

As evidências acerca das potenciais diferenças entre a LAM esporádica e LAM-CET quanto à história natural e curso clínico são escassas, persistindo lacunas quanto ao entendimento do acometimento e evolução funcionais nessas populações¹¹.

O registro realizado pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) incluiu 230 pacientes com LAM (15% com LAM-CET) e demonstrou uma maior prevalência de obstrução ao fluxo aéreo e redução da DLCO nas pacientes com a forma esporádica quando comparadas ao grupo com LAM-CET⁶.

A avaliação da coorte de pacientes com LAM do *National Institute of Health* (NIH), em estudo conduzido por Taveira-daSilva et al., revelou uma maior proporção de pacientes com função pulmonar preservada no grupo de pacientes com CET subjacente, assim como maior prevalência de obstrução ao fluxo aéreo e redução da DLCO nas pacientes com LAM esporádica, em acordo com o estudo citado anteriormente^{6,11}. Não foram demonstradas diferenças significativas das taxas de declínio anual de VEF₁ e DLCO entre as pacientes com LAM esporádica e LAM-CET, pareadas por idade, tempo de seguimento e função pulmonar basal. Entretanto, ao se estratificar por faixas de queda anual de VEF₁ e DLCO, observou-se uma maior proporção de pacientes com maiores taxas de declínio do VEF₁ no grupo com LAM esporádica¹¹.

O seguimento longitudinal da população incluída no registro NHLBI, mencionado previamente, não demonstrou diferença significativa entre as taxas de

declínio anual de VEF₁ das pacientes com LAM esporádica e LAM-CET²¹. Entretanto, vale ressaltar que estas pacientes representaram boa parte das pacientes incluídas na coorte de LAM do NIH, cujos resultados quanto ao declínio funcional foram publicados no estudo conduzido por Taveira-daSilva citado no parágrafo anterior¹¹.

Um último estudo publicado com foco nas possíveis diferenças clínicas, funcionais e tomográficas entre as formas de apresentação da LAM avaliou apenas pacientes assintomáticas e com diagnóstico incidental, visando equilibrar um potencial viés de seleção. As taxas de declínio funcional anual foram similares entre os grupos LAM esporádica e LAM-CET. Este estudo incluiu um número menor de pacientes, provenientes de populações potencialmente diferentes por serem de nacionalidades distintas, devendo ser interpretado com cautela antes de extrapolar os resultados para demais cenários¹⁷.

1.6 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO TÓRAX

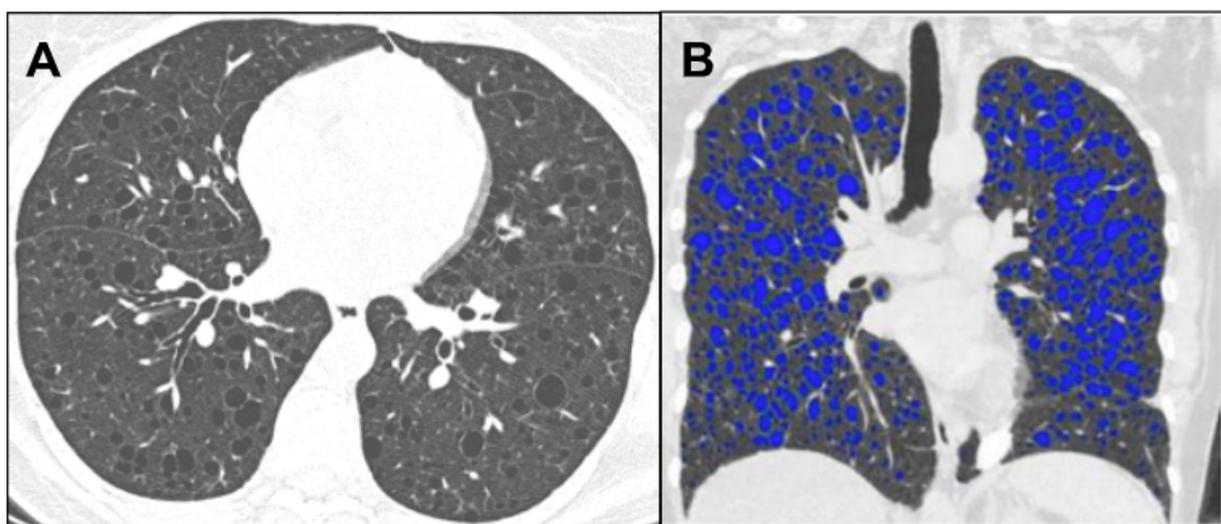
A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax é o principal método de imagem na investigação da LAM, com a capacidade de reforçar ou não a suspeita desta patologia a depender dos aspectos dos cistos encontrados. Embora não sejam características específicas da LAM, a presença de múltiplos cistos bem definidos, regulares, de tamanhos variados e paredes finas, distribuídos difusamente pelo parênquima pulmonar (Figura 3) sugerem bastante o diagnóstico, especialmente diante de pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva⁴¹. Nos pacientes com CET, podem ser observados nódulos pulmonares sólidos ou em vidro fosco correspondentes à hiperplasia micronodular multifocal de pneumócitos (MMPH), outra manifestação pulmonar comum neste contexto^{1,5,15,42}.

A extensão das lesões císticas pulmonares pode ser avaliada por métodos semiquantitativos ou quantitativos^{13,43,44}. Um dos métodos semiquantitativos utilizados baseia-se na divisão dos campos pulmonares em três zonas (superior, média e inferior) e quantificação da extensão dos cistos nos seguintes graus: grau 0 – sem alterações; grau 1 - < 30% alterado; grau 2 – 30 a 60% alterado; e grau 3 - > 60%

alterado. Um escore global é dado para cada paciente, obtido pela média dos graus de acometimento nas zonas descritas acima. Utilizando-se deste método, a avaliação da extensão dos cistos pulmonares em 37 pacientes com LAM por dois radiologistas de forma independente demonstrou correlação negativa entre a extensão das lesões pulmonares e os parâmetros de função pulmonar⁴³.

A correlação da extensão dos cistos pulmonares e parâmetros funcionais foi corroborada em um estudo com 23 pacientes realizado em nosso centro⁴⁵. O método utilizado, previamente descrito^{33,46}, consistiu na segmentação automática dos pulmões e vias aéreas e quantificação das lesões císticas, identificadas pelas áreas com pixels entre -1000 UH e -950 UH (Figura 2). Neste estudo, observou-se extensão dos cistos de leve intensidade na maior parte das pacientes, com mediana de 6,8%. Além da correlação com os parâmetros funcionais, demonstrou-se também uma fraca associação da extensão dos cistos pulmonares com dosagem sérica do VEGF-D⁴⁵.

Figura 2 - Figura ilustrativa da quantificação tomográfica automática dos cistos pulmonares em pacientes com LAM



Fonte: Imagens cedidas pelo grupo de Doenças Pulmonares Intersticiais do HCFMUSP.

Legenda: LAM: linfangioleiomiomatose; TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução.

A) Cistos difusos, regulares e de paredes finas, homoganeamente distribuídos pelo parênquima pulmonar, sugestivos de LAM. B) Extensão dos cistos pulmonares, representada pelo volume pulmonar com atenuação ≤ 950 UH, acometendo 19% do parênquima pulmonar neste exemplo.

Poucos estudos foram realizados com o intuito de comparar o acometimento tomográfico entre as duas formas da doença. Utilizando método semiquantitativo, Avila e colaboradores compararam a extensão dos cistos pulmonares entre 67 pacientes com LAM esporádica e 256 com LAM-CET, observando-se maiores escores globais, ou seja, maior acometimento tomográfico, na forma esporádica⁴³.

Utilizando método tomográfico quantitativo baseado na determinação do volume ocupado pelos cistos e da textura das áreas adjacentes a eles, Taveira-daSilva e colaboradores compararam a extensão do acometimento tomográfico e a taxa de progressão dos cistos pulmonares em 40 pacientes com LAM esporádica e 40 pacientes com LAM-CET, pareados para idade, tempo de seguimento e função pulmonar. O estudo não demonstrou diferença significativa entre os escores de cistos comparando-se os grupos, e nem mesmo entre as taxas de alteração do volume pulmonar ocupado pelos cistos ao longo de quatro anos de seguimento¹¹.

1.7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da LAM pode ser determinado pela presença de cistos pulmonares característicos associados a uma das seguintes manifestações clínicas: angiomiolipomas renais, derrames quilosos torácicos ou abdominais, linfangioleiomiomas ou diagnóstico de CET⁴. Na ausência destas manifestações, recomenda-se, se disponível, a dosagem sérica do VEGF-D, cujos valores acima de 800 pg/ml confirmam o diagnóstico de LAM com especificidade de 100%⁴⁷. Caso a única manifestação seja a presença de cistos pulmonares sugestivos, sem manifestações clínicas associadas e sem VEGF-D sérico elevado (ou se a dosagem desse biomarcador não estiver disponível), está indicada a realização de biópsia pulmonar por via broncoscópica ou cirúrgica para confirmação diagnóstica^{1,4}. Os critérios diagnósticos estão resumidos no Quadro 2.

Quadro 2 - Recomendações atuais para o diagnóstico da LAM

Critérios para o diagnóstico de LAM	
Quadro clínico compatível E Cistos pulmonares sugestivos* +	Um ou mais dos critérios abaixo: <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de CET - Angiomiolipomas renais - Linfangioleiomiomas - Derrames quilosos - VEGF-D > 800 pg/mL - Evidência histológica de LAM

Fonte: Adaptado de McCormack et al. (2016)⁴.

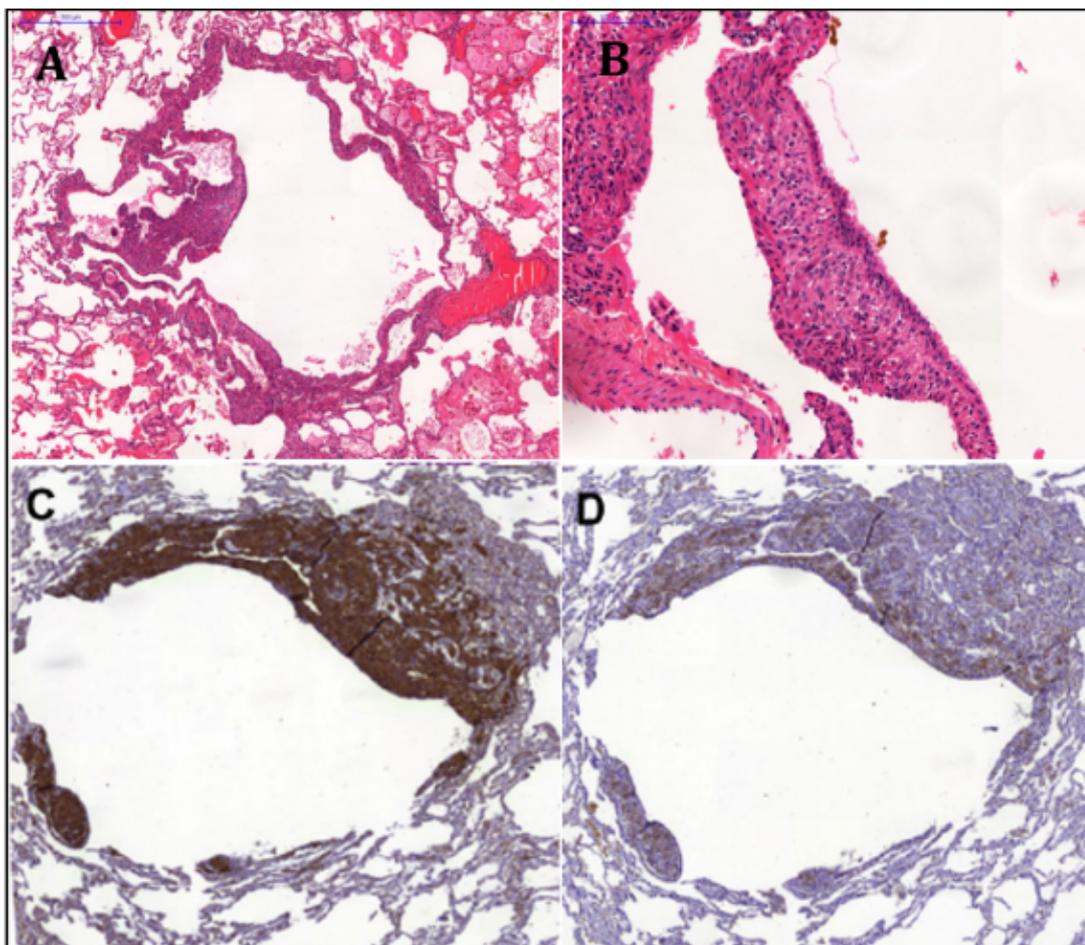
Legenda: CET: complexo de esclerose tuberosa; LAM: linfangioleiomiomatose; VEGF-D: fator de crescimento vascular endotelial

*Cistos regulares, de paredes finas e tamanhos variados, com distribuição bilateral, homogênea e difusa pelo parênquima pulmonar.

1.8 ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

Do ponto de vista histopatológico, observam-se na LAM cistos difusos e nódulos formados pelas células LAM, encontrados principalmente ao longo das paredes dos cistos, vasos sanguíneos, linfáticos e bronquíolos (Figura 3). À imunohistoquímica (Figura 4), tais células apresentam positividade para alfa-actina de músculo liso (AML) e para o anticorpo monoclonal *Human Melanoma Black-45* (HMB-45), que reage com glicoproteínas de pré-melanócitos e é marcador característico da doença, além de expressarem receptores de estrógeno e progesterona^{4,14,48}.

Figura 3 - Fotomicrografia de biópsia pulmonar cirúrgica representativa da lesão pulmonar na LAM



Fonte: Gentilmente cedida pelo Departamento de Patologia do HCFMUSP.

Legenda: A e B – Hematoxilina e eosina. A) Cistos pulmonares com proliferação de células LAM; B) Maior detalhe da proliferação das células-LAM na parede dos cistos. C e D – Imunohistoquímica. C) Marcação das células-LAM pela actina de músculo liso; D) Marcação das células-LAM pelo Human Melanoma Black-45.

1.9 TRATAMENTO

O tratamento de escolha da LAM baseia-se na utilização dos inibidores de mTOR, particularmente o sirolimo. Estas drogas bloqueiam a ativação da via da mTOR, restaurando a homeostase das células com função defeituosa do gene TSC^{47,49}. No estudo “*The Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy of Sirolimus*” (MILES), observou-se estabilização da função pulmonar nos

pacientes que receberam sirolimo, em comparação ao grupo placebo^{4,49}. Diversos estudos demonstraram também melhora significativa das manifestações extrapulmonares com o uso do sirolimo, incluindo derrames quilosos, linfangioleiomiomas e angiomiolipomas⁵⁰⁻⁵².

A eficácia da terapia específica com sirolimo foi demonstrada não apenas na estabilização da função pulmonar, sendo também demonstrada melhora da distância caminhada no teste de caminhada de seis minutos (TC6M), da qualidade de vida e dos níveis de saturação periférica de oxigênio (SpO₂), além da redução dos níveis séricos de VEGF-D^{49,53,54}.

As indicações atuais do uso da droga para o acometimento pulmonar são presença de VEF₁ < 70%, principalmente se houver sintomas respiratórios, e/ou declínio do VEF₁ igual ou superior a 90 ml/ano, confirmado em três ou mais medidas em 12 a 18 meses durante o seguimento⁴. Apesar de ainda não fazer parte das recomendações internacionais para o tratamento da LAM, o uso de inibidor de mTOR pode ser considerado, de forma individualizada, em casos de pacientes com pneumotórces recidivantes⁵⁵.

Outras recomendações acerca do manejo das pacientes com LAM incluem: 1) uso de broncodilatadores, caso a prova de função pulmonar evidencie resposta positiva ao teste do broncodilatador; 2) reabilitação pulmonar; 3) interrupção de qualquer fonte exógena de estrogênio; 4) drenagem torácica e pleurodese preferencialmente na vigência do primeiro episódio de pneumotórax; 5) suplementação de oxigênio, se hipoxemia ao repouso e/ou ao esforço; 6) transplante pulmonar para a doença avançada^{1,4}.

1.10 PROGNÓSTICO

O curso clínico da LAM é variável e geralmente com desfechos imprevisíveis, podendo apresentar-se desde uma forma oligossintomática e com pouca repercussão funcional a uma doença progressiva, com declínio funcional acelerado e extensa destruição cística, podendo levar ao óbito ou necessidade de transplante pulmonar⁵⁶.

As evidências publicadas acerca da evolução natural da LAM são provenientes principalmente de estudos retrospectivos, devido à raridade da doença. Estudos estimam o declínio anual de VEF₁ entre 47 e 134 mL/ano e alguns fatores foram associados a um maior ritmo de progressão da doença, assim como preditores de óbito ou de transplante pulmonar^{21, 57}.

Redução de DLCO, VEF₁ basal \leq 70%, dispneia como manifestação clínica inicial da doença e não pneumotórax, extensão tomográfica dos cistos pulmonares e resposta positiva ao broncodilatador foram anteriormente associados a maiores taxas de declínio anual de VEF₁^{21,38,58,59}.

A análise dos dados provenientes da coorte do estudo MILES demonstrou interferência da menopausa no curso da doença, sendo observado uma taxa de declínio do VEF₁ cinco vezes maior nas pacientes em pré-menopausa quando comparadas às pós-menopausadas do grupo placebo ($- 17 \pm 3$ vs. $- 3 \pm 3$ mL/mês, $p=0,003$)⁵⁷. Em concordância com esse achado, a análise longitudinal das pacientes incluídas no registro do NHLBI demonstrou que pacientes diagnosticadas na pós menopausa apresentaram uma progressão mais lenta em relação às pacientes diagnosticadas na pré-menopausa (74 mL vs. 118 mL/ano, $p=0,003$)²¹.

O VEGF-D está bem estabelecido como biomarcador diagnóstico para LAM⁴, contudo os dados acerca do seu papel no prognóstico são conflitantes e ainda necessitam de mais estudos. No estudo MILES, este fator foi associado a um maior risco de progressão da doença, resultado não encontrado na análise da coorte do NHLBI^{21,57,60}.

Os estudos iniciais que avaliaram sobrevida em LAM reportaram taxas de mortalidade de 62% a 80% entre 8 e 10 anos^{61,62}. Dados advindos da análise longitudinal de 15 anos das pacientes do registro de LAM do NHLBI demonstraram um prognóstico bem mais favorável, com taxa de sobrevida em 5, 10, 15 e 20 anos de 94%, 85%, 75% e 64%, respectivamente, na era pré-sirolimo²¹.

Foi demonstrado que a introdução do tratamento com inibidores de mTOR e definição de diretrizes mais bem estabelecidas para diagnóstico e seguimento tiveram impacto positivo na história natural da LAM, com melhora da sobrevida e redução da necessidade de procedimentos invasivos para a determinação do diagnóstico⁵⁶.

O recém-publicado estudo longitudinal da coorte chinesa com 282 pacientes (91,5% com LAM esporádica) buscou investigar se o tratamento com sirolimo prolongou a sobrevida das pacientes com LAM e demonstrou uma redução do risco de morte de 85,6% com o uso do medicamento⁵⁴.

Entretanto, mesmo com o uso do sirolimo, algumas pacientes podem evoluir com necessidade de transplante pulmonar devido a um declínio funcional progressivo a despeito do tratamento. Atualmente, o transplante pulmonar é o único tratamento curativo disponível, com taxas estimadas de sobrevida em 3 e 5 anos de 90% e 77%, respectivamente, como demonstrado em estudo conduzido em nosso centro⁶³.

Recomenda-se avaliação para transplante pulmonar em centros especializados para as pacientes com $VEF_1 < 40\%$ do predito e/ou $DLCO < 30\%$ do predito, importante diminuição da capacidade de exercício e presença de hipoxemia ao repouso¹.

2 JUSTIFICATIVA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O entendimento sobre a LAM evoluiu significativamente na última década, contudo, em função de um número limitado de estudos, alguns deles com resultados discrepantes, existem lacunas no conhecimento das diferenças entre a LAM esporádica e a forma associada ao CET em relação às manifestações clínicas e história natural, incluindo acometimento pulmonar, sua gravidade e evolução funcional. Não está completamente estabelecido, por exemplo, qual das formas tem pior evolução funcional, o que poderia justificar um início de tratamento em fases mais precoces da doença. Adicionalmente, um número reduzido de estudos comparou as formas da LAM em relação à extensão da doença do ponto de vista tomográfico^{6,15,34}. Ainda, nenhum estudo comparou entre esses subgrupos o impacto da doença na qualidade de vida e na capacidade de exercício avaliada pelo TC6M. Adicionalmente, não há na América Latina estudo que tenha caracterizado e comparado a prevalência e severidade das manifestações pulmonares e extrapulmonares entre pacientes portadoras de LAM esporádica e associada ao CET.

3 HIPÓTESE DO ESTUDO

Em um centro de referência brasileiro, as pacientes com LAM esporádica apresentam maior taxa de declínio funcional, baseado na taxa de variação anual do VEF₁, quando comparadas àquelas com LAM-CET.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Comparar a evolução da função pulmonar, através da taxa de variação anual do VEF₁, entre as pacientes com LAM esporádica e LAM-CET identificadas a partir do registro de pacientes com CET, LAM e angiomiolipoma renal do HCFMUSP e acompanhadas no ambulatório de doenças pulmonares intersticiais.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever e comparar a prevalência e a gravidade das manifestações pulmonares entre as pacientes com LAM esporádica e LAM-CET, através da utilização de provas de função pulmonar completas e TCAR;
- Descrever e comparar a prevalência das manifestações extrapulmonares entre as pacientes com LAM esporádica e LAM-CET;
- Descrever e comparar a repercussão sobre a qualidade de vida entre as pacientes com LAM esporádica e LAM-CET;
- Descrever e comparar o desempenho no TC6M entre as pacientes com LAM esporádica e LAM-CET;
- Identificar fatores preditores de maior acometimento pulmonar na LAM, definido por VEF₁ abaixo do limite inferior da normalidade (LIN).

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, cujo período foi determinado pelo ano de início do acompanhamento da paciente com maior tempo de seguimento no ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais do HCFMUSP até a data de inclusão da última paciente participante do registro previamente mencionado.

5.2 CASUÍSTICA

Este estudo englobou todas as pacientes com diagnóstico definitivo de LAM incluídas no registro de CET, LAM e angiomiolipoma renal do HCFMUSP, explicado detalhadamente a seguir, e acompanhadas no ambulatório de doenças pulmonares intersticiais, compondo, portanto, uma amostra de conveniência.

O referido registro intitulado “Caracterização dos pacientes com complexo de esclerose tuberosa, linfangioleiomiomatose e angiomiolipoma renal acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”, formado a partir do protocolo de pesquisa SDC 4147/14/127, CAAE 40476514.7.0000.0068, foi previamente aprovado na Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq).

Tal registro consistiu em um estudo observacional transversal, conduzido no HCFMUSP no período de 2015 à 2019 através de uma parceria multidisciplinar, com o objetivo de identificar os pacientes com CET, LAM (esporádica ou associada ao CET) e angiomiolipoma renal (esporádico ou associado ao CET ou a LAM) acompanhados nos ambulatórios de Pneumologia, Dermatologia, Neurologia, Urologia e Nefrologia do referido complexo hospitalar; realizar uma ampla caracterização clínica e identificar os fenótipos renal, dermatológico, pulmonar e

neurológico dos portadores das condições previamente citadas. Os pacientes foram convidados a participar do registro através de contato telefônico ou durante consulta ambulatorial de rotina. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e os dados clínicos e de exames complementares obtidos durante as avaliações foram registrados em um banco de dados eletrônico.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas todas as pacientes com diagnóstico definitivo de LAM englobadas no citado registro e acompanhadas no ambulatório de doenças pulmonares intersticiais do HCFMUSP, com idade igual ou superior a 13 anos.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com déficit cognitivo e impossibilitadas de realizar prova de função pulmonar foram excluídas da análise funcional;
- Portadoras de LAM submetidas previamente a transplante pulmonar.

5.5 COLETA DOS DADOS

Todos os dados clínicos e de exames complementares foram retrospectivamente coletados a partir dos prontuários médicos, banco de dados do registro previamente detalhado e sistemas eletrônicos de armazenamento de exames complementares, a exemplo das tomografias de tórax. Para a análise da taxa de variação anual do VEF₁, foram coletadas todas as funções pulmonares disponíveis desde o diagnóstico da LAM até a inclusão no estudo.

5.6 VARIÁVEIS COLETADAS E AVALIAÇÕES REALIZADAS

5.6.1 Dados clínico-demográficos e descrição do tratamento

- Idade ao diagnóstico da LAM e à inclusão no estudo;
- Tempo do diagnóstico à inclusão no estudo;
- Tabagismo (prévio ou atual);
- Índice de massa corpórea (IMC) e prevalência de obesidade;
- Método de confirmação diagnóstica: clínico-tomográfico, biópsia pulmonar ou biópsia de outros locais;
- Dispneia: a dispneia foi avaliada utilizando-se a escala Medical Research Council modificado (mMRC), cuja pontuação varia entre 0 e 4, sendo “0” dispneia somente ao exercício extenuante e “4”, dispneia para trocar de roupa ou que impede o paciente de sair de casa (Anexo A).⁽⁵⁵⁾ A incapacidade funcional relacionada às atividades da vida diária associada à dispneia foi avaliada através do *Baseline Dyspnea Index* modificado (mBDI), que engloba 3 domínios: dispneia para atividades usuais, para atividades de trabalho e para o esforço mais intenso. Cada categoria é graduada de 0 a 4 pontos e o escore total pode atingir o máximo de 12, sendo que a maior pontuação reflete menos dispneia nas atividades da vida diária (Anexo B)^{56, 57}.
- Hemoptise/ hemoptoicos; tosse; sibilância;
- Angiomiolipoma e cistos renais;
- Envolvimento linfático atual ou prévio (quilotórax, ascite quilosa e/ou linfangioleiomiomas);
- Antecedente de pneumotórax e número de episódios;

- Pleurodese, pleurectomia;
- Leiomioma uterino atual ou prévio;
- PECOMAs atuais ou prévios;
- Nefrectomia total ou parcial;
- Uso de inibidores de mTOR (sirolimo ou everolimo); bloqueador hormonal (progesterona ou análogos do GnRh), doxiciclina e broncodilatadores de longa duração;
- Indicação para o uso de inibidores de mTOR: funcional ($VEF_1 < 70\%$ ou perda igual ou superior a 90 ml/ano, confirmado em três ou mais medidas em 12 a 18 meses durante o seguimento), neurológico, cutâneo, angiomiolipoma renal, acometimento linfático ou combinação dos prévios;
- Uso de oxigênio suplementar.

5.6.2 Avaliação dermatológica

As pacientes foram avaliadas por especialistas do ambulatório de Dermatologia do HCFMUSP quanto à presença e caracterização das alterações especificadas abaixo:

- angiomiofibroma facial;
- shagreen patch;
- fibroma periungueal;
- máculas hipomelanocíticas;

- lesões em “confete”;
- placa fibrosa cefálica;
- fibromas intraorais;
- Pits dentários.

5.6.3 Exames complementares

As pacientes incluídas foram submetidas aos exames especificados abaixo, rotineiramente realizados na avaliação integrada das mesmas, com exceção do TC6M e aplicação do questionário de qualidade de vida SF-36, ambos realizados para o registro previamente descrito.

5.6.3.1 Prova de função pulmonar

5.6.3.1.1 *Espirometria forçada e lenta*

Todas as pacientes realizaram espirometria forçada e lenta para avaliação das seguintes variáveis, em valores absolutos e relativos: capacidade vital forçada (CVF), VEF₁, relação VEF₁/CVF, fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da curva de CVF, capacidade vital lenta. Foram realizadas pelo menos três manobras expiratórias forçadas e três manobras lentas, aceitáveis e reprodutíveis, de acordo com os critérios sugeridos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Foi realizado ainda teste com broncodilatador. Os valores de referência utilizados para a espirometria foram os estabelecidos pela *Global Lung Initiative (GLI)*⁶⁴.

5.6.3.1.2 Pletismografia de corpo inteiro

Foi realizada pletismografia de corpo inteiro para obtenção do volume de gás torácico, medida aproximada da capacidade residual funcional, do volume de reserva expiratório, do volume residual (VR), da capacidade pulmonar total (CPT) e da relação VR/CPT. Os valores de referência utilizados foram os estabelecidos pela GLI⁶⁵.

5.6.3.1.3 Capacidade de difusão do monóxido de carbono

A DLCO foi mensurada através da manobra de respiração única com monóxido de carbono, em valor absoluto e relativo. Os valores de referência utilizados foram os recomendados pela GLI⁶⁶.

Para a caracterização funcional, foram utilizadas as provas de função pulmonar realizadas no máximo seis meses antes da avaliação clínica.

A partir destes exames, foram coletados os seguintes dados e realizadas as seguintes avaliações:

- a) Valores absolutos e relativos das seguintes variáveis funcionais: VEF₁, CVF, VEF₁/CVF, CPT, VR, VR/CPT, DLCO;
- b) Avaliação da prevalência dos seguintes parâmetros, conforme preconizado pelas últimas diretrizes internacionais⁶⁷:
 - Função pulmonar normal, através do uso dos limites inferior (LIN) e superior (LSN) da normalidade para os devidos parâmetros.
 - Distúrbio ventilatório obstrutivo, definido por VEF₁/CVF < LIN;
 - Distúrbio ventilatório restritivo, definido por CPT < LIN e VEF₁/CVF normal;
 - Distúrbio ventilatório misto, definido por CPT e VEF₁/CVF < LIN;
 - Distúrbio ventilatório inespecífico, definido pela redução proporcional de VEF₁ e CVF com VEF₁/CVF e CPT > LIN.

- Aprisionamento aéreo, definido por $VR > LSN$;
 - Hiperinsuflação pulmonar, definida por $CPT > LSN$;
 - Redução de DLCO, definida como $DLCO < LIN$;
 - Resposta positiva ao broncodilatador, definida como aumento $> 10\%$ do valor predito de VEF_1 ou CVF;
- c) Determinação da variação anual de VEF_1 em mL com a finalidade de comparar a evolução funcional entre as pacientes com LAM esporádica e LAM associada ao CET. Para esta análise, foram coletadas todas as espirometrias disponíveis desde o diagnóstico até à inclusão no estudo.

5.6.3.2 Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução

Para as análises tomográficas detalhadas abaixo, foram considerados os exames realizados em contexto clínico de estabilidade e no máximo um ano antes da avaliação clínica.

- a) Quantificação automática da extensão do acometimento cístico:

As pacientes realizaram TCAR em posição supina sem a injeção de contraste venoso. A quantificação do volume dos cistos pulmonares foi obtida automaticamente através da seleção de pixels entre -1000 e -950 HU no filtro volumétrico de mediastino e excluindo a traqueia e árvore brônquica por um programa específico de computador (*Advantage Workstation Thoracic VCAR software; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA*). O volume pulmonar total, o volume ocupado pelos cistos pulmonares e a relação entre o volume do acometimento cístico e volume pulmonar total foram calculados automaticamente. A análise visual da imagem e correção manual para excluir áreas de pneumotórax foram realizadas por um radiologista torácico com 8 anos de vivência prática e experiência prévia com a técnica descrita e validada por estudos prévios^{43,45}.

- b) Determinação da prevalência dos seguintes achados torácicos:

- Nódulos sugestivos de MMPH;
- Vidro fosco;
- Derrame pleural;
- Espessamento do feixe peribroncovascular e dos septos interlobulares;
- Linfonomegalias hilar, mediastinal e supraclavicular/ axilar;
- Dilatação do ducto torácico;
- Linfangioleiomioma;
- Lesões ósseas escleróticas (enostoses);

Esta avaliação qualitativa foi realizada por dois radiologistas torácicos com 20 e 8 anos de experiência prática, respectivamente. Ambos avaliaram individualmente todas as tomografias disponíveis e, em caso de discrepância de opiniões, foi obtido um consenso entre os dois profissionais. Os radiologistas não tiveram acesso ao diagnóstico de cada paciente avaliada, se LAM esporádica ou associada ao CET.

5.6.3.3 Tomografia computadorizada ou ressonância magnética do crânio

a) Foram determinadas as prevalências das seguintes manifestações:

- Tuberes corticais;
- Nódulos subependimários;
- Astrocitomas.

5.6.3.4 Ultrassonografia ou tomografia computadorizada de abdome

a) Foram determinadas as prevalências das seguintes manifestações:

- Cistos renais;
- Angiomiolipomas renais;
- Linfangioleiomiomas abdominais.

5.6.3.5 Ecocardiograma transtorácico com doppler bidimensional colorido

As pacientes realizaram ecocardiograma transtorácico bidimensional com doppler tendo como principal objetivo avaliar a presença de rabdomioma cardíaco.

5.6.4 Avaliações adicionais

5.6.4.1 Qualidade de vida

Para avaliação da qualidade de vida, foi utilizado o questionário genérico SF-36, previamente validado para a população brasileira (Anexo C)⁶⁸.

Trata-se de um questionário de fácil administração e compreensão, autoaplicável e composto por 36 itens, divididos em dois domínios maiores (saúde física e saúde mental), os quais se subdividem em oito domínios menores, a saber:

- a) Capacidade física;
- b) Limitação por problemas físicos;

- c) Limitação por problemas emocionais;
- d) Bem-estar emocional;
- e) Vitalidade;
- f) Desempenho social;
- g) Dor;
- h) Saúde em geral.

Para cada domínio menor é dado um escore final de 0 a 100 e, quanto menor a pontuação, maior a limitação no domínio em questão⁶⁸.

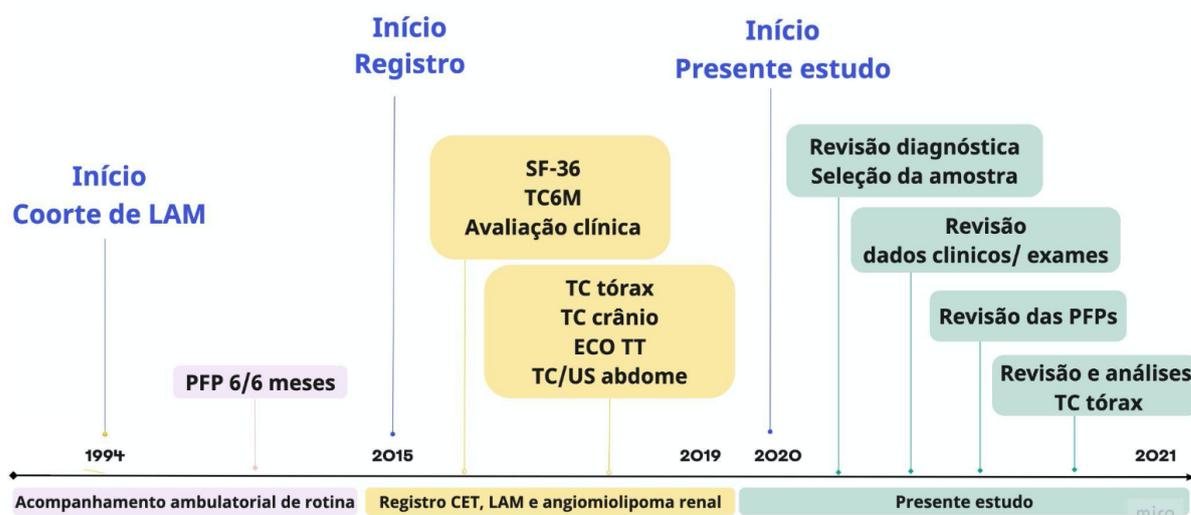
5.6.4.2 Teste de caminhada de seis minutos

O TC6M foi realizado por médico treinado, de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society*⁶⁹. As pacientes foram orientadas a caminhar da maneira mais rápida possível por seis minutos, podendo realizar paradas temporárias ou reduzir a velocidade caso apresentassem algum desconforto. Foram avaliados os seguintes parâmetros:

- Distância percorrida (em metros e em % predito para a população brasileira)⁷⁰;
- SpO₂ inicial e final e grau de dessaturação;
- Frequência cardíaca inicial e final;
- Escala de Borg para avaliação de fadiga de membros inferiores e de dispneia (inicial e final)⁷¹.

A Figura 4 sintetiza a metodologia acima descrita, sinalizando os principais marcos temporais desde o início da coorte, além de ilustrar o que foi realizado em cada etapa, antes e durante o presente estudo.

Figura 4 - Linha do tempo com a metodologia adotada para o estudo



Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: CET: complexo de esclerose tuberosa; ECO TT: ecocardiograma transtorácico; LAM: linfangioleiomiomatose; PFP: prova de função pulmonar; TC6M: teste de caminhada de seis minutos; TC: tomografia computadorizada; US: ultrassonografia.

5.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As variáveis categóricas foram apresentadas em número absoluto e porcentagem. As variáveis contínuas paramétricas foram apresentadas como média e desvio padrão, enquanto as variáveis contínuas não paramétricas foram apresentadas como mediana e intervalos interquartis (IQR). O teste de normalidade aplicado foi o teste de Shapiro-Wilk.

Para a comparação das variáveis paramétricas entre os grupos foi utilizado o teste *t student* (não pareado), e, para a comparação das variáveis não paramétricas, o

teste de Mann-Whitney. Já a comparação das variáveis categóricas entre os grupos foi realizada através do teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando necessário.

Todas as variáveis analisadas e avaliações realizadas foram descritas para a população geral do estudo (LAM), para o grupo de pacientes com LAM esporádica e para o grupo daquelas com LAM-CET. As comparações descritas foram realizadas entre os dois últimos grupos citados.

Com o intuito de identificar fatores preditores de maior acometimento pulmonar, definido neste estudo por $VEF_1 < LIN$, foi realizada análise univariada por regressão logística para a exploração de correlação entre as variáveis preditoras e a variável desfecho. As variáveis que apresentaram valor de $p \leq 0,1$ foram incluídas na análise multivariada por regressão logística modelo *Stepwise Forward Likelihood Ratio*.

Para o cálculo e comparação da taxa de variação anual do VEF_1 (slope) entre os grupos LAM esporádica e LAM associada ao CET foi utilizada a Análise de Modelos Lineares Mistos com intercepto e inclinação aleatórios. Uma análise adicional foi realizada incluindo como covariáveis no modelo os seguintes possíveis fatores de confusão: idade ao diagnóstico, VEF_1 basal e tratamento com inibidores da mTOR.

Foi utilizado o valor de significância estatística menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$) para todas as análises realizadas, com exceção da análise univariada.

As análises estatísticas descritas foram realizadas com o programa SPSS versão 21.0.

5.8 APROVAÇÃO, ASPECTOS ÉTICOS E FINANCIAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo foi aprovado na CAPPesq da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), sob o número SDC 4607/17/107, CAAE 79217317.5.0000.0068.

Este estudo englobou pacientes que foram incluídas no registro intitulado “Caracterização dos pacientes com complexo de esclerose tuberosa, linfangioleiomiomatose e angiomiolipoma renal acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”, realizado no período de 2015 à 2019, determinado a partir do protocolo de pesquisa SDC 4147/14/127, número de cadastro online 12957, previamente aprovado na CAPPesq.

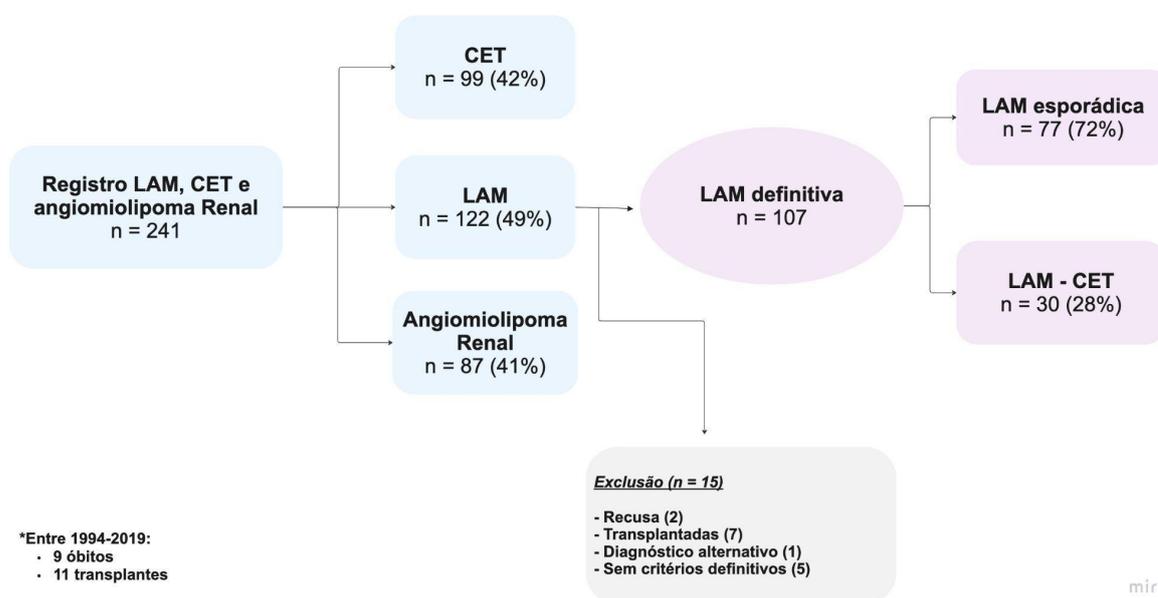
Todas as pacientes incluídas concordaram com a participação no registro e assinaram previamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As análises adicionais realizadas como objeto de estudo da presente pesquisa (avaliação da evolução funcional, quantificação automática dos cistos pulmonares e análise qualitativa da presença de outras manifestações torácicas), basearam-se em coleta retrospectiva de dados a partir dos prontuários médicos e sistema eletrônico de armazenamento de exames complementares, estes habitualmente realizados no seguimento ambulatorial rotineiro das pacientes com LAM. O sigilo e a confidencialidade dos dados de todos os participantes foram mantidos.

Por tratar-se de um estudo retrospectivo, baseado exclusivamente na revisão de prontuários médicos, banco de dados e de imagens para obtenção dos dados clínicos e resultados de exames complementares citados, a realização do presente estudo não trouxe ônus à instituição, não tendo havido, portanto, necessidade de financiamento para sua realização.

6 RESULTADOS

Das 122 pacientes inicialmente identificadas com LAM a partir do registro “Caracterização dos pacientes com complexo de esclerose tuberosa, linfangioleiomiomatose e angiomiolipoma renal acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”, realizado entre 2015 a 2019, foram excluídas do presente estudo sete pacientes previamente submetidas a transplante pulmonar, cinco pacientes que não preencheram critérios definitivos para o diagnóstico de LAM conforme as últimas recomendações internacionais, uma paciente com diagnóstico final de doença cística secundária à bronquiolite e duas pacientes que se recusaram a completar as avaliações previstas no registro citado. A figura 5 ilustra o processo de seleção da população incluída.

Figura 5 - Fluxograma ilustrativo das etapas para seleção da população do estudo



Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: CET: complexo de esclerose tuberosa, LAM: linfangioleiomiomatose.

6.1 DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS

Este estudo englobou 107 mulheres com idade média de 43 ± 11 anos, das quais 77 (72%) eram portadoras da forma esporádica da doença, enquanto 30 (28%) possuíam LAM associada ao CET. As pacientes deste último grupo apresentaram idades mais precoces tanto ao diagnóstico quanto à inclusão no estudo, contudo, não houve diferença significativa em relação ao tempo de seguimento desde o diagnóstico entre os grupos analisados.

Para o diagnóstico da LAM esporádica, foi necessária a realização de biópsia pulmonar em 32 pacientes (42%), enquanto 100% das portadoras de LAM-CET foram diagnosticadas através da combinação de critérios clínicos e tomográficos bem estabelecidos, sem necessidade de biópsia.

Aproximadamente um terço da população estudada era assintomática à inclusão no estudo. Dentre os sintomas referidos pelo restante das pacientes, dispneia (57%) e tosse (22%) foram os mais prevalentes. A ocorrência de um ou mais episódios de pneumotórax ao longo da doença e a realização de pleurodese foram observadas, respectivamente, em 54 (50%) e 37 (34%) das pacientes da amostra total. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com LAM esporádica e LAM-CET quanto aos sintomas e manifestações pulmonares. A tabela 1 detalha os dados clínicos e demográficos da população do estudo.

Tabela 1 - Dados clínicos e demográficos da população incluída no estudo

	Amostra total (n=107)	LAM esporádica (n = 77)	LAM – CET (n = 30)	p
Sexo feminino	107 (100%)	77 (72%)	30 (28%)	
Idade ao diagnóstico (a)	38 ± 10	39 ± 10	33 (26 - 42)	0,033
Idade à inclusão	43 ± 11	45 ± 11	39 ± 11	0,012
Tempo do diagnóstico à inclusão (a)	4 (1 - 8)	5 (2 - 9)	2,5 (1 - 6)	0,079
IMC ¹	24 (22 - 28)	25 (23 - 28)	24 (22 - 28)	0,568
Obesidade ¹	16 (15%)	13 (17%)	3 (10%)	0,548
Tabagismo atual/ prévio	24 (22%)	20 (26%)	4 (13%)	0,159
Confirmação diagnóstica				
Clinico-tomográfico	67 (63%)	37 (48%)	30 (100%)	<0,001
Biópsia pulmonar	32 (30%)	32 (42%)	0	<0,001
Exérese de angiomiolipoma	6 (5%)	6 (8%)	0	0,182
Exérese de linfangioleiomioma	2 (2%)	2 (3%)	0	1
Quadro clínico				
Assintomático	34 (32%)	27 (35%)	7 (23%)	0,242
Dispneia	61 (57%)	42 (54%)	19 (63%)	0,409
-mMRC	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	1 (1 - 1)	0,201
-Mahler ²	11 (8 - 12)	11 (8 - 12)	10 (8 - 12)	0,756
Tosse	24 (22%)	17 (22%)	7 (23%)	0,889
Sibilância	7 (6%)	6 (8%)	1 (3%)	0,670
Hemoptoicos	3 (3%)	3 (4%)	0	0,558
Pneumotórax atual/ prévio	54 (50%)	39 (51%)	15 (50%)	0,952
- N de episódios	0,5 (0 - 3)	0,5 (0 - 2)	0,5 (0 - 3)	0,763
- Pleurodese	37 (34%)	29 (37%)	8 (27%)	0,311
- Pleurectomia	7 (6%)	6 (8%)	1 (4%)	0,670
Quilotórax atual/prévio	16 (15%)	11 (14%)	5 (17%)	0,768

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: Valores expressos em n (%), média ± DP e mediana (25% e 75% interquartis);

CET: complexo de esclerose tuberosa; IMC: índice de massa corporal; LAM: linfangioleiomiomatose; mMRC: modified Medical Research Council;

¹n representado em cada coluna, respectivamente: 106 (total), 76 (LAM esporádica) e 30 (LAM associada ao CET);

²n representado em cada coluna, respectivamente: 106 (total), 77 (LAM esporádica) e 29 (LAM associada ao CET).

6.2 MANIFESTAÇÕES EXTRA-PULMONARES

A avaliação dos achados extra-pulmonares, realizada através de exames de imagem do tórax, abdome e crânio, incluindo avaliação dermatológica por especialista, está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 - Manifestações extratorácicas da população incluída no estudo

	Amostra total (n = 107)	LAM esporádica (n = 77)	LAM – CET (n = 30)	P
Renais				
Angiomiolipoma	59 (55%)	30 (39%)	29 (97%)	<0,001
- Direita	13 (12%)	10 (13%)	3 (10%)	1
- Esquerda	20 (19%)	13 (17%)	7 (23%)	0,442
- Bilateral	26 (24%)	7 (9%)	19 (63%)	<0,001
Cistos Renais	21 (20%)	12 (16%)	9 (30%)	0,092
Nefrectomia parcial/total prévia	36 (34%)	17 (22%)	19 (63%)	<0,001
Neurológicas¹				
Achados sugestivos de CET	22 (21%)	0	22 (73%)	<0,001
Tuberes corticais	14 (14%)	0	14 (47%)	<0,001
Nódulos subependimários	20 (19%)	0	20 (67%)	<0,001
Astrocitomas	3 (3%)	0	3 (10%)	0,023
Dermatológicas²				
Manchas em folha	14 (15%)	0	14 (52%)	<0,001
Lesões em confete	17 (18%)	0	17 (63%)	<0,001
Angiofibromas faciais	27 (28%)	4 (6%)	23 (85%)	<0,001
Fibromas periungueais	17 (18%)	1 (1%)	16 (59%)	<0,001
Fibromas gengivais	15 (16%)	1 (1%)	14 (52%)	<0,001
Pits dentários	11 (12%)	1 (1%)	10 (37%)	<0,001
Mancha de Shagreen	11 (12%)	0	11 (41%)	<0,001
Placa fibrosa cefálica	15 (16%)	0	15 (56%)	<0,001
Outras manifestações				
Linfangioleiomioma	11 (10%)	9 (12%)	2 (7%)	0,724
Ascite quilosa	5 (5%)	5 (6%)	0	0,319
Pecoma atual/prévio	2 (2%)	2 (3%)	0	1
Leiomioma uterino atual/prévio	29 (27%)	22 (29%)	7 (27%)	0,815

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: Valores expressos por n (%).

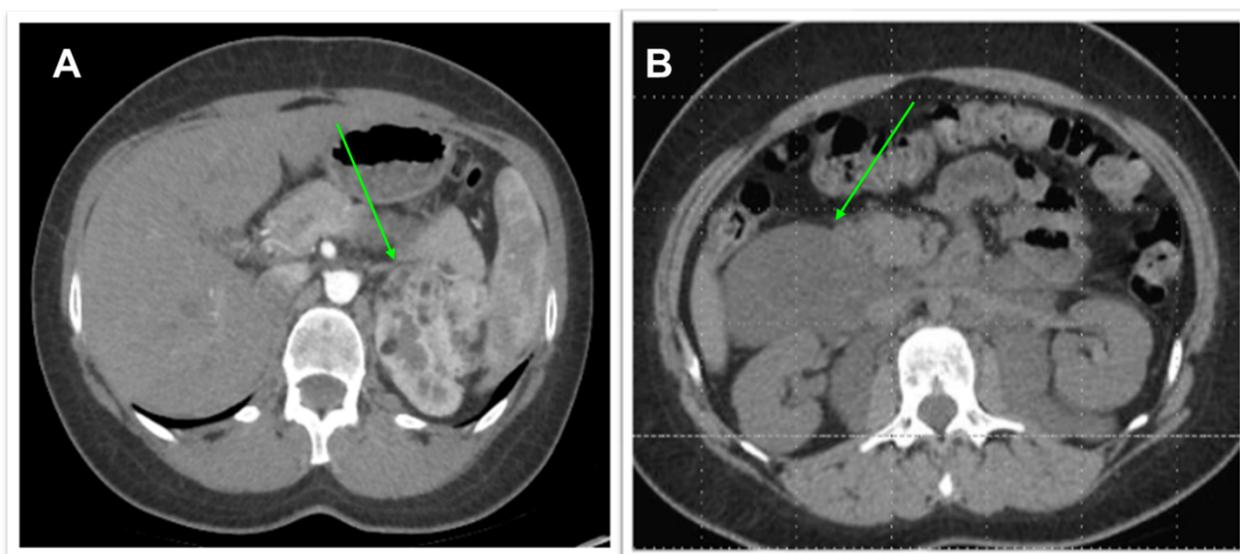
CET: complexo de esclerose tuberosa; LAM: linfangioleiomiomatose

¹n representado em cada coluna, respectivamente: 103 (total), 73 (LAM esporádica), 30 (LAM associada ao CET).

²n representado em cada coluna, respectivamente: 95 (total), 68 (LAM esporádica), 27 (LAM associada ao CET).

Angiomiolipomas renais foram observados em mais da metade das pacientes, com maior prevalência nas portadoras de LAM-CET (97% vs. 39%, $p < 0,001$), as quais também apresentaram maior prevalência de lesões bilaterais quando comparadas às pacientes com LAM esporádica (9% vs. 63%, $p < 0,001$). Demonstrou-se, ainda, que a realização de nefrectomia total ou parcial foi mais frequente no grupo LAM-CET. A ocorrência de outras manifestações características da LAM, como linfangioleiomioma e ascite quilosa, foi semelhante entre os grupos. A Figura 6 ilustra alguns destes achados.

Figura 6 - Manifestações extra-pulmonares da LAM em pacientes incluídas no estudo



Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: Fig. 6A: Corte axial da TC do abdome evidencia múltiplos angiomiolipomas renais à esquerda (seta verde) e sinal de nefrectomia parcial à direita; Fig. 6B: Corte axial de TC do abdome demonstra extenso linfangioleiomioma abdominal (seta verde).

Manifestações neurológicas específicas do CET foram observadas em 73% das pacientes portadoras da síndrome, sendo os nódulos subependimários (67%) e tuberes corticais (47%) os mais encontrados.

Algumas das lesões dermatológicas descritas também foram encontradas de forma isolada em algumas pacientes com LAM esporádica. Entretanto, o grupo LAM-CET apresentou uma prevalência significativamente maior desses achados, sendo os mais comuns os angiofibromas faciais (85%), as lesões em confete (63%) e os fibromas periungueais (59%). A avaliação dermatológica foi realizada em 95 (89%) pacientes . A Figura 7 ilustra algumas das lesões cutâneas encontradas.

Figura 7 - Manifestações cutâneas associadas ao CET encontradas em pacientes com LAM-CET incluídas no estudo



Fonte: Imagem A cedida pelo grupo de Doenças Pulmonares Intersticiais do HCFMUSP; Imagens B, C, D, E e F cedidas pelo grupo de Dermatologia do HCFMUSP.

Legenda: A: angiofibromas faciais; B: mancha em folha; C: placa cefálica fibrosa; D: fibroma periungueal; E: lesões em confete; F: mancha de Shagreen.

6.3 PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR

Aproximadamente metade da população incluída apresentou espirometria normal. O distúrbio ventilatório mais prevalente foi o obstrutivo, observado em 40% das pacientes. Não foram encontradas diferenças significativas quanto às prevalências dos distúrbios ventilatórios entre os grupos estudados, exceto pela frequência do distúrbio ventilatório inespecífico que foi maior nas portadoras de LAM-CET quando comparadas ao grupo com LAM esporádica [4(14%) vs. 2(3%), $p=0,045$]. Apenas 14% das pacientes apresentaram resposta positiva ao broncodilatador, com prevalência similar entre os grupos. Nesta análise foi englobada uma parcela razoavelmente menor da amostra (51 pacientes com LAM esporádica e 14 com LAM-CET), pois parte das pacientes não foi submetida à prova broncodilatadora durante a realização deste exame de rotina.

A presença de aprisionamento aéreo e redução da DLCO foi demonstrada em 41% e 48% das pacientes, respectivamente, com frequências similares entre os grupos LAM-esporádica e LAM-CET.

Quanto aos parâmetros funcionais avaliados, as pacientes com LAM esporádica apresentaram menores valores absolutos da relação VEF_1/CVF e maiores valores de CPT, tanto absolutos como em % do predito, em comparação àquelas com CET subjacente. Não houve diferença em relação aos outros parâmetros.

Quatro pacientes da amostra inicial foram excluídas, pois uma se recusou a realizar o exame e três apresentaram limitação técnica por déficit cognitivo (2 pacientes com LAM-CET e uma com LAM esporádica).

Tabela 3 - Dados dos testes de função pulmonar das pacientes à inclusão no estudo

	Amostra total (n = 103)*	LAM esporádica (n = 75)	LAM – CET (n = 28)	p
Distúrbios Ventilatórios				
-Ausente	49 (48%)	36 (48%)	13 (46%)	0,887
-Obstrutivo	41 (40%)	33 (44%)	8 (29%)	0,155
-Inespecífico	6 (6%)	2 (3%)	4 (14%)	0,045
-Restritivo	6 (6%)	3 (4%)	3 (11%)	0,341
-Misto	1 (1%)	1 (1%)	0	1
Resposta positiva ao BD ¹	9 (14%)	8 (16%)	1 (7%)	0,670
Aprisionamento aéreo ²	41 (41%)	33 (46%)	8 (29%)	0,115
Hiperinsuflação ²	8 (8%)	8 (11%)	0	0,102
Redução de DLCO ³	46 (46%)	36 (52%)	10 (40%)	0,297
Parâmetros da Função Pulmonar				
VEF ₁ (L)	2,07 ± 0,69	2,05 ± 0,68	2,13 ± 0,74	0,635
VEF ₁ % pred	79 (57 - 93)	73,60 ± 23,25	80,50 (61 - 91,25)	0,654
CVF (L)	2,90 (2,56 – 3,31)	2,99 ± 0,72	2,85 ± 0,58	0,348
CVF % pred	86,4 ± 17,10	88,23 ± 17,33	81,44 ± 15,70	0,078
VEF ₁ /CVF	0,73 (0,61 – 0,81)	0,71 (0,60 - 0,79)	0,81 (0,69 - 0,85)	0,019
VR (L) ²	2,02 (1,46 – 2,49)	2,16 ± 0,78	1,76 (1,37 - 2,24)	0,076
VR % pred ²	137 (114,5 – 177)	150,61 ± 52,96	131,5 (110,25 -149,75)	0,213
CPT (L) ²	5,03 (4,58 – 5,52)	5,22 (4,67 -5,60)	4,63 (4,28 - 5,16)	0,003
CPT % pred ²	105 ± 16,59	107,87 ± 17,12	97,82 ± 12,83	0,006
VR/CPT ²	0,39 (0,33 – 0,48)	0,41 ± 0,12	0,39 (0,30 - 0,42)	0,407
DLCO (mL/min/mmHg) ³	17,25 ± 6,64	17,14 ± 6,31	17,58 ± 7,64	0,776
DLCO % pred ³	66,71 ± 25,37	66,58 ± 24,28	67,08 ± 28,58	0,933

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: Valores expressos por média ± desvio-padrão, mediana (25% e 75% interquartis) ou n (%). BD: Broncodilatador; CET: complexo de esclerose tuberosa; CPT: Capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão de monóxido de carbono; LAM: linfangioleiomiomatose; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VR: volume residual.

*4 pacientes da amostra inicial foram excluídos desta análise: déficit cognitivo (3) e recusa (1).

¹n representado em cada coluna, respectivamente: 65 (total), 51 (LAM esporádica), 14 (LAM associada ao CET).

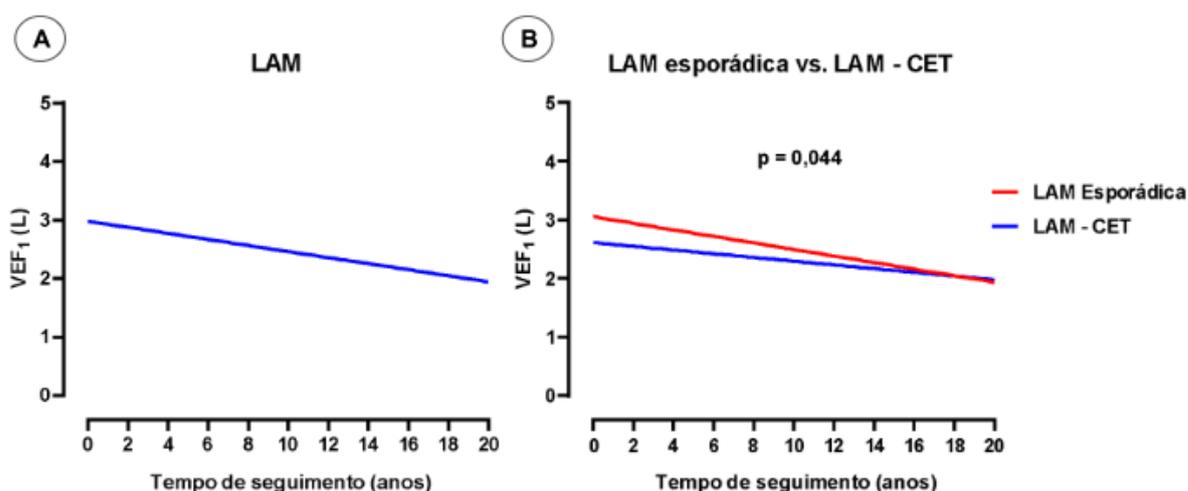
²n representado em cada coluna, respectivamente: 101 (total), 73 (LAM esporádica), 28 (LAM associada ao CET).

³n representado em cada coluna, respectivamente: 94 (total), 69. (LAM esporádica), 25 (LAM associada ao CET)

Das 107 pacientes incluídas no estudo, 82 (77%) possuíam duas ou mais espirometrias disponíveis e foram elegíveis para análise da taxa de declínio anual de VEF₁ (slope), sendo 63 pacientes do grupo LAM-esporádica e 19 pacientes do grupo LAM-CET. A taxa de declínio anual de VEF₁ para a amostra total de pacientes com

LAM foi de $51,7 \pm 4,7$ mL e, quando avaliada separadamente de acordo com a forma de apresentação da doença, as pacientes com LAM esporádica apresentaram maior perda anual quando comparadas àquelas com LAM-CET ($55,8 \pm 5,1$ mL vs. $31,7 \pm 10,6$ mL, $p = 0,044$). A Figura 8 demonstra a taxa de declínio da amostra completa e dos grupos LAM esporádica e LAM-CET. A Figura 9 detalha os slopes de cada paciente com LAM esporádica e LAM-CET.

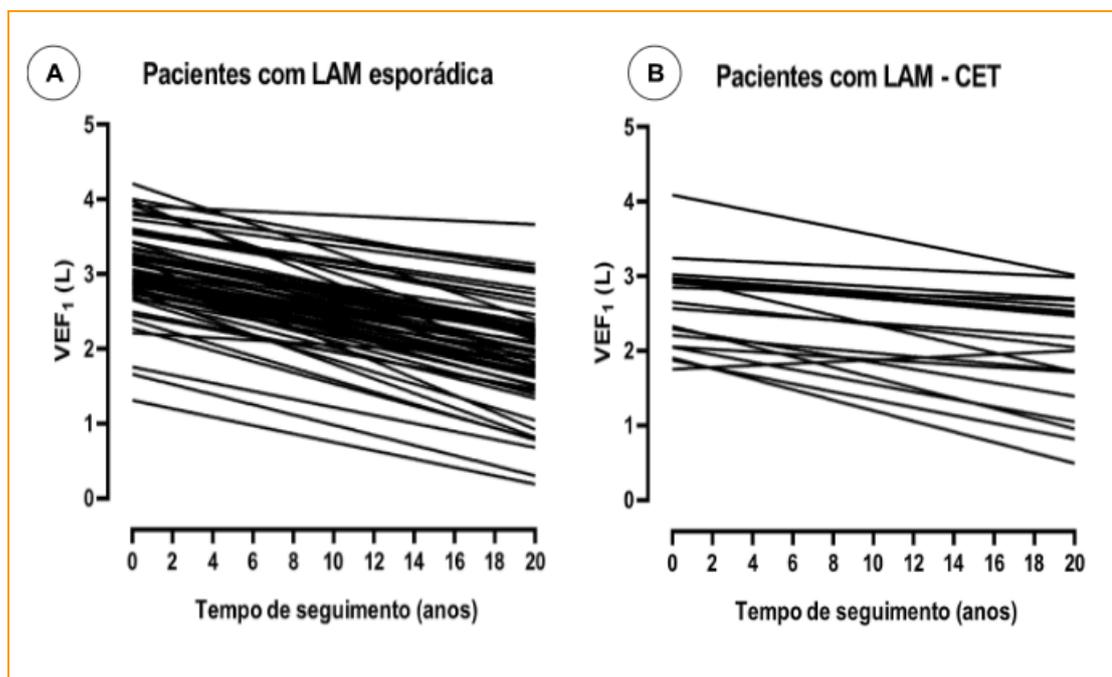
Figura 8 - Taxa de declínio anual de VEF₁ da população com LAM durante o período da coorte



Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: CET: complexo de esclerose tuberosa; LAM: linfangioleiomiomatose; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fig. 8A: Taxa de declínio anual de VEF₁ de 82 pacientes com LAM: - 51,7 mL/ano; Fig. 8B: Taxa de declínio anual de VEF₁ de 63 pacientes com LAM esporádica (em vermelho) vs. 19 pacientes com LAM-CET (em azul): - 55,8 mL/ano vs. -31,7 mL/ano ($p=0,044$)

Figura 9 - Taxa de declínio anual de VEF₁ de cada paciente com LAM

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: LAM: linfangioleiomiomatose; CET: complexo de esclerose tuberosa

Fig. 9A: Slopes individuais das pacientes com LAM esporádica; Fig. 9B: slopes individuais das pacientes com LAM-CET.

Com intuito de melhor compreender as taxas de variação anual do VEF₁ em cada grupo e, principalmente, eliminar potenciais vieses e fatores confundidores, foram realizadas algumas subanálises, detalhadas a seguir.

Idade ao diagnóstico, uso de inibidor de mTOR e VEF₁ basal (da primeira espirometria disponível) foram incluídos como covariáveis no modelo estatístico utilizado. Não foram encontradas diferenças no resultado final, e o grupo com LAM esporádica permaneceu com maior taxa de declínio anual em comparação ao grupo LAM-CET, como demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Cálculo do slope incluindo VEF₁ basal, uso de inibidor de mTOR e idade como covariáveis do modelo

	LAM esporádica	LAM-CET	p
VEF₁ basal			
Slope	-55,7 (5)	-31,6 (10,6)	0,044
Inibidor de mTOR			
Slope	-55,6 (5)	-31,2 (10,6)	0,041
Idade			
Slope	-55,7 (5)	-31,7 (10,6)	0,044
Todas as covariáveis			
Slope	-55,2 (5)	-30,5 (10,5)	0,037

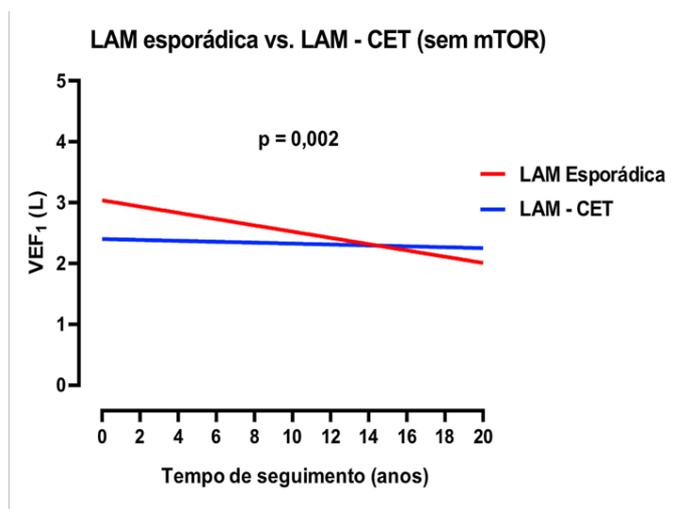
Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: Valores expressos por média (erro-padrão)

CET: complexo de esclerose tuberosa; LAM: linfangioleiomiomatose; mTOR: *mechanistic target of rapamycin*; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Embora as prevalências do uso de inibidor de mTOR tenham sido similares entre os grupos ao considerar a população inicial do estudo (vide Tabela 5), demonstrou-se uma maior proporção de pacientes do grupo LAM-CET em uso de sirolimo quando consideradas apenas as 82 pacientes incluídas na análise do slope (47 com LAM esporádica e 7 com LAM-CET). Realizou-se então o cálculo da perda anual englobando apenas as pacientes não tratadas com sirolimo em ambos os grupos. O resultado permaneceu o mesmo, evidenciando um maior declínio anual de VEF₁ naquelas com LAM esporádica ($51,3 \pm 5,1$ mL vs. $7,4 \pm 12,3$ mL, $p=0,002$). A Figura 10 demonstra os dados obtidos para cada grupo, e a Figura 11 detalha os slopes de cada paciente com LAM esporádica e LAM-CET.

Figura 10 - Taxas de declínio anual de VEF₁ das pacientes com LAM não tratadas com sirolimo

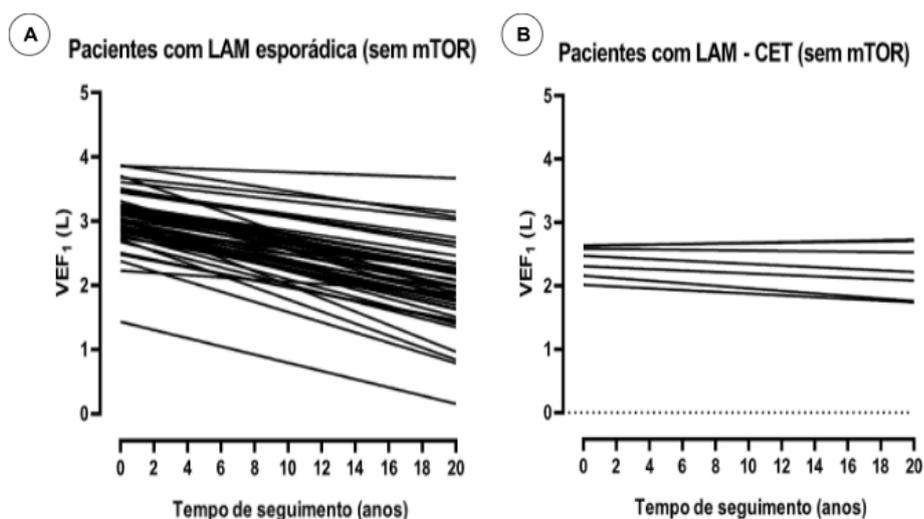


Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: CET: complexo de esclerose tuberosa; LAM: linfangioleiomiomatose; mTOR: *mechanistic target of rapamycin*.

Fig.10: Taxa de declínio anual de VEF₁ de 47 pacientes com LAM esporádica vs. 7 pacientes com LAM-CET não tratadas com inibidores de mTOR (sirolimo) à inclusão no estudo: -51,3 mL/ano vs. -7,4 mL/ano, p=0,002.

Figura 11 - Taxas de declínio anual de VEF₁ de cada paciente com LAM não tratada com inibidor de mTOR à inclusão no estudo



Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

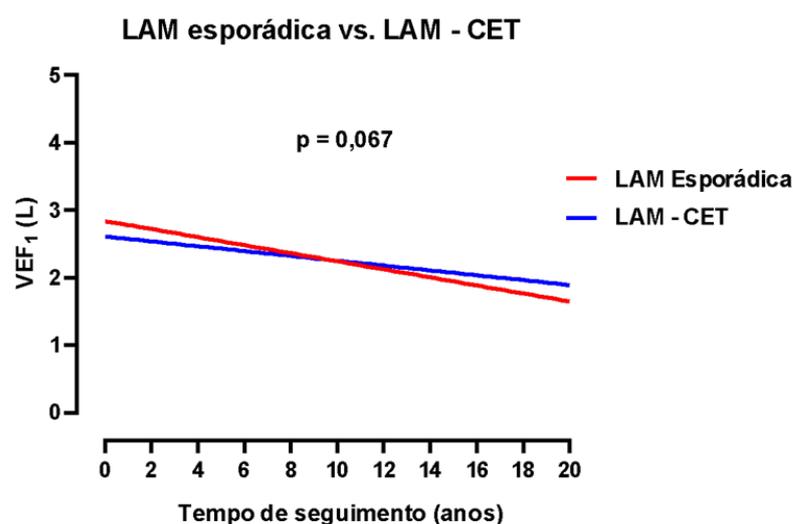
Legenda: CET: complexo de esclerose tuberosa; LAM: linfangioleiomiomatose; mTOR: *mechanistic target of rapamycin*

Fig. 11A: slopes individuais das pacientes com LAM esporádica não tratadas com sirolimo;

Fig. 11B: slopes individuais das pacientes com LAM-CET não tratadas com sirolimo

Considerando-se que a amostra inicial do estudo, formada apenas por pacientes vivas, poderia representar um viés, foi realizada uma última subanálise, adicionando aos grupos LAM esporádica e LAM-CET todas as pacientes previamente submetidas a transplante pulmonar e as pacientes que conhecidamente evoluíram à óbito durante o período da coorte. Embora não tenha sido demonstrada diferença significativa entre os grupos, observou-se uma tendência a maior declínio funcional anual nas pacientes portadoras da forma esporádica da doença ($59,5 \pm 5,3$ mL vs. $35,7 \pm 11,6$ mL, $p=0,067$), como demonstrado na Figura 12 abaixo.

Figura 12 - Taxa de declínio anual de VEF₁ da população com LAM do estudo incluindo pacientes que foram à óbito ou submetidas a transplante pulmonar



Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: CET: complexo de esclerose tuberosa; LAM: linfangioleiomiomatose.

Taxa de declínio anual de VEF₁ de 75 pacientes com LAM esporádica vs. 20 pacientes com LAM-CET, incluindo pacientes que foram à óbito ou submetidas a transplante pulmonar durante o período da coorte: $-59,5$ mL/ano vs. $-35,7$ mL/ano, $p=0,067$.

Realizou-se análise univariada por regressão logística para identificar variáveis associadas a um maior acometimento pulmonar, definido por VEF₁ abaixo do LIN. O grau de dispneia (mMRC), a ocorrência de pneumotórax, a distância percorrida em % do predito e dessaturação $\geq 4\%$ durante o TC6M, a extensão dos cistos na TC de tórax e a presença de acometimento linfático foram identificados como preditores e

incluídos na análise multivariada. Permaneceram como preditores independentes a ocorrência de pneumotórax (OR 3.206, $p=0,050$), dessaturação $\geq 4\%$ no TC6M (OR 7.026, $p=0,004$) e a extensão do acometimento cístico (OR 1.150, $p=0,005$) na análise multivariada, como demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5 - Preditores de acometimento pulmonar ($VEF_1 < LIN$) na população estudada

VARIÁVEL	OR	IC (95%)	p
Análise univariada			
Grupo LAM (esporádica/CET)	1,083	0,455 - 2,581	0,857
Tempo do diagnóstico à inclusão (a)	1,023	0,949 - 1,103	0,546
mMRC	2,313	1,276 - 4,195	0,006
Pneumotórax (sim/não)	2,933	1,316 - 6,536	0,008
Resposta a BD (sim/não)	0,545	0,130 - 2,283	0,406
Distância percorrida - % predito	0,958	0,932 - 0,985	0,003
Dessaturação $> 4\%$ (sim/não)	12,495	4,246 - 36,770	$< 0,001$
Cistos (% Volume pulmonar total)	1,187	1,093 - 1,288	$< 0,001$
Acometimento Linfático (sim/não)	1,919	0,817 - 4,509	0,135
Angiomiolipoma renal (sim/não)	1,029	0,474 - 2,236	0,942
Análise multivariada			
Pneumotórax (sim/não)	3,206	1.001 – 10.270	0,050
Dessaturação $\geq 4\%$ (sim/não)	7,026	1.895 – 26.046	0,004
Cistos (% Volume pulmonar total)	1,150	1.042 – 1.268	0,005

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda:BD: broncodilatador; CET: complexo de esclerose tuberosa; LAM: linfangioleiomiomatose; LIN: limite inferior da normalidade; mMRC: modified Medical Research Council, VEF_1 : Volume expiratório forçado no primeiro segundo

6.4 ANÁLISE TOMOGRÁFICA

Os resultados provenientes das avaliações tomográficas encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6 - Avaliação da tomografia computadorizada do tórax da população à inclusão no estudo

	Amostra total (n = 97)	LAM esporádica (n = 69)	LAM-CET (n = 28)	p
Extensão dos cistos %*	3,8 (0,9 - 13,4)	5,1 (1,2 - 13,6)	1,2 (0,2 - 7,8)	0,027
Outras alterações observadas				
- Nódulos sugestivos de MMPH	12 (12%)	1 (1%)	11 (39%)	<0,001
- Vidro fosco	16 (16%)	5 (7%)	11 (39%)	<0,001
- Derrame pleural	9 (9%)	7 (10%)	2 (7%)	1
- Espessamento de feixe peribroncovascular	6 (6%)	5 (7%)	1 (4%)	0,669
- Espessamento dos septos interlobulares	7 (7%)	6 (9%)	1 (4%)	0,669
- Linfonomegalia hilar	2 (2%)	1 (1%)	1 (4%)	0,496
- Linfonomegalia mediastinal	8 (8%)	6 (9%)	2 (7%)	1
- Linfonomegalia supraclavicular/axilar	6 (6%)	5 (7%)	1 (4%)	0,669
- Dilatação do ducto torácico	4 (4,1%)	4 (6%)	0	0,321
- Linfangioleiomioma	14 (14,4%)	12 (17%)	2 (7%)	0,338
- Lesões ósseas escleróticas	21 (22%)	1 (1%)	20 (70%)	<0,001

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: Valores expressos por mediana (25% e 75% interquartis) e n (%).

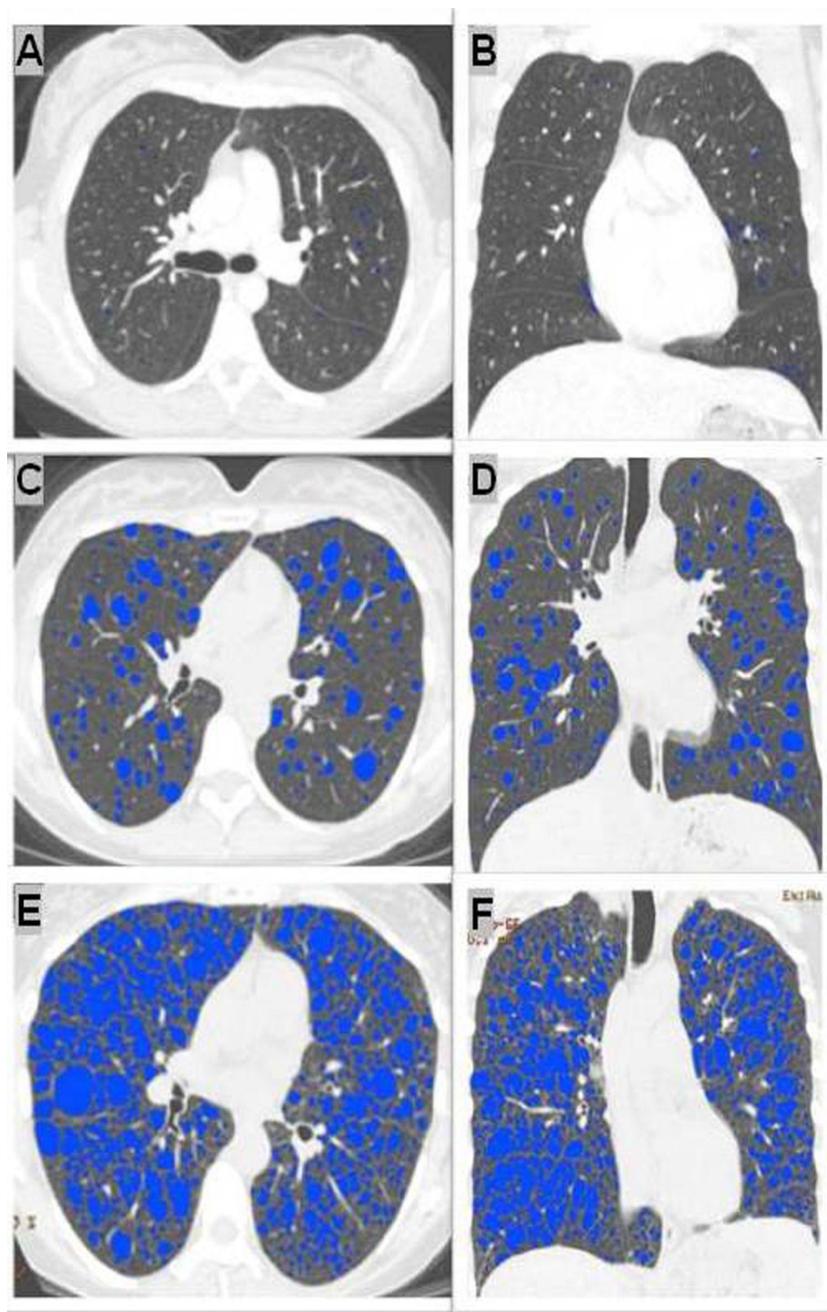
CET: complexo de esclerose tuberosa; LAM: linfangioleiomiomatose; MMPH: hiperplasia micronodular multifocal.

*15 pacientes da amostra inicial foram excluídas da análise quantitativa devido aos seguintes motivos: limitações técnicas na importação ou processamento das imagens pelo programa utilizado (n=7) e pela indisponibilidade das imagens da TCAR (n=8).

A extensão mediana dos cistos pulmonares, determinada através de método quantitativo, foi de 3,8% (IQR 0,9 - 13,4), sendo observado um maior acometimento nas pacientes com LAM esporádica quando comparadas às portadoras de LAM-CET

[5,1% (IQR 1,2 - 13,6) vs. 1,2 (IQR 0,2 - 7,8), $p=0,027$). Na análise quantitativa da extensão dos cistos, foram excluídas sete pacientes cujos exames estavam indisponíveis para avaliação e oito pacientes cujos exames apresentaram limitações técnicas durante a importação ou processamento das imagens pelo programa utilizado. A Figura 13 ilustra a quantificação automática dos cistos pulmonares em pacientes com diferentes gravidades.

Figura 13 - Figura ilustrativa da quantificação automática dos cistos pulmonares em pacientes com LAM incluídas no estudo



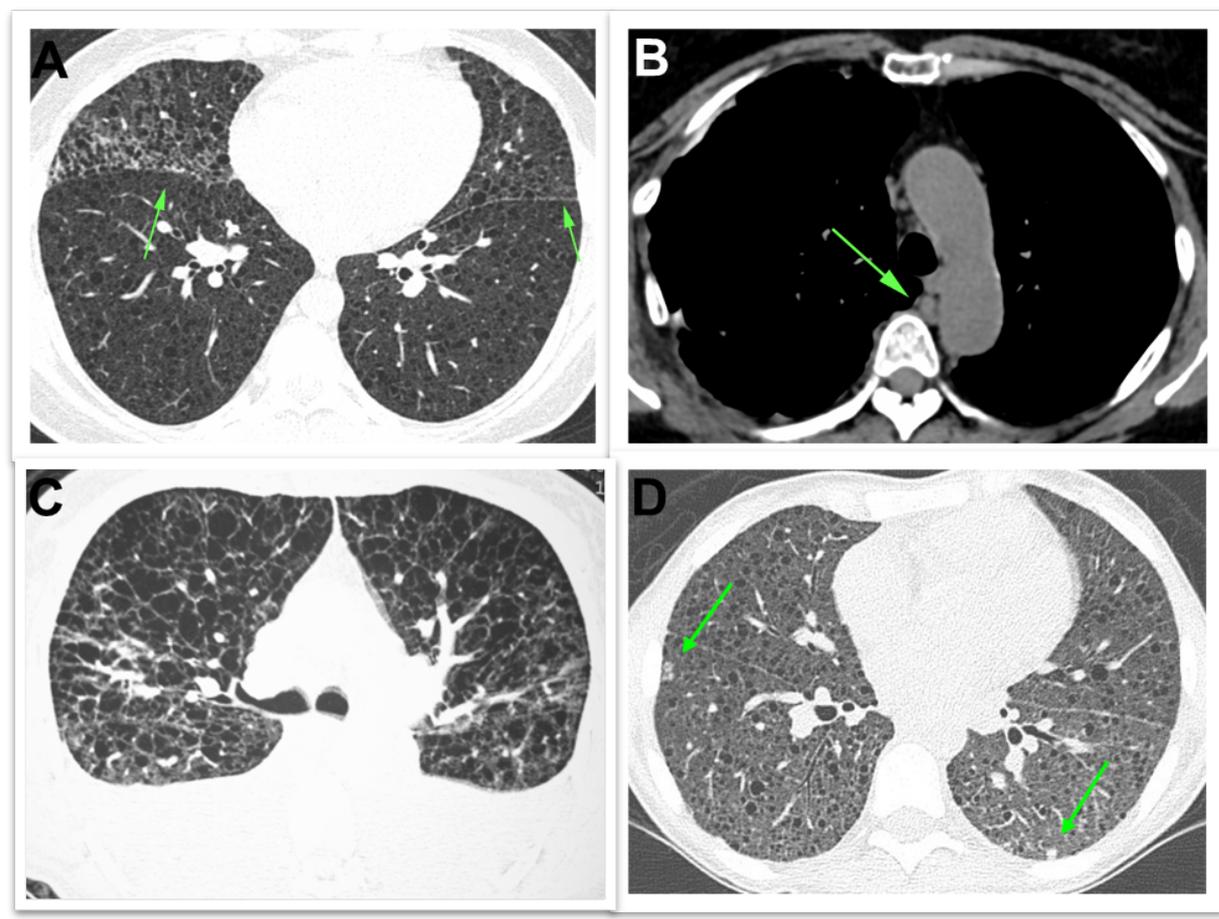
Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023

Legenda: LAM: linfangioleiomiomatose

Cortes tomográficos axiais (A, C, E) e coronais (B, D, F) evidenciando múltiplos cistos pulmonares regulares e com paredes fina distribuídos pelo parênquima pulmonar de pacientes com LAM, marcados em azul nas áreas com pixels entre -1000 e -950 HU. Cistos esparsos ocupam 0,20% do volume pulmonar total (A e B); Cistos difusos ocupam 9,41% do volume pulmonar total (C e D); Cistos difusamente distribuídos e de variados tamanhos ocupam 31% do volume pulmonar total (D e E).

Dentre os outros achados torácicos descritos na avaliação tomográfica, os mais prevalentes foram lesões ósseas escleróticas (22%), opacidades em vidro fosco (16%) e linfangioleiomiomas (14%). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos avaliados, exceto por uma maior frequência de nódulos sugestivos de MMPH, opacidades em vidro fosco e lesões ósseas escleróticas nas pacientes com LAM-CET. A Figura 14 demonstra alguns dos achados torácicos da população avaliada.

Figura 14 - Outras manifestações torácicas encontradas na população com LAM incluída no estudo



Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: LAM: linfangioleiomiomatose; MMPH: hiperplasia micronodular multifocal de pneumócitos; TC: tomografia computadorizada.

Imagens da TC de tórax em cortes axiais, e manifestações demonstradas pela seta verde. Fig. 14A: áreas de opacidades em vidro fosco entremeadas com os cistos pulmonares; Fig. 14B: linfangioleiomioma torácico; Fig. 14C: derrame pleural à D correspondente a quilotórax; Fig. 14D: nódulos em vidro fosco subpleurais bilaterais sugestivos de MMPH.

6.5 TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS

O teste foi realizado por 99 pacientes (92% da amostra inicial). Oito pacientes foram excluídas pelos seguintes motivos: duas pacientes com limitação osteoarticular, duas pacientes com déficit cognitivo, uma paciente gestante, uma paciente com perda de seguimento e uma que recusou a avaliação.

A distância percorrida durante o TC6M foi de 495 m (435 - 559), correspondendo a 86% (72 - 96) do previsto para a população brasileira, não havendo diferenças significativas em tais parâmetros entre os grupos analisados. Contudo, as pacientes portadoras de LAM esporádica apresentaram menor SpO₂ ao final do teste quando comparadas ao grupo LAM-CET. A análise dos demais parâmetros registrados durante o TC6M não revelou diferenças significativas entre os grupos. A Tabela 7 demonstra os resultados do TC6M.

Tabela 7 - Teste de caminhada de seis minutos da população à inclusão no estudo

	Amostra total (n = 99)*	LAM esporádica (n = 72)	LAM – CET (n = 27)	p
Distância caminhada				
m	495 (435 - 559)	492 (440 - 562)	482 ± 109	0,994
% pred	86 (72 - 96)	86 (78 - 96)	81 ± 19	0,472
SpO₂				
Inicial	96 (95 - 98)	96 (95 - 97)	98 (94 - 98)	0,071
Final	93 (87 - 96)	93 (88 - 95)	96 (88 - 97)	0,044
Variação	-3 (-7 - -1)	-3(-7- -1)	-2 (-6 - -1)	0,229
Frequência Cardíaca¹				
Inicial	84 ± 12	84 ± 12	84 ± 11	0,915
Final	115 ± 17	118 ± 17	111 ± 18	0,068
Escala de Borg				
Dispneia - inicial	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,406
Dispneia - final	3 (0 - 5)	2 (0 - 5)	3 (0 - 5)	0,936
Membros inferiores - inicial ²	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,556
Membros inferiores - final ²	2 (0 - 4)	1 (0 - 3)	2 (0 - 5)	0,264

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: Valores expressos por média ± desvio-padrão e mediana (25% e 75% interquartis).

CET: complexo de esclerose tuberosa; LAM: linfangioleiomiomatose; SpO₂: saturação periférica de oxigênio

*Oito pacientes da amostra inicial não realizaram o TC6M: limitação osteoarticular (2), déficit cognitivo (3), gestação (1), perda de seguimento (1) e recusa (1).

¹n representado em cada coluna, respectivamente: 98 (total), 71 (LAM esporádica) e 27 (LAM associada ao CET);

²n representado em cada coluna, respectivamente: 97 (total), 70 (LAM esporádica) e 27 (LAM associada ao CET).

6.6 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA

A avaliação da qualidade de vida com o SF-36 foi realizada em 103 (96,3%) pacientes da amostra total, pois duas pacientes apresentaram limitação devido a déficit cognitivo e duas outras recusaram-se a responder o questionário. Destas quatro pacientes excluídas, três pertenciam ao grupo LAM-CET e uma ao grupo LAM esporádica.

Considerando a população total com LAM, as menores pontuações foram demonstradas nos domínios referentes ao estado geral de saúde, vitalidade e dor, correspondendo, portanto, aos domínios com maior prejuízo em qualidade de vida.

Observou-se, ainda, um maior impacto nos domínios referentes aos aspectos emocionais [33 (0-100) vs. 100 (58-100, $p=0,017$)] e à vitalidade [55 ± 19 vs. 70 (50-80)] das pacientes com LAM-CET quando comparadas àquelas com LAM esporádica. Nos demais domínios, não foram demonstradas diferenças significativas entre os grupos, como pode ser observado na Tabela 8.

Tabela 8 - Questionário de qualidade de vida SF-36 das pacientes à inclusão no estudo

	Amostra total (n = 103)*	LAM esporádica (n = 76)	LAM-CET (n = 27)	p
Capacidade funcional	75 (50 - 90)	75 (49 - 90)	75 (50 - 85)	0,319
Aspectos físicos	100 (50 - 100)	100 (50 - 100)	75 (12 - 100)	0,097
Aspectos emocionais	100 (33 - 100)	100 (58 - 100)	33 (0 - 100)	0,017
Vitalidade	65 (50 - 75)	70 (50 - 80)	55 ± 19	0,046
Saúde mental	72 (52 - 84)	76 (52 - 84)	61 ± 19	0,058
Aspectos sociais	75 (62 - 100)	75 (62 - 100)	62 (50 - 87)	0,098
Dor	70 (45 - 90)	77 (45 - 100)	62 ± 25	0,223
Estado geral de saúde	58 ± 22	58 ± 23	58 ± 19	0,810

Fonte: Desenvolvido pela autora, 2023.

Legenda: Valores expressos por média ± desvio-padrão e mediana (25% e 75% interquartis).

CET: complexo de esclerose tuberosa; LAM: linfangioleiomiomatose

*Quatro pacientes da amostra inicial não realizaram o SF-36 devido aos seguintes motivos: déficit cognitivo (2) e recusa (2).

6.7 DESCRIÇÃO DO TRATAMENTO

Informações quanto ao tratamento em uso pelas pacientes no momento da inclusão no estudo foram coletadas e analisadas. Da amostra total, 38 (35%) pacientes estavam em uso de inibidor de mTOR (sirolimo) e 30 pacientes (29%) faziam uso de broncodilatador de longa ação, sem diferença significativa entre os grupos LAM esporádica e LAM-CET. Entretanto, a indicação clínica para o início da terapia específica com sirolimo diferiu entre os grupos. Declínio funcional (18%), representado por $VEF_1 < 70\%$ do predito ou queda de VEF_1 igual ou superior a 90 ml/ano, foi o principal motivo para uso de inibidor de mTOR nas portadoras de LAM esporádica, enquanto as pacientes com LAM-CET iniciaram sirolimo majoritariamente por angiomiolipoma renal (23%).

Ainda, 18% de todas as pacientes estavam sendo tratadas com bloqueio hormonal associado, representado por progesterona ou análogo de GnRH (goserelina). Suplementação de oxigênio foi observada em apenas 9% das pacientes com LAM, com frequência similar entre os grupos analisados. As informações referentes ao tratamento da população estudada encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9 - Descrição da população à inclusão no estudo

	Amostra Total (n = 107)	LAM esporádica (n = 77)	LAM- CET (n = 30)	p
Tratamento em uso				
Doxiciclina	2 (2%)	2 (2%)	0	1
Goserelina	17 (16%)	12 (15%)	5 (17%)	1
Progesterona	2 (2%)	1 (1%)	1 (3%)	0,484
Inibidor de mTOR*	38 (35%)	25 (32%)	13 (43%)	0,291
Broncodilatador de longa ação ¹	30 (29%)	24 (32%)	6 (20%)	0,219
Indicação de inibidor de mTOR				
Declínio funcional**	38 (35%)	25 (32%)	13 (43%)	0,391
Declínio funcional**	17 (16%)	14 (18%)	3 (10%)	0,225
Angiomiolipoma Renal	9 (8%)	2 (2%)	7 (23%)	0,001
Acometimento linfático	5 (5%)	5 (6%)	0	0,320
Declínio funcional + angiomiolipoma renal	5 (5%)	2 (2%)	3 (10%)	0,125
Declínio funcional + acometimento linfático	2 (2%)	2 (2%)	0	1
Suplementação de Oxigênio	10 (9%)	8 (10%)	2 (7%)	0,722

Fonte:Desenvolvido pela autora, 2013.

Fonte:Valores expressos por n (%).

CET: complexo de esclerose tuberosa; LAM: linfangioleiomiomatose; mTOR: mechanistic target of rapamycin.

¹n representado em cada coluna, respectivamente: 105 (total), 75 (LAM esporádica), 30 (LAM associada ao CET).

*sirolimo

** VEF₁<70% ou queda de VEF₁ igual ou superior a 90ml/ano

7 DISCUSSÃO

Nos últimos 20 anos, muitos foram os avanços conquistados acerca do entendimento da LAM, desde a melhor compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos em sua complexa fisiopatologia e melhor caracterização das manifestações clínicas e formas de apresentação da doença, à descoberta de biomarcador possibilitando o diagnóstico não invasivo e de terapia medicamentosa específica que pode estabilizar a doença em muitos casos^{9,16}. Contudo, persistem lacunas de conhecimento quanto ao curso clínico da LAM e sua história natural, particularmente quanto às potenciais diferenças entre a LAM esporádica e LAM-CET, especialmente no que se refere à qualidade de vida, gravidade e ritmo de progressão da doença¹¹.

Enquanto maior coorte de pacientes com LAM da América Latina, a ampla caracterização clínica, funcional e tomográfica das pacientes realizada e a comparação dos diversos achados entre as duas formas de apresentação da doença, contribuem de sobremaneira para uma melhor compreensão desta rara condição, inclusive com potenciais implicações terapêuticas e prognósticas.

Ressaltamos os seguintes pontos como principais resultados do estudo: 1) As pacientes com LAM-CET foram diagnosticadas e incluídas no estudo em idades mais precoces; 2) As manifestações clínicas pulmonares e extrapulmonares foram similares entre os grupos, exceto pela maior prevalência de angiomiolipomas renais e manifestações neurológicas e cutâneas nas pacientes com LAM-CET; 3) Pacientes com LAM-CET apresentaram um maior impacto na vitalidade e saúde emocional avaliadas pelo questionário de qualidade de vida SF-36; 4) O grupo com LAM esporádica apresentou maior grau de obstrução e hiperinsuflação na função pulmonar; 5) As pacientes com LAM esporádica apresentaram maior declínio anual de VEF₁, não relacionado a idade, severidade basal da doença ou ao uso de inibidores de mTOR; 6) Embora as distâncias percorridas durante o TC6M tenham sido semelhantes, o grupo com LAM esporádica apresentou menor SpO₂ ao final do teste; 7) As pacientes com LAM esporádica apresentaram maior extensão de cistos pulmonares na TC de tórax.

Embora o número estimado de pacientes com LAM-CET seja maior que com LAM esporádica conforme dados epidemiológicos^{10,16}, os estudos e registros prévios demonstram uma maior prevalência de pacientes com a forma esporádica em acompanhamento nos centros de referência em doenças respiratórias^{6,32,72}. Esse dado está corroborado pelo presente estudo, em que o grupo com LAM esporádica representou 72% da amostra incluída. Especula-se que este paradoxo possa estar relacionado a uma maior severidade da forma esporádica, ou, ainda, a uma priorização do cuidado das manifestações extrapulmonares próprias da CET, minimizando-se o acometimento pulmonar¹⁶.

Pacientes com CET geralmente tem o diagnóstico de LAM estabelecido em idades mais precoces, possivelmente devido ao rastreamento sistemático preconizado durante o seguimento desse grupo¹¹. Em nosso estudo, as pacientes com LAM-CET apresentaram idades mais precoces tanto ao diagnóstico quanto à inclusão no estudo quando comparadas às portadoras de LAM esporádica. Entretanto, não foi demonstrada diferença significativa entre os grupos em relação ao tempo de seguimento desde o diagnóstico à inclusão.

Das 107 pacientes incluídas, 63% foram diagnosticadas com LAM definitiva a partir da combinação de critérios clínicos e tomográficos. A necessidade de biópsia pulmonar foi observada em 30% da população estudada, todas com LAM esporádica. Mesmo somada à proporção de pacientes que foram submetidos a outros procedimentos como exérese de angiomiolipoma (5%) ou linfangioleiomiomas (2%) para diagnóstico, nossos resultados revelaram uma menor taxa de realização de procedimentos invasivos quando comparada à relatada por Hayashida et al. (2016)⁵⁸ em estudo que demonstrou a necessidade de biópsia pulmonar para confirmação diagnóstica em 55% da população com LAM analisada. Nenhuma das pacientes com LAM-CET do nosso estudo teve o diagnóstico estabelecido a partir de análise histopatológica. As últimas diretrizes internacionais publicadas recomendam a biópsia pulmonar como última etapa a ser realizada caso o diagnóstico não seja confirmado com base em critérios clínico-tomográficos e na dosagem de VEGF-D sérico, se disponível^{4,73}.

Aproximadamente um terço da população avaliada era assintomática no momento da inclusão neste estudo. Os sintomas mais frequentes foram dispneia

(57%) e tosse (22%), sem diferença significativa entre as pacientes com LAM esporádica e LAM-CET, como previamente demonstrado por outros estudos^{6,11}. Metade das pacientes apresentou um ou mais episódios de pneumotórax ao longo do seguimento, corroborando a alta prevalência desta manifestação clínica em pacientes com LAM^{6,59}. A frequência foi similar entre os grupos com LAM esporádica e LAM-CET, diferindo do encontrado por Taveira et al. (2015) em estudo que evidenciou maior prevalência de pneumotórax nas pacientes com CET subjacente¹¹.

Angiomiolipomas renais foram as manifestações extra-pulmonares mais frequentes neste estudo, sendo observados em 55% de todas as pacientes com LAM, com maior prevalência no grupo LAM-CET (97%), incluindo lesões bilaterais. A alta prevalência de angiomiolipomas renais múltiplos e bilaterais em portadores do CET é bem descrita na literatura, sendo sugerido que pacientes com LAM e angiomiolipomas renais bilaterais sejam cuidadosamente investigadas para CET, inclusive com pesquisa genética¹. Kingswood et al. (2019) demonstraram uma prevalência de lesões múltiplas em 88,4% e bilaterais em 83,9% dos 1031 pacientes com angiomiolipoma renal identificados em um registro internacional de CET (*The TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness - TOSCA*)²⁷.

Embora a maioria seja assintomática, sintomas decorrentes da presença de angiomiolipomas como dor, sangramento, hipertensão arterial e insuficiência renal podem ocorrer. O risco de hemorragia aumenta em lesões com dimensões ≥ 4 cm, estando indicado a partir daí alguma intervenção terapêutica, preferencialmente com inibidores de mTOR ou embolização da artéria renal, a fim de evitar complicações como hemorragias ameaçadoras à vida, insuficiência renal ou a necessidade de nefrectomia^{10,73}.

No presente estudo, 34% de toda a população com LAM foi previamente submetida a nefrectomia parcial ou total, com uma proporção significativamente maior nas pacientes com LAM-CET. Ainda, 8% das pacientes iniciaram tratamento com inibidor de mTOR em função de angiomiolipoma renal.

Das 107 pacientes incluídas no estudo, 95 passaram por avaliação dermatológica minuciosa realizada por especialistas experientes no acompanhamento de portadores de CET. As lesões mais frequentes em nossa população foram

angiofibromas faciais, lesões "em confetti" e fibromas ungueais. Algumas das lesões descritas, como angiofibromas faciais, fibromas ungueais e pits dentários podem ser encontrados na população geral^{74,75} e foram demonstradas de forma isolada numa minoria de pacientes com LAM esporádica. Em estudo que avaliou portadores de CET, com ou sem LAM, Di Marco et al. (2016) também encontraram os angiofibromas faciais como manifestação mais prevalente no grupo LAM-CET¹⁸.

A maioria dos estudos que descreveram achados cutâneos na população com CET envolveram predominantemente crianças e adolescentes, a exemplo do registro *TOSCA*, previamente citado, em que 63% dos 2.223 pacientes recrutados apresentavam idade abaixo de 18 anos e apenas 10% de pacientes acima dos 40 anos⁷⁶. Esse fator pode ter determinado algumas discrepâncias observadas entre as prevalências dos demais achados cutâneos em nossa população, tendo em vista que a idade média das pacientes incluídas foi de 43 anos e a frequência de algumas das alterações variam conforme a idade dos portadores de CET⁷⁵.

Os acometimentos neurológico e neuropsiquiátrico secundários ao CET podem estar presentes em 85-90% dos pacientes e estão associados à presença de lesões estruturais, sendo responsáveis por grande morbidade da doença^{10,77}. Em nosso estudo, a grande maioria das pacientes com LAM-CET apresentaram lesões estruturais, sendo os nódulos subependimários e tubercos corticais os mais frequentes, similares a outros estudos.

Do ponto de vista pulmonar, estudos prévios demonstraram função pulmonar preservada em 34 a 42% das pacientes com LAM, mais comum nas pacientes com LAM-CET quando comparadas à forma esporádica^{6,14}. Em nosso estudo, 48% das pacientes apresentaram-se sem distúrbios na função pulmonar no momento da inclusão, sem diferença significativa entre os grupos LAM esporádica e LAM-CET. A presença de obstrução pulmonar é descrita por alguns estudos como a alteração funcional mais comum na LAM e até 30% das pacientes podem apresentar variação significativa após administração de broncodilatador^{16,35,38,39}. Entretanto, assim como demonstrado por Hayashida et al. (2007) em um estudo envolvendo 173 pacientes⁵⁹, nosso estudo demonstrou a redução da DLCO como alteração predominante, seguida por aprisionamento aéreo e distúrbio ventilatório obstrutivo, com frequências similares entre as pacientes com LAM esporádica e LAM-CET. Nossos achados diferem dos

descritos pelos estudos acima mencionados, em que as frequências de DVO e redução de DLCO foram maiores nas pacientes com a forma esporádica da doença^{6,11}. Ainda, a prevalência de resposta positiva ao broncodilatador (BD) em nossa amostra total, embora similar à reportada por alguns estudos⁶, pode estar subestimada, tendo em vista que foram avaliados exames de rotina e o teste com broncodilatador não foi realizado em parte das provas de função pulmonar realizadas. Exceto por uma maior prevalência de distúrbio inespecífico observada nas pacientes com CET subjacente, não foram demonstradas outras diferenças significativas entre os grupos.

Observamos, no geral, um acometimento funcional leve na população com LAM incluída em nosso estudo, equiparável a outras populações previamente reportadas, como a descrita pelo registro do *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)*^{6,21}. Menores valores da relação VEF₁/CVF e maiores da CPT, tanto em absoluto quanto em % do predito, foram demonstrados no grupo com LAM esporádica, sugerindo a ocorrência de maiores graus de obstrução e hiperinsuflação nas pacientes com esta forma de apresentação.

O curso clínico e história natural da LAM não estão completamente esclarecidos até o momento, especialmente quanto às potenciais diferenças no ritmo de progressão da doença entre a forma esporádica e associada ao CET. Conforme citado anteriormente, embora o número estimado de pacientes com LAM-CET supere o de pacientes com LAM esporádica^{10,16}, as últimas representam a maioria das pacientes acompanhadas em centros de referência para doenças pulmonares^{32,72}, levantando a hipótese de que o acometimento pulmonar seja mais brando naquelas com CET subjacente. As evidências na literatura são escassas e, embora a LAM-CET seja em geral considerada um fenótipo mais leve da doença do ponto de vista pulmonar, não haviam sido demonstradas diferenças nas taxas de declínio funcional anual entre as duas formas da doença até o presente momento^{11,17,21}.

Taveira et al. compararam a taxa de declínio anual de VEF₁ entre 73 pacientes com LAM-CET e 319 pacientes com LAM esporádica acompanhadas por uma média de 5 anos. Embora as taxas de declínio anual tenham sido similares entre os grupos, o grupo com LAM esporádica apresentou uma maior proporção de pacientes com maiores taxas de declínio anual de VEF₁ (> 10%). A mesma análise foi realizada

incluindo 40 pacientes em cada grupo, pareadas pela idade, função pulmonar e tempo de seguimento, e o resultado foi o mesmo. Entretanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela, visto que a proporção de pacientes tratadas com inibidores de mTOR não foi mencionada nas duas análises realizadas¹¹. Os inibidores de mTOR são, até o momento, os únicos medicamentos comprovadamente eficazes no tratamento da LAM, capazes de estabilizar o declínio da função pulmonar ou reduzir o ritmo da perda anual de VEF₁ e DLCO^{49,78,79}.

Mais recentemente, foram publicados os resultados advindos da análise longitudinal da população com LAM incluída no registro do NHLBI publicado em 2005⁶. A análise do slope incluiu 188 pacientes com LAM e demonstrou que a forma de apresentação da doença não interferiu na taxa de declínio anual de VEF₁. Entretanto, o número final de pacientes com LAM esporádica e LAM-CET englobadas nesta análise não foi descrito²¹. Ainda, esta mesma população representou parte da amostra analisada pelo estudo realizado por Taveira et al. detalhado no parágrafo anterior¹¹.

Estudo realizado entre um centro italiano e nosso grupo incluiu 23 pacientes com LAM esporádica e 29 pacientes com LAM-CET assintomáticas e diagnosticadas incidentalmente. Foram investigadas se as possíveis diferenças na evolução clínica entre as duas formas da doença são decorrentes de um viés pelo rastreamento preconizado nas pacientes com CET subjacente e, conseqüentemente, sobrediagnóstico da LAM-CET em fase pré-clínica, conforme hipotetizado por alguns estudiosos. Nesse estudo, não foi demonstrada diferença na taxa de declínio anual de VEF₁ entre as duas formas de apresentação da LAM. Entretanto, é importante ressaltar que este estudo avaliou apenas pacientes assintomáticas, utilizando como parâmetro funcional o VEF₁ em % do predito em populações de diferentes etnias e potencialmente diferentes, além de englobar uma amostra menor de pacientes com LAM¹⁷.

Contrariando os resultados demonstrados pelos estudos acima descritos^{11,17,21}, em nosso estudo as pacientes com LAM esporádica apresentaram taxa de declínio anual de VEF₁ significativamente maior que aquelas com LAM-CET, não havendo influência do tempo de seguimento, idade ao diagnóstico e VEF₁ basal. Considerando a maior prevalência de uso de sirolimo observada no grupo LAM-CET, realizamos uma subanálise incluindo apenas as pacientes não tratadas com a medicação, e as

pacientes com LAM esporádica permaneceram com uma maior taxa de declínio anual de VEF₁. Por fim, optamos por realizar o cálculo do slope incluindo pacientes que conhecidamente foram submetidas ao transplante pulmonar ou foram à óbito durante o período da coorte e que, portanto, não foram incluídas em nossa amostra inicial. Embora não tenha sido encontrada diferença estatisticamente significativa, foi observada uma tendência a maior declínio funcional no grupo com LAM esporádica.

Alguns fatores clínicos, funcionais e tomográficos foram demonstrados na literatura como preditores de maior ritmo de progressão da doença, dentre eles idade mais precoce ao diagnóstico, dispneia como sintoma inicial da doença, pré-menopausa, menores valores basais de VEF₁ e DLCO, dessaturação no TC6M e maior extensão de cistos pulmonares na TC de tórax^{21,45,57,80}. Em nosso estudo, buscamos identificar fatores associados a um maior grau de acometimento pulmonar definido como VEF₁ < LIN e encontramos como preditores a ocorrência de pneumotórax, dessaturação > 4% no TC6M e extensão dos cistos pulmonares na TC de tórax. Resposta positiva ao broncodilatador, variável previamente reportada como preditora de maiores taxas de declínio funcional^{38,39}, não foi demonstrada em nosso estudo como preditora de maior grau de acometimento funcional pulmonar. Entretanto, é importante pontuarmos que o resultado do teste broncodilatador estava disponível em apenas 65% de nossa amostra.

Estudos prévios demonstraram que a extensão dos cistos pulmonares na TC do tórax, medida através de métodos semi-quantitativos e quantitativos, pode ser utilizada na avaliação da severidade da LAM, com boa correlação com outros indicadores do acometimento pulmonar, como VEF₁/CVF, VEF₁, VR e DLCO, e dessaturação no TC6M. Nesse contexto, quanto maior o volume pulmonar ocupado por cistos, maior o grau de obstrução, aprisionamento aéreo e redução na troca gasosa^{45,46,81}.

A avaliação da extensão dos cistos pulmonares através da quantificação automática revelou, no geral, um acometimento leve em nossa amostra, com uma mediana de 3,8% (0,9-13,4), em acordo com o acometimento funcional previamente detalhado. Alguns estudos prévios que avaliaram a extensão das lesões císticas por meio de métodos quantitativos, com técnicas diversas, demonstraram médias variáveis entre 5% e 38%^{11,44,82-84}. Em relação a maioria destes estudos, observamos

uma menor extensão dos cistos pulmonares em nossa população. Especulamos que esta diferença possa estar associada a maior prevalência do uso de inibidores de mTOR em nosso estudo. Ainda, demonstramos uma maior extensão dos cistos pulmonares no grupo com LAM esporádica quando comparado ao grupo LAM-CET, corroborando os resultados encontrados por Avila et al. evidenciando uma menor severidade da doença em pacientes com CET subjacente através de método semiquantitativo³³. Entretanto, esta diferença não foi demonstrada por outros estudos, em que a extensão dos cistos pulmonares foi similar entre as duas formas de apresentação da doença^{11,84}.

Dentre outras manifestações tomográficas torácicas possíveis associadas a LAM, as mais prevalentes em nossa amostra foram as lesões ósseas escleróticas, opacidades em vidro fosco e nódulos sugestivos de MMPH, todos mais comuns nas pacientes com LAM-CET. As opacidades em vidro fosco podem representar áreas de hemorragia alveolar, como previamente descrito na literatura⁸³, ou mesmo áreas de congestão linfática determinada pela obstrução dos vasos por células-LAM⁸⁴. Outras alterações tomográficas associadas ao acometimento linfático podem ser encontradas, como linfadenopatias, espessamento dos septos interlobulares e feixes peribroncovasculares, dilatação do ducto torácico, linfangioleiomiomas e derrames quilosos, como quilotórax e, raramente, derrame pericárdico quiloso⁸⁴. Neste contexto, os linfangioleiomiomas foram os achados mais frequentes em nossa população, com prevalência similar entre as pacientes com LAM esporádica e LAM-CET, ao contrário do observado em estudo prévio em que a ocorrência de linfangioleiomioma foi maior na forma esporádica da doença³³. É fundamental estar atento à presença dessas outras alterações tomográficas torácicas, uma vez que, quando combinadas à presença dos cistos pulmonares característicos, podem aumentar a suspeita ou mesmo confirmar o diagnóstico de LAM.

A limitação ao exercício na LAM é multifatorial, incluindo como potenciais causas fadiga muscular, disfunção cardiovascular e alterações na capacidade ventilatória e na troca gasosa. O TC6M é um teste de exercício submáximo muito utilizado para medir a capacidade de exercício em pacientes com doenças pulmonares crônicas, incluindo a LAM^{28,85}. As pacientes incluídas no presente estudo percorreram mediana de distância de 495 m (435-559) correspondente a 86% (72-96) do previsto para a população brasileira, revelando uma boa capacidade de exercício

na população avaliada. Tais resultados são similares aos demonstrados previamente por outro estudo do nosso grupo que buscou avaliar os benefícios de um programa de reabilitação pulmonar para pacientes com LAM⁸⁶, ambos demonstrando uma leve maior tolerância ao exercício quando comparados a um recente estudo que incluiu 104 pacientes coreanas, com acometimento funcional semelhante, em que a distância média caminhada foi $467 \text{ m} \pm 115$ ⁷². Ainda, em nosso estudo não foram encontradas diferenças significativas nos parâmetros avaliados pelo teste entre as pacientes com LAM esporádica e LAM associada ao CET, exceto por uma menor SpO₂ periférica ao final do exercício no grupo LAM esporádica. Reforça-se, portanto, que o desempenho durante o exercício submáximo foi semelhante entre os grupos. Não é de nosso conhecimento estudos de outros centros comparando a performance no TC6M entre os dois grupos avaliados.

Estudos prévios que utilizaram o questionário SF-36 demonstraram prejuízo na qualidade de vida das pacientes com LAM em comparação a indivíduos saudáveis, com maior impacto na saúde física e mental^{6,28,87}. Em nosso estudo, a população total avaliada apresentou maior impacto nos domínios referentes ao estado geral de saúde e vitalidade, sem diferenças entre os grupos analisados. As pacientes com LAM-CET, contudo, apresentaram escores significativamente menores que o grupo com LAM esporádica nos domínios referentes às limitações devido a saúde emocional e vitalidade. Nossos resultados diferem dos demonstrados no registro do NHLBI, em que não foram observadas diferenças significativas na qualidade de vida das pacientes com LAM esporádica e LAM-CET⁶.

Especula-se que o maior impacto observado na qualidade de vida das pacientes com CET subjacente, demonstrado em nosso estudo, esteja relacionado à morbidade ocasionada pelas frequentes manifestações extrapulmonares, potencialmente graves e fatais, como as neurológicas e renais^{88,89}. Crises epiléticas são comumente a apresentação inicial da doença na infância e muitos pacientes evoluem com epilepsia intratável ou de difícil controle ao longo da vida⁷⁷. Os angiomiolipomas renais, presentes na grande maioria das pacientes com CET, podem apresentar aumento progressivo do volume, ocasionando dor ou mesmo hemorragias ameaçadoras à vida⁸⁸. Nossos resultados reforçam a importância de abordagem multidisciplinar e holística, incluindo suporte à saúde mental, especialmente das pacientes com CET, em que o acometimento multissistêmico é muito comum.

Das 107 pacientes avaliadas, 35% estavam sendo tratadas com sirolimo no momento da inclusão no estudo, sem diferença significativa entre os grupos LAM esporádica e LAM-CET. Entretanto, a principal indicação clínica para o início do tratamento com inibidor de mTOR divergiu entre os grupos. As pacientes com a forma esporádica da doença iniciaram o tratamento predominantemente em virtude do declínio funcional, enquanto angiomiolipomas renais foram o principal motivo para o tratamento específico das pacientes com LAM-CET. Este é o primeiro estudo a comparar os motivos de indicação dos inibidores de mTOR entre pacientes com LAM esporádica e LAM-CET. Em uma publicação recente, de 162 pacientes com LAM, 54 iniciaram tratamento com sirolimo devido ao acometimento funcional e 22 devido a derrames quilosos, linfangioleiomiomas e pneumotórces recidivantes, nenhuma, contudo, em decorrência de angiomiolipomas renais⁵⁶.

Observamos ainda que aproximadamente 20% da população total estava em uso de goserelina (análogo de GnRh) ou progesterona, associados ao tratamento com sirolimo. De acordo com as últimas diretrizes publicadas, terapias hormonais não devem ser utilizadas rotineiramente como tratamento da LAM por falta de evidências consistentes que demonstrem benefício do uso. Contudo, de forma individualizada, pacientes na pré-menopausa, sintomáticas e com declínio funcional podem eventualmente ser beneficiadas da manutenção destas medicações em associação aos inibidores de mTOR, que são até o presente momento as únicas drogas comprovadamente eficazes no tratamento da LAM⁴.

O uso de broncodilatadores de longa ação, recomendados para o tratamento de pacientes com obstrução ao fluxo do ar, especialmente aquelas com resposta positiva ao broncodilatador, foi observado em 29% da população total. Ainda, 10 (9%) das 107 pacientes recebiam suplementação contínua de oxigênio à inclusão no estudo, correspondendo a uma prevalência menor quando comparada a outras populações descritas previamente. No registro do NHLBI⁶, observou-se o uso de oxigênio suplementar em 32% das 230 pacientes analisadas, próximo ao descrito por Hayashida et al. (2007) em um estudo envolvendo 173 japonesas com LAM das quais 38% necessitavam de oxigenoterapia⁵⁹. Em nosso estudo, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com LAM esporádica e LAM-CET quanto às modalidades terapêuticas descritas.

Nosso estudo apresentou algumas limitações que devem ser mencionadas. Em primeiro lugar, foi um estudo retrospectivo, em virtude da raridade da doença estudada, limitação comum à grande maioria dos estudos previamente publicados acerca da LAM e das pesquisas realizadas envolvendo doenças raras de uma maneira geral.

O número de pacientes nos grupos avaliados foi assimétrico, com aproximadamente 70% da amostra total composta por pacientes com LAM esporádica. Isto reflete a realidade do nosso centro de referência, para o qual são encaminhadas majoritariamente pacientes com a forma esporádica. O mesmo observa-se em centros de referência com expertise em LAM de outros países, sendo este, inclusive, um dos motivos que alimentam a hipótese de um fenótipo menos severo da LAM-CET.

Devido ao desenho retrospectivo e da coleta de informações a partir de prontuários, banco de dados e imagens obtidos a partir das avaliações do acompanhamento de rotina da população com LAM, nos deparamos com alguns dados faltantes ao longo do estudo e análises. Adicionalmente, para a análise da taxa de declínio funcional anual, objetivo primário do nosso estudo, foram incluídas apenas pacientes com duas ou mais espirometrias disponíveis com intervalo de um ano. Pacientes diagnosticadas com LAM próximo ao período de inclusão no estudo e, portanto, com pouco tempo de seguimento, não foram englobadas nesta avaliação, motivo pelo qual a população inicial do estudo não foi incluída em sua totalidade no cálculo da taxa de declínio anual do VEF1. Entretanto, mesmo com alguma perda de dados, nós demonstramos diferenças significativas na caracterização clínica, funcional e tomográfica entre os grupos estudados, e, principalmente, uma maior taxa de declínio funcional anual nas pacientes com a forma esporádica da doença.

Por fim, não podemos excluir completamente uma possível interferência da maior proporção de pacientes em uso de sirolimo no grupo LAM-CET nos resultados da análise do declínio funcional, contudo, isto é pouco provável diante das subanálises realizadas e que reforçaram o resultado principal.

8 CONCLUSÕES

Este é o primeiro estudo a demonstrar maior ritmo de progressão de doença baseada na taxa de declínio anual de VEF₁ e maior extensão tomográfica de cistos pulmonares avaliada por método quantitativo automático em pacientes com LAM esporádica quando comparadas às pacientes com LAM-CET.

Resultados relevantes para uma melhor compreensão das manifestações clínicas das duas formas de apresentação da doença foram demonstrados, como diagnóstico em idades mais precoces em pacientes com CET subjacente, ausência de diferenças significativas nas manifestações clínicas pulmonares e extra-pulmonares entre a forma esporádica e associada ao CET da LAM, exceto por uma maior frequência de angiomiolipomas renais, inclusive bilaterais, nas pacientes com LAM-CET.

Embora não tenham sido observadas diferenças nas prevalências de distúrbio ventilatório obstrutivo, aprisionamento aéreo, hiperinsuflação e diminuição da DLCO, demonstramos menores valores de VEF₁/CVF e CPT (absoluto e em % do predito) no grupo com LAM esporádica e LAM-CET, respectivamente, sugerindo maiores graus de obstrução ao fluxo aéreo e hiperinsuflação nas pacientes com a forma esporádica da doença. Somado a estes achados, as pacientes com a forma esporádica da doença apresentaram menor SpO₂ ao final do TC6M.

Demonstramos ainda um maior impacto na qualidade de vida das pacientes com LAM-CET, que apresentaram maior prejuízo quanto à vitalidade e aspectos emocionais quando comparadas ao grupo com LAM-esporádica. Acreditamos que a morbidade adicional causada pelas inúmeras manifestações extra-pulmonares próprias do CET está relacionada a este achado, sendo de fundamental importância o suporte e acompanhamento multidisciplinar destas pacientes, voltados também para promoção da saúde mental.

Por fim, diante da heterogeneidade do grande espectro de manifestações clínicas e suas severidades, além de variáveis de evolução funcional e história natural da LAM, habitualmente com desfechos não previsíveis, consideramos que o

conhecimento das potenciais diferenças entre os cursos clínicos das duas formas de apresentação da doença se assume de extrema relevância para melhor assistência à saúde das pacientes acometidas por tão rara patologia, contribuindo para tomada de decisão terapêutica ao longo do seguimento clínico.

Acreditamos que, enquanto maior coorte de LAM da América Latina, nosso estudo traz contribuições únicas para a melhor caracterização e entendimento da história natural das formas esporádica e associada ao CET da LAM.

REFERÊNCIAS

1. Johnson SR, et al. European Respiratory Society Guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2010;35(1):14-26.
2. Baldi BG, et al. Clinical course and characterisation of lymphangioleiomyomatosis in a Brazilian reference centre. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014;31(2):129-35.
3. Harari S, et al. The changing face of a rare disease: lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1471-85.
4. McCormack FX, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(6):748-61.
5. Dias OM, et al. Association of pulmonary cysts and nodules in a young female patient. *Chest.* 2016;149(6):e183-90.
6. Ryu JH, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(1):105-11.
7. Northrup H, et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021;123:50-66.
8. 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.
9. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Epidemiology, pathogenesis and diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2016;4(4):369-78.
10. Rebaine Y, et al. Tuberous sclerosis complex for the pulmonologist. *Eur Respir Rev.* 2021;30(161):200348.
11. Taveira-DaSilva AM, et al. Severity and outcome of cystic lung disease in women with tuberous sclerosis complex. *Eur Respir J.* 2015;45(1):171-80.
12. Ryu JH, et al. Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respir Med.* 2012;106(11):1586-90.
13. Adriaensen ME, et al. Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Radiol.* 2011;66(7):625-8.
14. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis. *Clin Epidemiol.* 2015;7:249-57.

15. Gupta N, Henske EP. Pulmonary manifestations in tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(3):326-37.
16. McCarthy C, et al. Lymphangiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1313-27.
17. Di Marco F, et al. Natural history of incidental sporadic and tuberous sclerosis complex associated lymphangiomyomatosis. *Respir Med.* 2020;168:105993.
18. Di Marco F, et al. Women with TSC: relationship between clinical, lung function and radiological features in a genotyped population investigated for lymphangiomyomatosis. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155331.
19. Pimenta SP, et al. Doxycycline use in patients with lymphangiomyomatosis: biomarkers and pulmonary function response. *J Bras Pneumol.* 2013;39(1):5-15.
20. Pimenta SP, et al. Doxycycline use in patients with lymphangiomyomatosis: safety and efficacy in metalloproteinase blockade. *J Bras Pneumol.* 2011;37(4):424-30.
21. Gupta N, et al. The NHLBI LAM Registry: prognostic physiologic and radiologic biomarkers emerge from a 15-year prospective longitudinal analysis. *Chest.* 2019;155(2):288-96.
22. Prizant H, Hammes SR. Minireview: Lymphangiomyomatosis (LAM): the "other" steroid-sensitive cancer. *Endocrinology.* 2016;157(9):3374-83.
23. Taveira-DaSilva AM, et al. Pregnancy in lymphangiomyomatosis: clinical and lung function outcomes in two national cohorts. *Thorax.* 2020;75(10):904-7.
24. Shen L, et al. Pregnancy after the diagnosis of lymphangiomyomatosis (LAM). *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):133.
25. Watanabe EH, et al. Giant renal angiomyolipoma following ovarian stimulation therapy. *Urology.* 2018;112:e3-e4.
26. Xu KF, Lo BH. Lymphangiomyomatosis: differential diagnosis and optimal management. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:691-700.
27. Kingswood JC, et al. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(3):502-8.
28. Baldi BG, et al. Exercise performance and dynamic hyperinflation in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):341-8.
29. Taveira-DaSilva AM, et al. Pulmonary artery pressure in lymphangiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest.* 2007;132(5):1573-8.

30. Freitas CSG, et al. Pulmonary hypertension in lymphangiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):74.
31. Simonneau G, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913.
32. Anton E, et al. Lymphangiomyomatosis: a study of 72 patients from the Spanish registry. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009;26(2):85-91.
33. Avila NA, et al. Sporadic lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology*. 2007;242(1):277-85.
34. Yen KT, et al. The prevalence of acute response to bronchodilator in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Respirology*. 2005;10(5):643-8.
35. O'Mahony AM, et al. Lymphangiomyomatosis: a clinical review. *Breathe (Sheff)*. 2020;16(2):200007.
36. Taveira-DaSilva AM, Pacheco-Rodriguez G, Moss J. The natural history of lymphangiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis. *Lymphat Res Biol*. 2010;8(1):9-19.
37. Chu SC, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangiomyomatosis. *Chest*. 1999;115(4):1041-52.
38. Taveira-DaSilva AM, et al. Reversible airflow obstruction in lymphangiomyomatosis. *Chest*. 2009;136(6):1596-603.
39. Taveira-DaSilva AM, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):1072-6.
40. Baldi BG, et al. A pilot study assessing the effect of bronchodilator on dynamic hyperinflation in LAM. *Respir Med*. 2013;107(11):1773-80.
41. Baldi BG, et al. Diffuse cystic lung diseases: differential diagnosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(2):140-9.
42. Tanaka M, et al. Lymphangiomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in Japanese patients with tuberous sclerosis complex. *Respir Investig*. 2016;54(1):8-13.
43. Avila NA, et al. Lymphangiomyomatosis: correlation of qualitative and quantitative thin-section CT with pulmonary function tests and assessment of dependence on pleurodesis. *Radiology*. 2002;223(1):189-97.
44. Argula RG, et al. A novel quantitative computed tomographic analysis suggests how sirolimus stabilizes progressive air trapping in lymphangiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(3):342-9.

45. Baldi BG, et al. Evaluation of the extent of pulmonary cysts and their association with functional variables and serum markers in lymphangioleiomyomatosis (LAM). *Lung*. 2014;192(6):967-74.
46. Crausman RS, et al. Lymphangioleiomyomatosis: the pathophysiology of diminished exercise capacity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(4 Pt 1):1368-76.
47. Young LR, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases. *Chest*. 2010;138(3):674-81.
48. Zhang X, Travis WD. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(12):1823-8.
49. McCormack FX, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1595-606.
50. Taveira-DaSilva AM, et al. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med*. 2011;154(12):797-805, W-292-3.
51. Freitas CS, et al. Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *J Bras Pneumol*. 2015;41(3):275-80.
52. Bissler JJ, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):140-51.
53. Xu KF, et al. Rapamycin for lymphangioleiomyomatosis: optimal timing and optimal dosage. *Thorax*. 2018;73(4):308-10.
54. Xu W, et al. Determinants of progression and mortality in lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2023;164(1):137-48.
55. Zhou L, et al. Efficacy of sirolimus for the prevention of recurrent pneumothorax in patients with lymphangioleiomyomatosis: a case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):168.
56. Harari S, et al. Improving survival in lymphangioleiomyomatosis: a 16-year observational study in a large cohort of patients. *Respiration*. 2021;100(10):989-99.
57. Gupta N, et al. Analysis of the MILES cohort reveals determinants of disease progression and treatment response in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2019;53(4):1802066.
58. Hayashida M, et al. Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangioleiomyomatosis: an analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database. *Respir Investig*. 2016;54(3):193-200.

59. Hayashida M, et al. The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology*. 2007;12(4):523-30.
60. Young L, et al. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(6):445-52.
61. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *Am J Pathol*. 1975;79(2):348-82.
62. Kitaichi M, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(2 Pt 1):527-33.
63. Baldi BG, et al. Experience of lung transplantation in patients with lymphangiomyomatosis at a Brazilian Reference Centre. *Lung*. 2017;195(6):699-705.
64. Quanjer PH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
65. Hall GL, et al. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2000289.
66. Stanojevic S, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for caucasians. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700010.
67. Stanojevic S, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2021;60(1):2101499.
68. Ciconelli RM, et al. Quaresma, M.R. Brazilian-portuguese version of the SF-36 questionnaire: a reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Bras Reumatol*. 1997;39(3):143-50.
69. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
70. Soares MR, Pereira CAC. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576-83.
71. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
72. Yoon HY, Kim HJ, Song JW. Long-term clinical course and outcomes in patients with lymphangiomyomatosis. *Respir Res*. 2022;23(1):158.

73. Cottin V, et al. French recommendations for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med Res*. 2023;83:101010.
74. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9639):657-68.
75. Nguyen QD, DarConte MD, Hebert AA. The cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018;178(3):321-5.
76. Kingswood JC, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):2.
77. Curatolo P, Moavero R, Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):733-45.
78. Yao J, et al. Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(11):1273-82.
79. Ando K, et al. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig*. 2013;51(3):175-83.
80. Taveira-DaSilva AM, et al. Rates of change in FEV(1) and D(LCO) as potential indicators for mTOR inhibitor therapy in premenopausal lymphangioleiomyomatosis patients. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1702258.
81. Avila NA, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests. *Radiology*. 2000;214(2):441-6.
82. Tobino K, et al. Computed tomographic features of lymphangioleiomyomatosis: evaluation in 138 patients. *Eur J Radiol*. 2015;84(3):534-41.
83. Baldi BG, et al. Pulmonary arterial involvement leading to alveolar hemorrhage in lymphangioleiomyomatosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(7):1301-3.
84. Crivelli P, et al. Role of thoracic imaging in the management of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med*. 2019;157:14-20.
85. Queiroz DS, et al. Desaturation-distance ratio during submaximal and maximal exercise tests and its association with lung function parameters in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:659416.
86. Araujo MS, et al. Pulmonary rehabilitation in lymphangioleiomyomatosis: a controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1452-60.
87. Medeiros Jr. P, et al. Sleep desaturation and its relationship to lung function, exercise and quality of life in LAM. *Respir Med*. 2012;106(3):420-8.

88. Amin S, et al. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(6):612-7.
89. Zak S, et al. Lymphangiomyomatosis mortality in patients with tuberous sclerosis complex. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(4):509-12.

ANEXOS

Anexo A - Escala de dispneia *Medical Research Council* modificado

Nome:.....

Instruções: Esta escala visa avaliar seu grau de falta de ar no dia a dia. Assinale a alternativa que melhor se aplica a você.

0. Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso
1. Tenho falta de ar quando apresso o meu passo ou subo escadas ou ladeira
2. Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo ou ando mais devagar que outras pessoas na minha idade
3. Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros ou poucos minutos de caminhada no plano
4. Sinto tanta falta de ar que não saio de casa ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho

Anexo B - Escala de dispneia *Baseline Dyspnea Index* modificado

Nome:.....

1-DISPNEIA ATUAL

1.1- DISPNEIA EM ATIVIDADES DE TRABALHO

ATIVIDADE USUAL: _____ DOMÉSTICA: _____

Grau 4 Nenhuma incapacidade. Capaz de realizar atividades usuais e ocupação sem falta de ar

Grau 3 Incapacidade discreta. Prejuízo em pelo menos uma atividade, mas nenhuma atividade completamente abandonada. Redução das atividades no trabalho ou nas atividades usuais que parece leve ou não claramente causada pela falta de ar.

Grau 2 Incapacidade moderada. O paciente mudou atividades do trabalho e/ou pelo menos uma atividade usual pela falta de ar.

Grau 1 Incapacidade acentuada. Paciente incapaz de trabalhar ou abandonou a maioria, mas não todas, das atividades costumeiras pela falta de ar.

Grau 0 Incapacidade muito acentuada. Incapaz de trabalhar e abandonou todas as atividades habituais pela falta de ar.

W Quantidade incerta

X Desconhecida

Y Incapacidade por outras razões (_____)

1.2 - DISPNEIA PARA ESFORÇOS FIXOS USUAIS

Grau 4 Extraordinária. Tem falta de ar apenas com atividades extraordinárias, tais como carregar cargas muito pesadas no plano, cargas mais leves ao subir ladeiras, escadas ou correndo. Nenhuma falta de ar com tarefas ordinárias.

Grau 3 Maior. Tem falta de ar apenas com atividades maiores tais como subindo ladeira forte, mais de 3 lances de escadas, ou carregando carga moderada no plano.

Grau 2 Moderada. Tem falta de ar com tarefas moderadas tais como subir uma ladeira suave, menos de 3 lances de escada ou carregando uma carga leve no plano.

Grau 1 Leve. Tem falta de ar com atividades leves tais como andando no plano, tomando banho, permanecendo em pé ou fazendo compras.

Grau 0 Nenhuma tarefa. Falta de ar em repouso, enquanto sentado, ou deitado.

W Quantidade incerta

X Desconhecida

Y Incapacidade por outras razões (_____)

1.3 - DISPNEIA PARA ESFORÇO MAIS INTENSO

Para a tarefa mais extenuante (Qual ? _____) que o paciente possa realizar, por pelo menos 5 minutos.

Grau 4 É feita **rapidamente sem pausas** por falta de ar ou sem reduzir o ritmo.

Grau 3 É feita **lentamente**, mas **sem pausas**, para tomar respiração.

Grau 2 É feita **lentamente** e com **uma ou duas pausas** para tomar respiração antes de completar tarefa ou pará-la de todo.

Grau 1 É feita **lentamente** e com **muitas paradas** ou **pausas** antes que a tarefa seja completada ou abandonada.

Grau 0 O paciente tem falta de ar em repouso ou enquanto sentado ou deitado.

W Quantidade incerta

X Desconhecida

Y Incapacidade por outras razões (_____)

4- ESCORE TOTAL DA DISPNEIA: _____

Anexo C - Questionário *Short-Form Health Survey* – 36

a. Medical Outcome Short-Form 36 (SF-36)

Nome:

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

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

Excelente1

Muito boa2

Boa3

Ruim4

Muito ruim5

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

Muito melhor agora do que a um ano atrás1

Um pouco melhor agora que a um ano atrás2

Quase a mesma do que um ano atrás3

Um pouco pior agora do que a um ano atrás4

Muito pior agora do que a um ano atrás5

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

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

j- Tomar banho ou vestir-se	1	2	3
-----------------------------	---	---	---

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

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

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

	Sim	Não
c- a- Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
d- b- Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2

e- c- Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz ?	1	2
---	---	---

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

- De forma nenhuma1
- Ligeiramente2
- Moderadamente 3
- Bastante4
- Extremamente5

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

- Nenhuma1
- Muito leve2
- Leve 3
- Moderada4
- Grave5
- Muito grave6

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

- De maneira nenhuma1

Um pouco	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Extremamente	5

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

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a- Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade e cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b- Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c- Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d- Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6

e- Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f- Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g- Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h- quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i- Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

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

Todo o tempo.....1

A maior parte do tempo.....2

Alguma parte do tempo.....3

Uma pequena parte do tempo.....4

Nenhuma parte do tempo.....5

11. O quanto **verdadeiro** ou **falso** é cada uma das afirmações para você? (circule uma em cada linha)

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