

Carolina Salim Gonçalves Freitas Chulam

**Avaliação de Hipertensão Pulmonar em pacientes com
Linfangioleiomiomatose**

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

Programa de Pneumologia

**Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de
Carvalho**

Coorientador: Dr. Carlos Viana Poyares Jardim

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Chulam, Carolina Salim Gonçalves Freitas
Avaliação de Hipertensão Pulmonar em pacientes com Linfangioleiomiomatose /
Carolina Salim Gonçalves Freitas. -- São Paulo, 2017.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pneumologia.
Orientador: Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho.
Coorientador: Carlos Viana Poyares Jardim.

Descritores: 1. Ecocardiografia 2. Linfangioleiomiomatose 3. Prevalência
4. Hipertensão Pulmonar 5. Cateterismo Cardíaco

USP/FM/DBD-153/17

Dedicatória

*Aos meu pais, Geraldo e Yvone, que sempre me fazem acreditar que posso
mais.*

Agradecimentos

São tantos agradecimentos a fazer... Comecei a trabalhar neste projeto ainda na residência médica. Fui influenciada pelo Prof. Dr. Carlos Carvalho a estudar uma doença que acometia mulheres da minha idade. Já me interessava muito pelas Doenças intersticiais, mas a LAM me incomodava por acometer tão gravemente mulheres como eu: jovens e previamente saudáveis. A elas, meu agradecimento e toda a consideração.

Agradeço meu orientador, Prof. Dr. Carlos Carvalho, pela oportunidade e por ser um importante exemplo para mim, como médico e como pessoa. Sempre calmo, porém firme e confiante, consegue equilibrar com maestria assistência, pesquisa e gestão; um orientador não só desta tese, mas da vida.

Meu agradecimento ao grande mestre no Ambulatório de Doenças Intersticiais, Dr. Ronaldo Kairalla com seu humor único, sempre nos fazendo pensar de forma crítica, não simplesmente aceitando o que querem que acreditemos. Também no ambulatório aprendi com Bruno Baldi, que sempre me ajudou e tem um importante papel nesta tese. Dividimos a paixão pela LAM e me ensinou muito nessa caminhada.

No grupo de interstício fiz grandes amizades como Mariana Araújo, Daniel Antunes, Alexandre Kawassaki, Leticia Kawano-Dourado, Olivia Dias, Glaucia Heiden e a ala jovem, Martina, Alexandre e Fábio. Companheiros que me ajudaram a colher os dados e me incentivaram.

No Grupo da Hipertensão Pulmonar contei com a ajuda do meu Coorientador, Dr Carlos Jardim e do Dr Rogério, que me deu a idéia do estudo e me auxiliou desde o princípio. Leônidas, Francisca e Luis Felipe me ajudaram com os CATES e trataram as pacientes com muito carinho. Juliana Sobral fez os Ecocardiogramas e era sempre um sorriso amigo na segunda de manhã para realizar os exames.

A equipe da função pulmonar apoiou bastante esse projeto, principalmente Dr João Marcos Salge e Fabiana, sempre muito atenciosos com as pacientes. As secretárias da Pneumologia Lúcia e Solange, por ajudarem na logística dos exames.

Minhas amigas incomuns que estão sempre ao meu lado: Samia, Juliana, Glaucia, Priscila, Francisca, Mariana e Evelise.

Agradecimento especial à minha família. Minha mãe Yvone, que nunca mediu esforços para realizarmos nossos sonhos e mostrar que amor nunca é demais. Meu pai Geraldo, sempre presente e atencioso, reclamava quando tirava menos que 10, porque sabia que eu era capaz. Minha irmã Juliana, a quem imito desde que nasci, por ser meu grande exemplo. Vovó Leda, Tia Nainha, Celso e Nina, pelo amor e carinho. Meu marido Thiago, companheiro e grande incentivador, que está sempre ao meu lado. E finalmente André, que nasceu no meio deste projeto, e se transformou na força para alcançar meus objetivos.

Epígrafe

“Pouco conhecimento faz com que as pessoas se sintam orgulhosas. Muito conhecimento, que se sintam humildes. “

Leonardo da Vinci

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

	Lista de abreviaturas e símbolos	
	Lista de siglas	
	Lista de figuras	
	Lista de tabelas	
	Resumo	
	Abstract	
1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Linfangiomiomatose.....	2
1.1.1	Considerações iniciais.....	2
1.1.2	Epidemiologia.....	2
1.1.3	Fisiopatologia.....	3
1.1.4	Quadro Clínico.....	4
1.1.5	Achados Tomográficos.....	4
1.1.6	Função Pulmonar.....	5
1.1.7	Qualidade de Vida.....	6
1.1.8	Diagnóstico.....	6
1.1.9	Patologia.....	6
1.1.10	Tratamento.....	7
1.1.11	Evolução e prognóstico.....	8
1.2	Hipertensão Pulmonar.....	9
1.2.1	Considerações iniciais.....	9
1.2.2	Fisiopatologia.....	9
1.2.3	Classificação.....	11
1.2.4	Quadro clínico.....	14
1.2.5	Diagnóstico.....	14
1.3	Características da Hipertensão Pulmonar associada a Doenças pulmonares ou sistêmicas.....	15
1.3.1	Hipertensão Pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia.....	15
1.3.2	Hipertensão pulmonar associada a colagenoses.....	16
1.4	Hipertensão Pulmonar e Linfangiomiomatose.....	17
1.5	Razão do estudo.....	18
2	HIPOTESE DO ESTUDO.....	19

3	OBJETIVOS.....	21
3.1	Objetivo Primário.....	22
3.2	Objetivos secundários.....	22
4	MÉTODOS.....	23
4.1	Tipo do estudo	24
4.2	População.....	24
4.2.1	Critérios de Inclusão.....	24
4.2.2	Critérios de Exclusão.....	24
4.3	Aprovação e registro da pesquisa.....	24
4.4	Delineamento do Estudo.....	25
4.5	Avaliações.....	25
4.5.1	Variáveis clínicas.....	25
4.5.2	Avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde.....	26
4.5.3	Espirometria forçada.....	26
4.5.4	Pletismografia de corpo inteiro.....	27
4.5.5	Difusão do monóxido de carbono.....	27
4.5.6	Ecocardiograma transtorácico.....	28
4.5.7	Cateterismo de artérias pulmonares.....	29
4.5.8	Teste de caminhada de 6 minutos.....	31
4.6	Análise estatística.....	31
5	RESULTADOS.....	32
5.1	Casuística e características gerais.....	33
5.1.1	Dados Clínicos e demográficos das pacientes com LAM.....	35
5.2	Exames iniciais.....	36
5.2.1	Prova de função pulmonar com pletismografia e DLco.....	36
5.2.2	Teste de caminhada de seis minutos.....	37
5.2.3	Ecocardiograma transtorácico.....	37
5.2.4	Cateterismo de artérias pulmonares.....	38
5.2.5	Qualidade de Vida Relacionada à saúde.....	40
5.3	Desfechos.....	41
5.3.1	Prevalência de hipertensão pulmonar.....	41
5.3.2	Caracterização clínica nos grupos com e sem HP.....	41

5.3.3	Caracterização da Prova de função pulmonar com pletismografia e DLco nos grupos com e sem HP.....	42
5.3.4	Caracterização do teste de caminhada de 6 minutos nos grupos com e sem HP.....	44
5.3.5	Caracterização do ecocardiograma nos grupos com e sem HP.....	44
5.3.6	Caracterização da qualidade de vida nos grupos com e sem HP.....	45
6	DISCUSSÃO.....	47
7	CONCLUSÕES.....	53
8	ANEXOS.....	55
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

ATS: *American Thoracic Society*

BD: broncodilatador

Borg D: escore de Borg de dispneia

Borg P: escore de Borg de perna

CAPPesq: Comissão de ética para análise de Projetos de pesquisa

CCD: Cateterismo de câmaras direitas

CPT: Capacidade Pulmonar Total

CVF: Capacidade vital forçada

DC: débito cardíaco

DLco: difusão de monóxido de carbono

FAC: fração de alteração da área do ventrículo direito

FC: frequência cardíaca

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

HMB-45: *human melanoma black – 45*

HP: Hipertensão pulmonar

LAM: Linfangioleiomiomatose

MMP: metaloproteinase

mTOR: *mammalian target of rapamycin*

PAPm: Pressão média de artéria pulmonar

PCP: pressão capilar estimada

PFP: provas de função pulmonar

POAP: Pressão de oclusão de artéria pulmonar

PsAP: Pressão sistólica de artéria pulmonar

RVP: resistência vascular pulmonar

SpO₂: saturação periférica de oxigênio

TAc: tempo de aceleração

TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricuspídeo

TC: tomografia computadorizada

TC6M: teste de caminhada de seis minutos

TGV: volume gasoso torácico

TSC: *tuberous sclerosis complex*

VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo

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

VRT: velocidade de regurgitação tricúspide

bpm: batimentos por minuto

Kg: quilograma

Kg/m²: quilo por metro quadrado

L: litros

L/min: litros por minuto

m: metros

min: minutos

mL: mililitros

mL/min: mililitros por minuto

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

mm: milímetros

mmHg: milímetros de mercúrio

n: número

s: segundos

%: porcentagem

%máx pred: porcentagem do máximo predito

%pred: porcentagem do predito

>: maior

<: menor

±: mais ou menos

Δ: variação

Tabela 1	Classificação da hipertensão pulmonar.....	12
Tabela 2	Dados Clínicos e demográficos das pacientes com LAM.....	35
Tabela 3	Variáveis da prova de função pulmonar.....	36
Tabela 4	Variáveis do teste de caminhada de seis minutos.....	37
Tabela 5	Variáveis do Ecocardiograma.....	38
Tabela 6	Variáveis do cateterismo de artérias pulmonares.....	39
Tabela 7	Variáveis do cateterismo das pacientes com HP.....	40
Tabela 8	Variáveis do SF-36.....	40
Tabela 9	Dados Clínicos e demográficos comparando os dois grupos.....	42
Tabela 10	Dados da Prova de função pulmonar comparando os dois grupos.	43
Tabela 11	Dados do TC6M comparando os dois grupos.....	44
Tabela 12	Dados do ecocardiograma comparando os dois grupos.....	45
Tabela 13	Dados do SF-36 comparando os dois grupos.....	46

Figura 1	TC de paciente portadora de LAM com cistos difusos	05
Figura 2	TC de paciente portadora de LAM com cistos difusos e pneumotórax à esquerda.....	05
Figura 3	TC de paciente portadora de LAM com linfangioleiomioma abdominal.....	05
Figura 4	Pacientes avaliadas no estudo.....	34
Figura 5	Análise comparativa de VEF1 e DLco entre grupo HP <i>versus</i> grupo não HP.....	43

Resumo

CSGF, Chulam. *Avaliação de Hipertensão Pulmonar em pacientes com Linfangioleiomiomatose* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: A linfangioleiomiomatose (LAM) está associada a HP e está incluída no grupo 5 da classificação atual (mecanismos multifatoriais desconhecidos). No entanto, os dados referentes à ocorrência de HP na LAM são escassos. Os objetivos do estudo foram avaliar a prevalência e as características da HP em pacientes com LAM em diferentes estágios de evolução, além de comparar as características clínicas, funcionais, do teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e da qualidade de vida das pacientes com e sem HP. **Metodologia:** Cento e cinco pacientes com LAM foram submetidos a ecocardiograma, prova de função pulmonar (PFP) e TC6M. Pacientes com suspeita de HP no ecocardiograma, definida pela presença de pressão arterial pulmonar sistólica estimada (PsAP) acima de 35 mmHg, ou PFP mostrando DLco abaixo de 40% do valor previsto, foram submetidos a cateterismo cardíaco direito para confirmar o diagnóstico de HP. **Resultados:** Oito pacientes (7,6%) tinham HP confirmada no cateterismo cardíaco direito, seis pacientes (5,7%) tinham padrão pré-capilar e dois pacientes (1,9%) tinham padrão pós-capilar. Apenas um paciente (1%) apresentou pressão média de artéria pulmonar (PAPm) acima de 35 mmHg. Os pacientes com HP apresentaram menor VEF1 e DLco em PFP e maior dessaturação de oxigênio e intensidade de dispneia durante o TC6M comparado com aqueles sem PH. Em 63% dos pacientes com HP confirmada, o cateterismo cardíaco direito foi realizado devido ao resultado do DLco. **Conclusões:** A prevalência de HP é baixa em pacientes com LAM. A hipertensão pulmonar é de pouca gravidade e significativamente associada ao envolvimento parenquimatoso pulmonar. A capacidade de difusão de monóxido de carbono foi bastante útil na identificação de HP em pacientes com LAM.

Descritores: Ecocardiografia; Linfangioleiomiomatose; Prevalência; Hipertensão pulmonar; Cateterismo cardíaco

Abstract

CSGF, Chulam. *Evaluation of Pulmonary Hypertension in Patients with Lymphangiomyomatosis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: Lymphangiomyomatosis (LAM) is associated with pulmonary hypertension (PH) and is included in group 5 of the current classification (unknown multifactorial mechanisms). However, data regarding the occurrence of PH in LAM are scarce. The objectives of the study were to evaluate the prevalence and characteristics of PH in patients with LAM at different stages of evolution, as well as to compare the clinical and functional characteristics of the 6-minute walk test (6MWT) and the quality of life of patients with and without PH. **Methodology:** One hundred and five patients with LAM underwent echocardiogram, pulmonary function test (PFT) and 6MWT. Patients with suspected PH on the echocardiogram, defined as the presence of estimated systolic pulmonary arterial pressure (PsAP) above 35 mmHg, or PFT showing carbon monoxide diffusion (DLco) below 40% of the predicted value, were submitted to right cardiac catheterization to confirm the diagnosis of PH. **Results:** Eight patients (7.6%) had PH confirmed in right cardiac catheterization, six patients (5.7%) had a pre-capillary pattern and two patients (1.9%) had a post capillary pattern. Only one patient (1%) presented mean pulmonary artery pressure (PAPm) above 35 mmHg. Patients with PH had lower FEV1 and DLco in PFT and greater oxygen desaturation and dyspnea intensity during the 6MWT compared to those without PH. In 63% of patients with confirmed PH, right heart catheterization was performed because of the DLco result. **Conclusions:** The prevalence of PH is low in patients with LAM. Pulmonary hypertension is commonly mild and is significantly associated with pulmonary parenchymal involvement. The measure DLco has improved the identification of PH in patients with LAM.

Descriptors: Echocardiography; Lymphangiomyomatosis; Prevalence; Pulmonary hypertension; Cardiac catheterization

1. Introdução

1.1 Linfangioleiomiomatose

1.1.1 Considerações iniciais

A Linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença caracterizada pela proliferação de células atípicas, que expressam marcadores de células musculares lisas (células LAM) difusamente pelo parênquima pulmonar, predominando ao redor das vias aéreas, vasos sanguíneos e linfáticos. Essa proliferação pode provocar obstrução dessas estruturas, resultando em formação de cistos e alteração da capacidade respiratória ^{[1] [2] [3-5]}. É uma doença multissistêmica, pois acomete outros órgãos, como rins e linfonodos, e pode se apresentar com tumores renais (angiomiolipomas), tumores linfáticos (linfangioleiomiomas) e serosites quilosas ^{[1] [2] [6]}.

Atualmente, a LAM é considerada uma neoplasia de baixo grau, progressiva e com potencial metastático ^[7]. A LAM pode ocorrer isoladamente (LAM esporádica) ou associada ao complexo da esclerose tuberosa. A Esclerose Tuberosa é uma doença de herança autossômica dominante, causada por mutações nos genes TSC 1 e 2, caracterizada por hamartomas em pele, olhos, rins, coração e sistema nervoso central. Nos casos mais graves, pode se manifestar com crise convulsiva e retardo mental ^{[1] [2]}.

1.1.2 Epidemiologia

A LAM é uma doença rara, sendo a prevalência estimada de um a dois casos para um milhão de habitantes, um valor provavelmente subestimado devido à doença ser pouco conhecida e conseqüentemente, subdiagnosticada ^{[1] [2] [3-5]}. No Brasil, ainda não há dados de prevalência.

Antes considerada uma doença fatal em pacientes em idade fértil, a LAM atualmente é classificada como uma doença crônica, podendo ser diagnosticada tanto em pacientes na idade fértil quanto na pós menopausa. Entretanto, na maior parte dos casos, a doença é detectada em mulheres mais jovens ^[6].

1.1.3 Fisiopatologia

A LAM ocorre na presença de mutação nos genes TSC1 e TSC2, que produzem proteínas (hamartina e tuberina) que agem diretamente na *mamalian target of rapamycin* (mTOR) ^{[1] [2] [3-5]}. O mTOR é uma proteína quinase que regula o crescimento e a proliferação celular através de fatores de crescimento. Conseqüentemente, essa desregulação no sistema leva a um aumento do número de células e seu desenvolvimento desordenado, estando presente na proliferação de células LAM, na linfangiogênese desorganizada e na maior parte das neoplasias em humanos ^[7, 8].

A destruição do parênquima pulmonar resulta da degradação das fibras elásticas causada pelas metaloproteinases (MMPs), determinada pelo desbalanço entre as MMP (em níveis elevados) e seus inibidores (em níveis reduzidos) ^[9, 10]. Foi relatado que, dentro das lesões de LAM, há expressão diferencial de certas MMPs e certos *tissue inhibitors of MMPs* (TIMPs, inibidores teciduais de metaloproteinases), incluindo MMP-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 e TIMP-3 ^[11].

A presença e o tamanho do impacto da doença nos vasos sanguíneos pulmonares ainda são incertos, entretanto, sabe-se que hemoptise e hemorragia alveolar são sintomas descritos nos pacientes ^[12].

Como a LAM acontece quase que exclusivamente em mulheres, o papel do estrogênio sempre foi considerado como potencial fator na origem da doença, especialmente em função da identificação de seus receptores nas células LAM e em angiomiolipomas. O potencial papel do estrogênio é reforçado por descrições de piora da doença na gestação e durante uso de

hormônio exógeno [12-14]. Além disso, o declínio da capacidade funcional é muito mais acentuado em mulheres na pré menopausa em comparação ao observado em pacientes no período pós menopausa [15].

1.1.4 Quadro Clínico

A doença se caracteriza por dispneia progressiva, pneumotórax espontâneo de repetição, tosse seca, quilotórax e hemoptise [1-3,15]. A dispneia é associada a diversos fatores: a já comprovada hiperinsuflação dinâmica, a piora na troca gasosa e, provavelmente, a hipertensão pulmonar [16].

As seguintes manifestações extrapulmonares podem ser identificadas em pacientes com LAM: angiomiolipomas renais, linfonodomegalias, linfangioleiomiomas e ascite quilosa [1][2][15]. Hipoxemia pode ser identificada nos casos mais graves, podendo ocorrer ao repouso, aos esforços e durante o sono [84].

1.1.5 Achados Tomográficos

Na tomografia computadorizada de tórax (TC), o achado característico é a presença de cistos de paredes finas, difusos pelo parênquima, de diversos tamanhos [17, 18] (Figura 1). Além dos cistos, derrame pleural e pneumotórax podem ser visualizados (Figura 2).

Na tomografia de abdome, massas heterogêneas como angiomiolipoma e linfangioleiomioma são os achados mais comuns (Figura 3). Essas massas são encontradas mais comumente nos rins, em linfonodos e no retroperitônio.

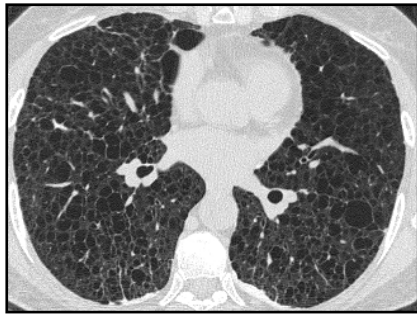


Figura 1- TC de paciente portadora de LAM com cistos difusos

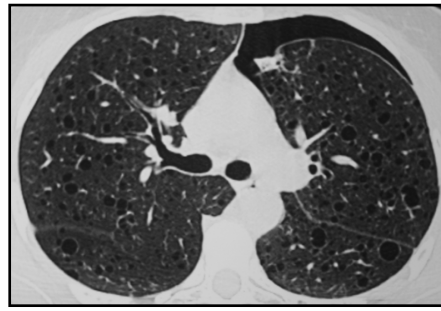


Figura 2- TC de paciente portadora de LAM com cistos difusos e pneumotórax à esquerda



Figura 3- TC de paciente portadora de LAM com linfangioleiomioma abdominal

1.1.6 Função Pulmonar

A Função pulmonar pode ser normal em 25-30% dos casos de LAM esporádica e em cerca de 50% das pacientes com Esclerose Tuberosa ^{[1][15]}. O padrão obstrutivo é a alteração mais comum, presente em cerca de 60% das pacientes ^{[1][10][11][15]}. Além disso, aumento do volume residual (VR) e da relação VR/CPT (capacidade pulmonar total), caracterizando aprisionamento aéreo, podem ser observados ^{[16][19]}.

A difusão avaliada pelo monóxido de carbono (DLco) mostra-se reduzida em mais da metade dos casos, podendo estar diminuída mesmo em

pacientes com volumes pulmonares normais. Essa alteração está relacionada a maior gravidade da doença e à eventual presença de hipertensão pulmonar, principalmente quando essa queda da DLco é desproporcional a outros parâmetros funcionais.^{[15][20]}

1.1.7 Qualidade de Vida

Uma queda na qualidade de vida, tanto relacionada à saúde física quanto mental é descrita nas portadoras de LAM^[3, 15]. Frequentemente, as pacientes sofrem com sintomas de estresse, devido à gravidade e acometimento precoce da doença, mas não há relatos da prevalência de depressão na LAM^[21].

1.1.8 Diagnóstico

O padrão ouro para confirmação diagnóstica da doença é a biópsia pulmonar, principalmente cirúrgica^[1, 22]. Entretanto, o achado de cistos característicos na TC de tórax (Figuras 1 e 2) associados a um dos seguintes critérios autoriza o diagnóstico sem necessidade de análise do tecido pulmonar: 1) angiomiolipoma renal; 2) ascite quilosa; 3) quilotórax; 4) linfangioleiomioma; 5) ET; 6) aumento na dosagem sérica do VEGF-D (*vascular endothelial growth factor-D*)^[1].

1.1.9 Patologia

A avaliação histopatológica dos pulmões afetados mostra as células LAM, patognomônicas da doença e habitualmente organizadas em nódulos,

bem como destruição do parênquima pulmonar através dos cistos difusos [8, 23]. Além disso, na imunohistoquímica, há positividade para o anticorpo monoclonal HMB-45 (*human melanoma black - 45*) e actina de músculo liso, além da presença de receptores de estrogênio e progesterona [8, 9, 11, 14].

1.1.10 Tratamento

Apesar de ainda não existir tratamento definitivo para a LAM, demonstrou-se que os inibidores de mTOR, especialmente o sirolimo, são capazes de determinar estabilização e até mesmo melhora da função pulmonar, principalmente nas pacientes com limitação funcional leve e moderada, e/ou quando houver rápido declínio funcional [24, 25]. Adicionalmente, o sirolimo mostrou grande benefício na regressão das manifestações extrapulmonares, como angiomiolipomas renais, quilotórax e ascite quilosa [23-25]. Embora o uso de sirolimo em pacientes com LAM seja bem estabelecido nas situações descritas acima, algumas questões ainda não estão plenamente definidas, tais como a necessidade de dosagem sérica da medicação (como ocorre em pacientes que receberam transplante renal ou pulmonar, por exemplo), o tempo de tratamento, sua segurança em longo prazo, e o risco de recidiva da LAM após a suspensão da medicação [26]. Estudos recentes demonstraram que é possível usar a droga em doses mais baixas, a fim de reduzir os efeitos adversos, sem comprometer a resposta favorável [27, 28].

Como a relação da afecção com a exposição a hormônios femininos é conhecida, diversos estudos foram realizados para avaliar os efeitos do bloqueio hormonal na evolução da doença, com resultados controversos. A progesterona e os análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) podem ser considerados na doença progressiva, em mulheres em idade reprodutiva, devendo-se reavaliar a resposta após seis a doze meses de uso [1, 14, 29]. O bloqueio hormonal quando combinado a outras drogas, como os inibidores de mTOR, ainda não foi estudado [30].

Os inibidores de MMPs, como a doxiciclina, já foram estudados como uma opção de tratamento devido aos mecanismos envolvidos na fisiopatologia [31-33]. Entretanto, apesar de sua ação no bloqueio de MMPs, a utilização de doxiciclina não é recomendada no momento, pois estudo randomizado recente e análise da droga a longo prazo demonstraram ausência de efeito sobre a função pulmonar [31, 33]. O potencial benefício da doxiciclina na associação com outras medicações para o tratamento da LAM ainda é incerto [33].

Quanto ao tratamento não farmacológico, demonstrou-se que a reabilitação pulmonar tem impacto significativo na melhora da dispneia, na capacidade de exercício e na qualidade de vida das pacientes com LAM. Além disso, é um procedimento seguro e não mostrou qualquer efeito adverso [34].

O transplante pulmonar é a principal opção de tratamento para as pacientes mais graves, em classe funcional III ou IV (*New York Heart Association* - NYHA) com hipoxemia em repouso e/ou comprometimento acentuado de função pulmonar e capacidade de exercício [1]. Os resultados são positivos, comparados à outras condições com indicação de transplante, em função das pacientes serem mais jovens e geralmente com poucas comorbidades. A sobrevida média é de 65% em cinco anos após transplante [35, 36].

1.1.11 Evolução e prognóstico

A evolução da LAM é bastante variável, observando-se desde pacientes assintomáticas e com doença de progressão muito lenta, até pacientes com insuficiência respiratória em curto espaço de tempo com necessidade de transplante pulmonar. A sobrevida em análises recentes é melhor que a descrita previamente. Estudo conduzido em nosso meio

demonstrou que a sobrevida chega a 90% em cinco anos, com declínio anual médio de VEF1 de 60 ± 78 mL^[15].

Nos Estados Unidos da América, 86% das pacientes sobrevivem mais que 10 anos sem a necessidade de transplante pulmonar^[37].

1.2 Hipertensão Pulmonar

1.2.1 Considerações iniciais

A hipertensão pulmonar (HP) é uma condição clínica potencialmente grave, caracterizada pela presença de vasoconstrição pulmonar, trombose *in situ* e remodelamento vascular, podendo determinar insuficiência ventricular direita progressiva e até levar ao óbito^[38, 39].

Diversas situações clínicas podem causar HP como insuficiência ventricular esquerda, doenças do tecido conjuntivo, embolia pulmonar crônica, entre outras. A classificação da HP define 5 grupos (1 a 5) em que os principais mecanismos fisiopatológicos, a apresentação clínica e a resposta ao tratamento aglutinam diversas etiologias^[40]. Define-se hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) como aquela em que nenhum fator causal pode ser identificado^[41].

1.2.2 Fisiopatologia

O surgimento do aumento da pressão na artéria pulmonar é resultado de diversas alterações no leito vascular, como vasoconstrição, remodelamento e proliferação celular, além de disfunção endotelial. O aumento na produção de tromboxane A₂, um vasoconstritor, bem como a produção deficiente de prostaciclina, um vasodilatador, são achados em

pacientes com a forma idiopática da HP [42]. Outro desequilíbrio vasodilatação x vasoconstrição se dá pelo aumento dos níveis séricos de Endotelina-1 e serotonina, potentes vasoconstritores [83].

O remodelamento vascular na HP é um processo complexo que envolve fatores séricos, como *transforming growth factor* (TGF), VEGF e óxido nítrico, que causam modificações da matriz extracelular, disponibilização de fatores de crescimento e mitose na camada íntima [38, 43, 44].

Além da participação expressiva do endotélio nas alterações do tônus e no remodelamento vascular pulmonar, há perda progressiva de suas características anticoagulantes, antitrombóticas e antiaderentes, e desencadeamento de mecanismos que facilitam a coagulação e inibem a fibrinólise [36, 38].

Nos casos de HP relacionados a doenças pulmonares, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), o fator desencadeante principal do aumento da resistência vascular é a hipoxemia, dentre outros tantos mecanismos provavelmente envolvidos [45]. É difícil atribuir o surgimento da HP a um único fator, seja ele fibrose progressiva, disfunção endotelial, distúrbios de citocinas, fatores genéticos ou remodelação vascular.

A hipoxemia induz vasodilatação em vasos sistêmicos, mas induz vasoconstrição na vasculatura pulmonar. O efeito agudo da hipóxia é regulado, em parte, por dois vasoconstritores derivados de células endoteliais, endotelina e serotonina, e também por alterações na atividade dos canais iônicos das células do músculo liso das artérias pulmonares. A hipóxia aguda inibe a função dos canais de potássio nestes músculos, resultando em despolarização da membrana, aumento na concentração citoplasmática de cálcio e, conseqüentemente, vasoconstrição. A hipóxia aguda causa alterações reversíveis no tônus vascular, enquanto a hipóxia crônica induz remodelamento estrutural, proliferação e migração de células musculares lisas e um aumento na deposição de matriz extracelular [83].

1.2.3 Classificação

A HP obedece uma classificação aprovada no encontro mundial de HP em Nice em 2013, descrevendo-se 5 grupos principais, de acordo com a etiologia: 1) Hipertensão arterial pulmonar; 2) Causada por doenças do coração esquerdo; 3) Causada por doença pulmonar e/ou hipóxia; 4) Tromboembolismo pulmonar crônico; 5) Mecanismos multifatoriais, como a LAM ^[40, 41].

Dentro destes grupos principais, há diversos subgrupos, conforme mostrado na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Classificação da Hipertensão Pulmonar

1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)
 - 1.1 HAP idiopática
 - 1.2 HAP herdada
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3 Desconhecido
 - 1.3 Induzida por drogas ou toxinas
 - 1.4 Associada a:
 - 1.4.1 Doenças do tecido conjuntivo
 - 1.4.2 Infecção por HIV
 - 1.4.3 Hipertensão portal
 - 1.4.4 Doenças cardíacas congênitas
 - 1.4.5 Esquistossomose
 - 1' Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomasose capilar pulmonar
 - 1" Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
2. Hipertensão Pulmonar por Doença Cardíaca Esquerda
 - 2.1 Disfunção sistólica ventricular esquerda
 - 2.2 Disfunção diastólica ventricular esquerda
 - 2.3 Doença valvar
 - 2.4 Lesões obstrutivas congênitas ou adquiridas do trato de entrada ou saída do coração esquerdo e cardiomiopatias congênitas
3. Hipertensão Pulmonar por Doença Pulmonar e/ou Hipóxia
 - 3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica
 - 3.2 Doença pulmonar intersticial
 - 3.3 Outras doenças pulmonares com distúrbio misto
 - 3.4 Distúrbios do sono
 - 3.5 Doenças de hipoventilação alveolar
 - 3.6 Exposição crônica a altas altitudes
4. Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (TEPC)
5. Hipertensão pulmonar por mecanismos multifatoriais desconhecidos
 - 5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, doenças mieloproliferativas, esplenectomia
 - 5.2 Doenças sistêmicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfangioleiomiomatose
 - 5.3 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica, hipertensão pulmonar segmentar

Classificação de Nice, 2013, para HP ^[40, 82].

O grupo 1 é caracterizado pelo acometimento vascular primário. Todas as patologias descritas nesse grupo apresentam histologia da vasculatura do tecido pulmonar semelhante: fibrose da íntima, aumento da espessura da camada media e consequente oclusão arteriolar pulmonar. Estão incluídos neste grupo, além da HAPI, doenças como esclerodermia e esquistossomose. É importante ressaltar que a esclerodermia não tem apenas um mecanismo de hipertensão pulmonar – pode ser causada também pela hipóxia gerada pelo acometimento parenquimatoso (característica do grupo 3) ou por disfunção diastólica (grupo 2). Assim como nem toda HP associada a esquistossomose é pré-capilar – pode ser consequência da cardiopatia esquerda (característica do grupo 2).

O grupo 2 é o mais encontrado na prática clínica. Até 60% dos pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda grave e até 70% dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada podem evoluir com HP.

O grupo 3 é caracterizado pelo envolvimento vascular como consequência da hipoxemia ou da doença do parênquima. HP leve é comum na doença pulmonar intersticial severa e na doença pulmonar obstrutiva crônica grave (DPOC), enquanto a HP grave é incomum. Entretanto, eventualmente é diagnosticada HP mesmo em pacientes com pouco acometimento parenquimatoso e as causas para esse fenômeno não são conhecidas suficientemente.

O grupo 4 tem como única causa de HP a tromboembolia pulmonar crônica.

Por fim, o grupo 5: onde estão alocadas as doenças em que os mecanismos que levam a HP são desconhecidos. Este é um grupo que sofre alterações ao longo dos anos (como a esquistossomose que estava neste grupo e atualmente está no grupo 1), à medida em que novos estudos vão surgindo e a fisiopatologia da HP vai sendo desvendada.

1.2.4 Quadro clínico

O paciente com HP apresenta dispneia progressiva aos esforços, dor torácica, hipoxemia, até síncope nos casos mais graves^[38, 39]. Quando evolui para insuficiência ventricular direita, o paciente apresenta, além dos sintomas já descritos, edema dos membros inferiores, anasarca e hipotensão arterial.

No Brasil, infelizmente o diagnóstico é feito mais tardiamente, e muitos pacientes são diagnosticados após vários anos de sintomas, já em classe funcional III ou IV^[46].

1.2.5 Diagnóstico

Define-se hipertensão pulmonar pela presença de pressão média de artéria pulmonar (PMAP) maior ou igual que 25 mmHg, sendo o cateterismo de câmaras direitas (CCD) o método de confirmação diagnóstica, uma vez que o diagnóstico de HP só pode ser firmado de maneira definitiva com a medida das pressões vasculares obtidas de forma invasiva^[47].

Geralmente, a pesquisa de HP é feita em pacientes com queixa de dispneia aos esforços, dor precordial, tontura e/ou síncope, e sinais de insuficiência cardíaca direita sem causa evidente^[47]. O ecocardiograma é o principal exame de triagem para avaliação inicial dos pacientes com suspeita de HP, podendo-se estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar (PsAP), assim como as características do ventrículo direito (VD)^[48]. Várias medidas podem ser realizadas durante o exame, tanto para caracterizar as pressões pulmonares, como diagnosticar sobrecarga de VD.

Pacientes com PMAP \geq 25 mmHg no CCD têm confirmação diagnóstica de HP, devendo-se definir a seguir se a HP é pré ou pós-capilar. Se a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) for \leq 15 mmHg, a HP é dita pré-capilar. Se a POAP for $>$ 15 mmHg, é dita pós capilar^[49, 50].

1.3 Características da Hipertensão Pulmonar associada a Doenças pulmonares ou sistêmicas

1.3.1 Hipertensão Pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e Fibrose Pulmonar idiopática (FPI) são causas conhecidas de HP.

A DPOC é a doença pulmonar crônica mais comum mundialmente. A prevalência de HP nesse grupo de pacientes é difícil de ser estimada, pois os estudos que usaram avaliação hemodinâmica foram realizados com pacientes em fase avançada da doença, em programa de transplante de pulmão ou de cirurgia redutora de volume pulmonar^[45, 51-53].

Atualmente, sabe-se que a prevalência de HP em DPOC, considerando os pacientes selecionados pela gravidade, varia entre 18 e 50%^[51-53]. Geralmente, a HP é de intensidade leve, causa piora da dispneia e maior limitação aos esforços^[45]. Além disso, os pacientes mostram queda do VEF1, DLco, PaO₂ e aumento na medida de PsAP no ecocardiograma. Esses achados são preditores de HP, principalmente pré capilar^[51, 53].

A FPI não é tão prevalente como a DPOC, mas é a doença pulmonar intersticial mais estudada e classicamente relacionada com o desenvolvimento de HP. Semelhante ao observado para a DPOC, os pacientes com FPI raramente são avaliados com CCD⁵⁴. Geralmente, a avaliação hemodinâmica invasiva é realizada em pacientes com doença mais avançada, a maioria das vezes já em avaliação de transplante pulmonar.

A prevalência de HP em pacientes com FPI varia entre 20 e 40%, geralmente relacionada a casos mais avançados, causando maior mortalidade e queda da capacidade de exercício, avaliados pelo TC6M^[54, 55]. O ecocardiograma tem um importante papel no rastreamento da HP e no acometimento de câmaras direitas, principalmente em pacientes avaliados para transplante^[56].

Entretanto, é importante ressaltar que o ecocardiograma tem

algumas limitações, como baixa sensibilidade para HP leve e janela acústica prejudicada em doenças pulmonares parenquimatosas. Dados clínicos, como $DLco < 40\%$, podem ser usados para aumentar a sensibilidade do rastreio de HP, associados ao resultado do Ecocardiograma^[57].

Lettieri e colaboradores, em uma coorte retrospectiva de pacientes com FPI em fila de transplante pulmonar submetidos a CCD, demonstraram uma prevalência de HP de 32%, onde uso de oxigênio e $DLco < 40\%$ do predito significavam alta probabilidade de acometimento da vasculatura pulmonar^[58]. Raghu e associados em um dos poucos estudos com FPI de restrição leve a moderada, ao avaliar 488 pacientes, mostraram que aqueles que evoluíram com HP apresentavam pior capacidade de difusão, saturação e desempenho no TC6M do que aqueles que não apresentavam HP. A média do predito do $DLco$ foi de 39% no grupo com HP, contra 44% sem HP^[59].

1.3.2 Hipertensão pulmonar associada a colagenoses

A esclerodermia é a causa mais comum de HP dentre as doenças reumatológicas. O estudo DETECT foi realizado na tentativa de identificar precocemente os pacientes com HP: os pacientes eram selecionados para realização de CCD baseados em exames séricos, Eletrocardiograma, relação $CVF\% \text{ pred} / DLco\% \text{ pred}$, e achados ecocardiográficos. Pacientes com $DLCO > 60\%$ e $CVF < 40\%$ do predito e acometimento de câmaras esquerdas foram excluídos. Os pacientes selecionados eram submetidos à CCD, e destes, 31% tiveram HP confirmada. Como resultado, esse estudo gerou um algoritmo muito sensível para detectar precocemente HP, possibilitando acompanhamento e tratamento, mesmo em pacientes oligossintomáticos^[60].

1.4 Hipertensão Pulmonar e Linfangioleiomiomatose

A LAM é uma conhecida causa de HP, incluída no grupo 5 (multifatorial) da classificação de Nice 2013 ^[40]. O conceito mais aceito atualmente é que a hipoxemia crônica determine vasoconstrição da vasculatura pulmonar, causando um remodelamento do endotélio e consequente aumento das pressões no ventrículo direito ^[61]. Além disso, sabe-se da importância da desregulação do mTOR na patogênese da LAM, causando uma proliferação de células musculares atípicas, especulando-se a ocorrência de proliferação endotelial como determinante de HP assim como a obstrução vascular associada a proliferação das células LAM ^[20, 62].

A HP foi muito pouco explorada na LAM. Em 2007, Taveira-DaSilva e associados estudaram 95 pacientes, observando alterações no Ecocardiograma que sugeriam HP em <10% deles, relacionadas principalmente à hipoxemia aos esforços ^[61]. Este estudo foi importante por sugerir a hipoxemia como importante mecanismo para aumento de resistência na vasculatura pulmonar na LAM. Entretanto, é marcante a falta de dados hemodinâmicos para confirmar a presença de HP, pois não foi realizado CCD, apenas Ecocardiograma nesses pacientes.

Por outro lado, o estudo de Cottin e colaboradores em 2012 descreveram uma análise hemodinâmica detalhada em 20 pacientes com LAM, e foi visto que a HP é mais comumente pré-capilar e de leve a moderada intensidade, acometendo pacientes mais graves e hipoxêmicos ^[20]. Todavia, esses dados foram obtidos de análise retrospectiva realizada em pacientes submetidos a CCD por estar em avaliação para transplante de pulmão ou por apresentar PsAP > 40 mmHg no Ecocardiograma..

Portanto, pouco se sabe da prevalência de HP em pacientes ambulatoriais. As características da HP, os achados hemodinâmicos e a relação com os dados clínicos em uma população portadora de LAM em vários estágios da doença nunca foi mostrada.

Atualmente, a HP é uma preocupação no acompanhamento dos pacientes com LAM, mesmo sem muitos dados que auxiliem no rastreo ou

no acompanhamento desses doentes. Sendo assim, é comum nos serviços de referência realizar de rotina ecocardiograma periódico em todas as pacientes com LAM, de forma a rastrear precocemente a presença de HP.

1.5 Razão do estudo

Durante o atendimento aos portadores de LAM, as diversas evoluções, variando entre alguns pacientes assintomáticos e outros que nem conseguiam ser listados na fila de transplante tamanha velocidade de perda de capacidade pulmonar, é muito intrigante. Procurando uma resposta para tanta diversidade no prognóstico da doença, várias comorbidades e aspectos clínicos (tabagismo, uso de hormônios) já foram estudados, sem uma solução para essa questão.

A HP costuma ser pesquisada de rotina no acompanhamento das pacientes com LAM, mas pouco se sabe sobre a fisiopatologia, a real prevalência, suas características e seu impacto em pacientes com LAM de diferentes gravidades. Os estudos publicados previamente que avaliaram HP na LAM foram realizados em pacientes com doença mais avançada ou em fila de transplante pulmonar ^[20].

Definir a prevalência de HP nessa população é muito importante por ser um provável mecanismo de dispneia e limitação ao esforço nessa população, além das potenciais implicações prognósticas e terapêuticas.

Uma amostra de pacientes com LAM com diferentes gravidades não foi avaliada previamente para rastreamento de HP, selecionando os pacientes com maior probabilidade de HP para CCD de confirmação diagnóstica. Essa falta de dados dificulta o acompanhamento nesse grupo específico de pacientes, pois o real papel da HP na evolução clínica, nos sintomas e na qualidade de vida das pacientes com LAM não é conhecida.

2. Hipótese do estudo

A hipótese do estudo é que a HP seja de prevalência baixa em pacientes com LAM. Além disso, a HP pode ter relação com o maior grau de acometimento funcional pulmonar, sendo mais relacionada à hipoxemia e não ao remodelamento vascular.

3. Objetivos

3.1 Objetivo Primário

Avaliar a prevalência e as características da HP em pacientes com LAM, relacionando dados de função pulmonar, do teste de caminhada de seis minutos (TC6M), da qualidade de vida e da história clínica com resultados do ecocardiograma e cateterismo direito.

3.2 Objetivos Secundários

- Comparar as características clínicas, funcionais, do TC6M e da qualidade de vida das pacientes com e sem HP.
- Comparar a qualidade de vida relacionada a saúde nos dois subgrupos.

4. Métodos

4.1 Tipo do estudo

Estudo transversal, unicêntrico.

4.2 População

Todas as pacientes portadoras de LAM acompanhadas no Ambulatório de Doenças Intersticiais da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), foram convidadas para inclusão no estudo.

4.2.1 Critérios de Inclusão

- Diagnóstico clínico-radiológico e/ou histológico de LAM ^[1];
- Estabilidade clínica (ausência de exacerbações ou hospitalizações relacionadas à doença de base, inclusive pneumotórax e quilotórax) por no mínimo 6 semanas.
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido para participação no projeto (**Anexo 1**).

4.2.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes submetidas a transplante pulmonar.
- Cardiopatia conhecida (exceto se a cardiopatia for associada a HP)

4.3 Aprovação e registro da pesquisa

O projeto foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (número do protocolo: 759.676). As pacientes foram previamente informadas sobre os objetivos do projeto e os procedimentos a serem realizados, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo 1**) e, a seguir, foram incluídas no estudo.

4.4 Delineamento do Estudo

A seleção das pacientes foi realizada durante o Ambulatório de Doenças intersticiais, entre Janeiro 2014 e Julho de 2016. O convite para participação do estudo foi realizado durante consulta médica. As pacientes eram submetidas, no mesmo dia, a prova de função pulmonar com pletismografia e medida de DLco, Ecocardiograma, Teste de caminhada de 6 minutos e respondiam ao questionário de qualidade de vida SF-36. Aquelas que preenchiam os critérios, eram encaminhadas para realização de cateterismo em no máximo trinta dias da avaliação inicial.

4.5 Avaliações

4.5.1 Variáveis clínicas

- Idade
- Sexo

- Tempo de diagnóstico
- Associação com Esclerose tuberosa
- IMC
- Tabagismo
- Uso de oxigênio domiciliar
- Uso de Sirolimo

4.5.2 Avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde

Qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada através do questionário SF-36, composto de 36 itens de auto resposta que se destinam a avaliar conceitos de saúde que representam valores humanos básicos relevantes à funcionalidade e ao bem-estar do paciente (**Anexo 2**)^{54 [63]}. É auto aplicado e subdividido em oito dimensões, todas relacionadas ao estado de saúde (físico ou mental), muito utilizado para avaliar qualidade de vida em pacientes com pneumopatias^[64, 65].

4.5.3 Espirometria forçada

Assim que chegavam ao prédio dos ambulatórios, os pacientes eram encaminhados ao Laboratório de Função Pulmonar.

Todos pacientes realizaram espirometria forçada e lenta (no aparelho Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA) 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. 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 ⁵⁸.

Os valores de referência utilizados para a espirometria foram os estabelecidos para a população brasileira ^[66, 67].

4.5.4 Pletismografia de corpo inteiro

Associadamente à espirometria, foi realizada pletismografia de corpo inteiro no aparelho Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA, para obtenção do volume gasoso torácico (TGV), medida aproximada da capacidade residual funcional (CRF), do volume de reserva expiratório (VRE), volume residual (VR), capacidade pulmonar total (CPT) e da relação VR/CPT. Os valores de referência utilizados são aqueles estabelecidos por Neder e colaboradores para a população brasileira ^[68].

4.5.5 Difusão do monóxido de carbono

Após a espirometria e a pletismografia, era mensurada a capacidade de difusão através da manobra de respiração única com monóxido de carbono, em valor absoluto e relativo (no aparelho Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA). Os valores de referência utilizados foram os também recomendados por Neder e colaboradores para a população brasileira ^[69].

O parâmetro de DLco utilizado é a porcentagem do predito ao invés da DLco corrigida pelo VA, pois a difusão do CO tem dois componentes: difusão de membrana, que muda com o volume alveolar (VA) e componente sanguíneo, que não muda com alterações do volume pulmonar. Portanto, se um indivíduo normal inspira até 70% da CPT, ao realizar uma manobra de DLco, o valor resultante não será de 70% do previsto, será maior, já que o

débito cardíaco não muda e a perda de superfície alveolar não cai proporcionalmente com o volume. O resultado é que em muitas doenças em que a DLco é baixa com VA reduzido, o ajuste pela DLco/VA irá resultar em valores bem menos alterados do que a DLco % do predito.

Uma medida de DLco abaixo de 40% do predito foi considerada como alto risco de HP. Esse valor foi estipulado baseado em estudos de outras patologias que cursam com HP, como FPI e DPOC [51, 53, 58, 59, 70].

4.5.6 Ecocardiograma transtorácico

Após realização das provas funcionais, os pacientes eram encaminhados ao setor de Ecocardiografia. Atualmente, este é o principal método de triagem de hipertensão pulmonar. Todos os pacientes realizaram ecodopplercardiograma bidimensional transtorácico no equipamento IE 33, Philips Medical Systems, Botthel, USA, para avaliação das seguintes variáveis: cálculo da velocidade máxima do jato de regurgitação tricúspide (VRT - se presente), tempo de aceleração (TAc), excursão sistólica do plano anular tricuspídeo (TAPSE) fração de alteração da área do VD (FAC), pressão capilar estimada (PCP), presença de onda S, diâmetro da cava superior, estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PsAP - se possível), diâmetro das câmaras cardíacas, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo [70]. Essas variáveis são as mais avaliadas atualmente como rastreamento de hipertensão pulmonar [71].

Para a avaliação das pressões arteriais pulmonares, o ecocardiograma promove uma estimativa confiável: na ausência de obstrução ao fluxo pulmonar, o VRT e o TAc se correlacionam com a PsAP estimada e pressão média da artéria pulmonar (PMAP), respectivamente. A é considerada igual a pressão sistólica no ventrículo direito (VD) na ausência de estenose valvar pulmonar ou obstrução na via de saída do VD [72]. Foi considerado como alto risco de HP uma > 35 mmHg, servindo como critério para ser encaminhado ao CCD. A medida de PsAP se mostrou útil para

rastreio de HP em estudos realizados com DPOC e FPI [51, 53, 56]. Além disso, HP associada a outras doenças não pulmonares, como esquistossomose usaram PsAP como método de triagem [73, 74]. No caso da anemia falciforme, a medida do ecocardiograma utilizada para rastreio de HP foi VRT [75].

Outro parâmetro que pode ser utilizado na determinação de HP é tempo de aceleração do fluxo pulmonar (TAc), definido como tempo de intervalo entre o início do fluxo anterógrado na artéria pulmonar até o pico do fluxo, sendo inversamente proporcional às pressões pulmonares [72]. Lanzarini e colaboradores, identificaram um TAc < 93ms em 67% dos pacientes com HP [76].

A PCP é um parâmetro útil na discriminação entre HAP e HP associada a patologias do ventrículo esquerdo. O valor de PCP na HAP é <15 mmHg, e HP do grupo 2 é > 15 mmHg.

A avaliação do ventrículo direito é muito importante nos paciente com HP. A função sistólica é analisada através do TAPSE, FAC, onda S e fração de ejeção, para citar os mais utilizados. O TAPSE é medido através da excursão sistólica no anel tricúspide; valores normais acima de 17 mm. O FAC é o percentual de variação das medidas da área do VD. Quando menor que 35% indica disfunção sistólica do VD. A velocidade de onda S do anel tricúspideo é medido a partir do traçado de doppler, considerado normal quando > 9,5cm/seg.

Um grande desafio na realização do ecocardiograma nesses pacientes é a janela adequada, já que a maioria possui hiperinsuflação pulmonar e sequelas pleurais, o que dificultaria um bom posicionamento do transdutor para visualização da área cardíaca. Isso foi contornado com a capacidade técnica do médico que realizou os exames.

Todos os exames foram realizados pelo mesmo profissional, com experiência na avaliação dos sinais indiretos de HP.

4.5.7 Cateterismo de artérias pulmonares

Os pacientes que apresentaram achados no ecocardiograma que

sugeriam presença de hipertensão pulmonar (baseados na pressão artéria pulmonar e função de ventrículo direito) ou DLco muito abaixo do valor previsto, foram submetidas ao cateterismo de artérias pulmonares para a confirmação do diagnóstico de hipertensão pulmonar. Todos os exames foram realizados no setor de Hemodinâmica do Instituto do Coração (InCor).

O ecocardiograma é um método de rastreamento bastante difundido de HP, e a medida de PsAP maior que 35 mmHg é uma importante medida preditora, sendo utilizada em nosso estudo, definindo maior sensibilidade para investigação da HP [20, 71]. Uma medida de DLco diminuída, principalmente abaixo de 40% do predito, é também um forte preditor de HP em doenças como DPOC, Fibrose Pulmonar Idiopática e Esclerose Sistêmica [45, 57-60]. Baseado nesses dados, este valor foi extrapolado para a LAM, já que ainda não há estudos que relacione essas duas variáveis clínicas. Consequentemente, pacientes que mostraram PsAP > 35mmHg ou DLco < 40% do esperado foram submetidas ao cateterismo de artéria pulmonar.

Assim que era realizado o ecocardiograma e a medida de DLco, caso pelo menos um dos critérios descritos acima fosse alcançado, a paciente era convidada a fazer um cateterismo de artéria pulmonar dentro dos próximos trinta dias.

As medidas foram obtidas usando um cateter de Swan-Ganz 7F introduzido através da veia jugular, conforme técnicas previamente descritas para avaliação diagnóstica de potenciais portadores de hipertensão pulmonar [41, 77-79].

As medidas realizadas foram: pressão de artéria pulmonar sistólica (PAPs), diastólica (PAPd) e média (PAPm); pressão de átrio direito (PAD); pressão de ventrículo direito (PVD); pressão ocluída de artéria pulmonar (POAP) frequência cardíaca (FC); débito cardíaco (DC) e resistência vascular pulmonar (RVP). Para adequada avaliação das pressões, o cateter foi posicionado em zona 3 de West da circulação pulmonar, onde encontramos menos interferência da ventilação alveolar nas curvas pressóricas. O zero de calibração de pressão foi estabelecido entre as linhas axilares média e anterior com o paciente na posição supina. As medições de pressão foram obtidas ao final da expiração com uma média de pelo menos três ciclos ventilatórios. Monitorização de eletrocardiograma, pressão arterial sistêmica e

oximetria de pulso foram realizados durante todo o procedimento. Foi definido como diagnóstico de hipertensão pulmonar a presença de pressão média de artéria pulmonar ≥ 25 mmHg ^[78]. Os pacientes com HP foram divididos de acordo com o PoAP em HP pré-capilar (quando POAP ≤ 15 mmHg) ou pós-capilar HP (quando PoAP > 15 mmHg) ^[76, 80].

O débito cardíaco foi medido por termodiluição com a média das três medições consecutivas com variação máxima de 10%. Foi infundido soro no lúmen proximal do cateter e a variação de temperatura corpórea gerada foi lida pelo termistor na ponta do cateter, derivando o valor do DC.

4.5.8 Teste de caminhada de 6 minutos

O teste foi realizado em um corredor com distância demarcada de 30 metros e foi solicitado que o paciente caminhe com um oxímetro (NONIN (Plymouth, MN, EUA) no dedo indicador. Foi avaliada a dessaturação durante o exame, a distância percorrida e o grau de dispneia do paciente no início e no fim do exame ^[81].

4.6 Análise estatística

Os dados contínuos foram descritos sob a forma de média e desvio padrão enquanto os dados categóricos foram descritos sob a forma de proporção. Foi descrita a prevalência de hipertensão pulmonar na população estudada com intervalo de confiança de 95%.

Foram utilizados testes *t* não pareados ou teste U de Mann-Whitney para comparação de variáveis contínuas. As diferenças foram consideradas significativas se $P < 0,05$. Os dados foram analisados com SigmaStat versão 3.5 (Systat Software, Inc, San José, Califórnia).

5. Resultados

5.1 Casuística e características gerais

Todas as pacientes portadoras de LAM em seguimento no ambulatório de doenças intersticiais do HC-FMUSP, que não preenchiam os critérios de exclusão, foram incluídas no protocolo. As avaliações ocorreram de janeiro de 2014 a julho de 2016.

Ao todo foram incluídas 105 pacientes. Uma paciente foi excluída devido a quilotórax extenso. Todas foram submetidas ao ecocardiograma. Como a esclerose tuberosa pode evoluir com sequelas neurológicas, três pacientes com déficit cognitivo não conseguiram realizar a prova de função pulmonar, o teste de caminhada de 6 minutos e não responderam ao questionário SF-36 de qualidade de vida. Além dessas, outras duas não realizaram o teste de caminhada: uma por artrose acentuada em joelho e outra por estar necessitando de altos fluxos de oxigênio.

De todas essas avaliações, 17 preencheram critérios para realização de cateterismo de artéria pulmonar. Uma se negou a continuar o estudo, portanto, 16 pacientes foram submetidas ao estudo hemodinâmico.

Os detalhes referentes a participação no estudo estão expostos na **Figura 4.**

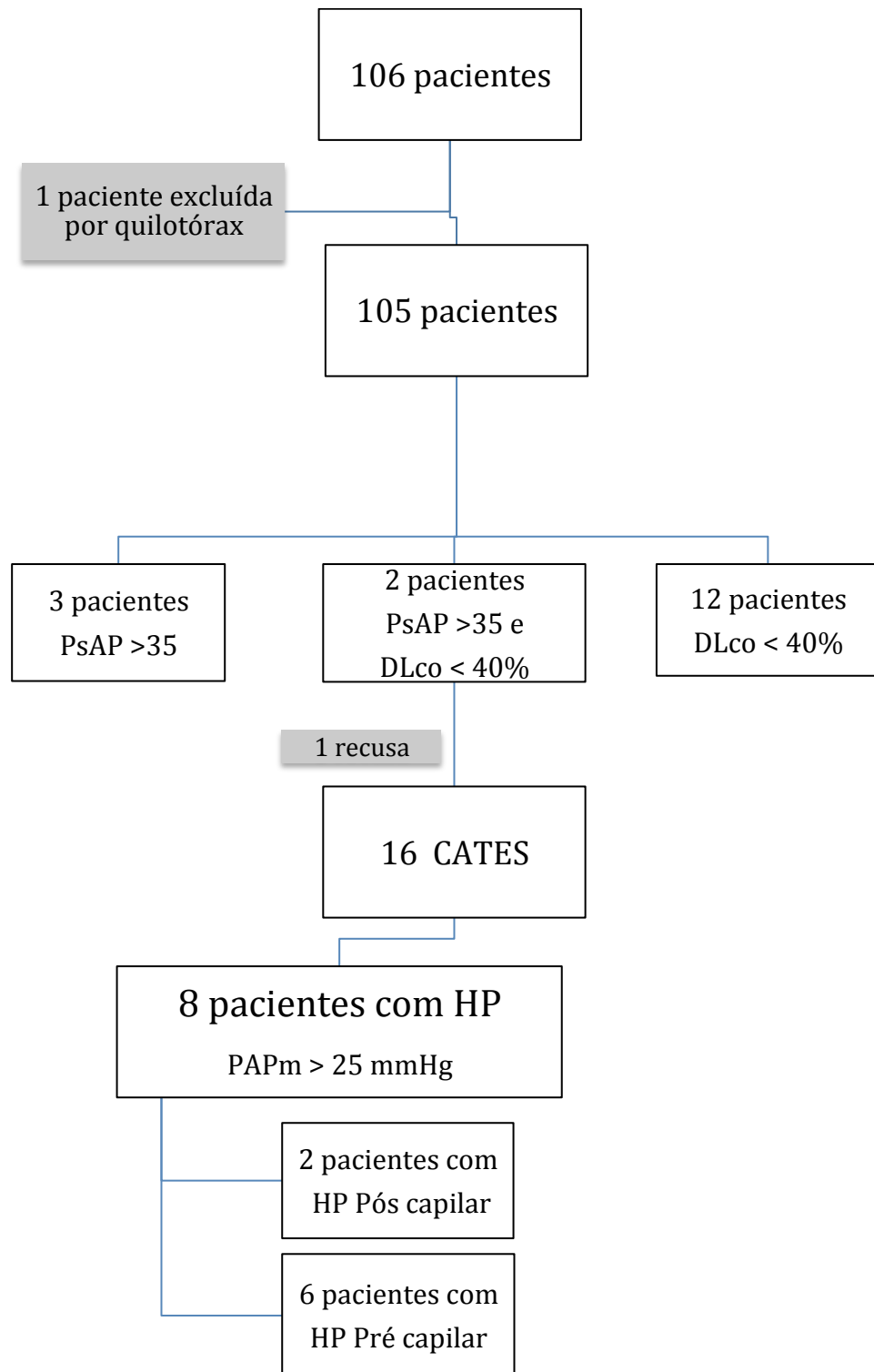


Figura 4- Pacientes avaliados no estudo

5.1.1 Dados Clínicos e demográficos das pacientes com LAM

A média de idade das 105 pacientes é 41,3 anos, e o tempo de diagnóstico médio é de 6,6 anos. Dezoito pacientes (17%) eram portadores de esclerose tuberosa, 41 (39%) apresentavam angiomiolipoma renal e 46 (43%) relataram pneumotórax prévio. Uso de oxigenoterapia domiciliar era necessário em 18 pacientes (17%). Obesidade é rara nessas pacientes, apenas 2 (2%) apresentavam IMC > 35 Kg/m². Entretanto, os sintomas eram bastante frequentes, 74 pacientes (70%) relataram dispneia, e 14 (13%) já apresentaram hemoptise. O tratamento com sirolimo foi prescrito para 34 pacientes (32%), com média de 27 meses de uso.

Tabela 2- Dados Clínicos e demográficos das pacientes com LAM

	Total N = 105
Idade (anos)	41,3 ± 12,8
Tempo diagnóstico (anos)	6,6 ± 8,5
Esclerose Tuberosa	18 (17%)
IMC > 35 kg/m ²	2 (2%)
Angiomiolipoma renal	41 (39%)
Pneumotórax prévio	46 (43%)
Uso de oxigenoterapia	18 (17%)
Tabagismo (prévio e/ou atual)	10 (9,5%)
Dispneia	74 (70%)
Hemoptise	14 (13%)
Uso de sirolimo	34 (32%)
Tempo de uso de sirolimo (meses)	27 ± 18

Dados foram expressos em número e porcentagem n (%) e em média ± desvio padrão.

5.2 Exames iniciais

5.2.1 Prova de função pulmonar com pletismografia e DL_{CO}

Três pacientes não realizaram prova de função pulmonar por serem portadoras de Esclerose Tuberosa com déficit cognitivo avançado, portanto não compreendiam os comandos.

As alterações mais encontradas nas provas de função pulmonar foram: padrão obstrutivo, presente em 47 pacientes (44%) e aprisionamento aéreo em 46 (44%). Cinquenta e cinco pacientes (52%) apresentaram DL_{CO} abaixo de 75%, sendo que 14 pacientes (13%) tinham DL_{CO} abaixo de 40%.

A média do VEF1 foi de 2,08 L, 72% do predito, e a média de CVF é de 3,01 L, 86% do predito. Volume residual médio foi de 1,8L, 138% do predito e CPT 5,08L, 103% do predito. A média da medida do DL_{CO} encontrada foi de 16,6 mL/min/mmHg, 68% do predito.

Função sem qualquer alteração ocorreu em 41 pacientes (42%).

Os detalhes da função pulmonar estão na **Tabela 3**.

Tabela 3- Variáveis da prova de função pulmonar

	Total N = 102
VEF1 (L) (%pred)	2,08 ± 0,72 72 ± 24
CVF (L) (%pred)	3,01 ± 0,73 86 ± 19
VEF1/CVF	0,68 (± 0,17)
VR (L) (%pred)	1,82 (± 0,62) 138 (± 57)
CPT (L) (%pred)	5,08 ± 1,0 103 ± 18
VR/CPT	0,43 (± 0,14)
DL _{CO} (mL/min/mmHg) (%pred)	16,6 ± 7,1 68 ± 28

Dados foram expressos em média ± desvio padrão

5.2.2 Teste de caminhada de seis minutos

Das 100 pacientes que realizaram o exame, a capacidade de exercício se mostrou preservada na maior parte das pacientes, com média da distância caminhada de 480 metros. Dessaturação significativa (acima de 4%) ocorreu em 34 pacientes (32%), sendo a média da saturação mínima de 90%. A média de frequência cardíaca máxima foi de 114 bpm, e a mediana do Borg final de Dispneia e Perna foram, respectivamente, 2 e 1.

Detalhes do TC6M estão descritos na **Tabela 4**.

Tabela 4- Variáveis do teste de caminhada de seis minutos

	Total N = 100
Distância percorrida (m)	480 (\pm 114)
FC máxima	114 \pm 18
SpO ₂ mínima (%)	90 (\pm 8)
Δ SpO ₂ (%)	7 \pm 5
Borg Dispneia final	2 (0 - 5)
Borg Perna final	1 (0 - 3)

Dados foram expressos em média \pm desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75). Borg D: escore de Borg de dispneia; Borg P: escore de Borg de perna; FC: frequência cardíaca; n: número de pacientes; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; Δ SpO₂: variação da saturação periférica de oxigênio.

5.2.3 Ecocardiograma transtorácico

Das 105 pacientes submetidas ao exame, 64 (63%) mostraram refluxo tricúspide que possibilitou a medida de PsAP, sendo que dessas, 6 (5,7%) apresentaram PsAP > 35 mmHg. No total de 105 exames, apenas duas pacientes (2%) apresentaram disfunção leve de ventrículo direito. Três pacientes foram diagnosticadas com disfunção diastólica de ventrículo esquerdo, e uma paciente apresentava espessamento pericárdico.

Quanto às medidas mais relevantes, a média de PsAP foi 27 ± 6 mmHg e da fração de ejeção foi $67 \pm 2\%$. As demais medidas TAPSE, Onda S e TAC tiveram média de, respectivamente, $1,72 \pm 0,9$ cm, $9,5 \pm 5$ cm/s, 106 ± 57 ms. Quanto a FAC e PCP estimada, as médias foram $36,3 \pm 8,6\%$ e $10,5 \pm 2,6$ mmHg.

Valores do Ecocardiograma detalhados na **Tabela 5**.

Tabela 5- Variáveis do Ecocardiograma

	Total N = 105
PsAP (mmHg)	27,1 ($\pm 6,3$)
VRT (cm/s)	229,7 (± 31)
Pressão capilar estimada (mmHg)	10,5 ($\pm 2,6$)
Fração de ejeção (%)	66,8 ($\pm 2,8$)
TAPSE (cm)	1,72 ($\pm 0,9$)
Onda S (cm/s)	9,5 (± 5)
TAC (ms)	106 (± 57)
FAC (%)	36,3 ($\pm 8,6$)

Dados foram expressos em média \pm desvio padrão

PsAP: Pressão sistólica estimada de artéria pulmonar; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide; TAC: tempo de aceleração; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspideo; FAC: fração de alteração da área do VD; PCP: pressão capilar estimada.

Valores de referência: PsAp < 35 mmHg, VRT 200-250 cm/s, pressão capilar estimada 2-15 mmHg, fração de ejeção > 55%, TAPSE >1,5 cm, Onda S > 10 cm/s, TAC > 100 ms, FAC 32-60%, PCP 2-15 mmHg.

5.2.4 Cateterismo de artérias pulmonares

Dos 105 pacientes incluídos, 16 foram submetidos ao cateterismo de artérias pulmonares baseados no DLco e/ou ecocardiograma: duas pacientes tinham apenas PsAP acima de 35 mmHg, 11 pacientes mostravam DL_{CO} abaixo de 40%, e 3 pacientes apresentavam os dois critérios.

Nenhum paciente apresentou intercorrências devido ao exame. Uma paciente com PsAP elevada no ecocardiograma se recusou a ser submetida ao procedimento hemodinâmico invasivo. Oito pacientes (7,6%; 95% CI: 4 - 14%) confirmaram HP pelo cateterismo; seis pacientes (5,7%; 95% CI 2,6 - 11,9%) apresentaram padrão pré-capilar e duas pacientes (1,9%; 95% CI 0,5 - 6,7%) padrão pós-capilar.

Apenas uma paciente (1%; 95% CI 0,2 - 5,2%) apresentou PAP acima de 35 mmHg, com um perfil pós-capilar.

Nos 16 cateterismos realizados, a média de PAPm foi $24,9 \pm 5,3$ mmHg, CP $11,6 \pm 4,8$ mmHg, DC $4,8 \pm 0,9$ L/min e RVP $2,8 \pm 1,1$ woods.

Em cinco pacientes (63%) com HP confirmada, o cateterismo cardíaco direito foi realizado com base apenas nos resultados de DLco.

Mais detalhes do CATE descritos na **Tabela 6** e **Tabela 7**.

Tabela 6- Variáveis do cateterismo de artérias pulmonares

	Total N = 16
PAPm (mmHg)	24,9 (\pm 5,3)
CP (mmHg)	11,6 (\pm 4,8)
DC (L/min)	4,8 (\pm 0,9)
RVP (woods)	2,8 (\pm 1,1)

Dados foram expressos em média \pm desvio padrão

PAPm: Pressão média no tronco da artéria pulmonar; CP: pressão capilar pulmonar; DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular periférica.

Valores de referência: PAPm 12-15 mmHg, CP 8-12 mmHg, DC 4-8 L/min, RVP < 3 woods.

Tabela 7- Variáveis do cateterismo das pacientes com HP

	PAPm (mmHg)	CP (mmHg)	DC (L/min)	RVP (woods)
1	26	13	4,0	3,3
2	37	20	3,1	5,4
3	35	12	6,6	3,4
4	26	18	4,7	1,7
5	26	10	6,4	3,2
6	25	15	4,1	2,43
7	29	11	4,6	3,9
8	27	6	4,9	3,47

PAPm: Pressão média no tronco da artéria pulmonar; CP: pressão capilar pulmonar; DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular periférica.

Valores de referência: PAPm 12-15 mmHg, CP 8-12 mmHg, DC 4-8 L/min, RVP < 3 woods.

5.2.5 Qualidade de Vida Relacionada à saúde

De um modo geral, as pacientes com LAM têm uma qualidade de vida bastante afetada. Avaliando o impacto da saúde física na qualidade de vida, 44 pacientes (48%) apresentaram escore abaixo de 50, e 50 pacientes (55%) apresentaram forte impacto da doença na saúde mental, apresentando escore abaixo de 50.

Valores detalhados na **Tabela 8**.

Tabela 8- Variáveis do SF-36.

	Total N = 102
Saúde Física	46,8 (± 11)
Saúde Mental	45,4 (± 12,6)

Dados foram expressos em média ± desvio padrão

5.3 Desfechos

5.3.1 Prevalência de hipertensão pulmonar

Das 16 pacientes submetidas ao cateterismo, oito confirmaram hipertensão pulmonar. Portanto, a prevalência de HP no grupo de 105 pacientes foi de 7,6% (IC 95%: 4-14%). Das oito confirmadas, duas foram HP pós capilar (1,9%; IC 95%: 0,5-6,7%) e seis (5,7%; IC 95%: 2,6-11,9%) pré capilar.

5.3.2 Caracterização clínica nos grupos com e sem HP

O grupo com HP não mostrou diferença estatisticamente relevante quanto a idade, tempo de diagnóstico, presença de esclerose tuberosa e angiomiolipoma renal, IMC, tabagismo, dispneia, hemoptise, pneumotórax. Entretanto, uso de oxigênio e tratamento com sirolimo foram maiores no grupo com HP.

Detalhes na **Tabela 9**.

Tabela 9- Dados Clínicos e demográficos comparando os dois grupos

	HP (n=8)	Não HP (n=97)	p
Idade	44 ± 6	41 ± 13	0,60
Tempo diagnóstico (anos)	2 (1,5 – 11,5)	5 (1 - 9)	0,75
Esclerose Tuberosa	2	16	0,55
IMC > 35/m ²	0	2	0,62
Angiomiolipoma renal	2	48	0,08
Pneumotórax prévio	2	44	0,06
Uso de oxigenoterapia (%)	75	12	< 0,001
Tabagismo (prévio e/ou atual)	0	10	0,35
Dispneia	6	68	0,77
Hemoptise	2	12	0,29
Uso de sirolimo (%)	87	28	0,002
Tempo de uso de sirolimo (meses)	23 ± 7	28 ± 20	0,57

Dados foram expressos em média ± desvio padrão

5.3.3 Caracterização da Prova de função pulmonar com pletismografia e DLco nos grupos com e sem HP

A capacidade pulmonar é muito discordante ao se comparar os dois grupos. Pacientes com HP apresentaram maior comprometimento funcional, caracterizados por menor VEF1 e DLco. Além disso, CVF e a relação VEF1/CVF também é muito menor no grupo com a HP.

Outro dado relevante é como o aprisionamento aéreo é muito maior nos pacientes com HP.

Detalhes na **Tabela 10 e Figura 4.**

Tabela 10- Dados da Prova de função pulmonar comparando os dois grupos

	HP (n=8)	Não HP (n=94)	p
VEF1 (L)	0,9 (\pm 0,4)	2,1 (\pm 0,6)	< 0,001
(%pred)	33 (\pm 18)	76,1 (\pm 21,4)	< 0,001
CVF (L)	2,1 (\pm 0,5)	3 (\pm 0,4)	< 0,001
(%pred)	65,3 (\pm 19,5)	87,1 (\pm 17,4)	0,001
VEF1/CVF	0,4 (\pm 0,12)	0,71 (\pm 0,15)	< 0,001
VR (%pred)	198,2 (\pm 65,9)	132,1 (\pm 54,1)	0,003
CPT (L)	5,2 (\pm 0,6)	5 (\pm 1)	0,6
(%pred)	111,1 (\pm 16,4)	101,3 (\pm 18,1)	0,1
VR/CPT	54,5 (\pm 13,2)	41,9 (\pm 14,4)	0,021
DL _{CO} (mL/min/mmHg)	5,5 (\pm 3,1)	17,9 (\pm 6,6)	< 0,001
(%pred)	24 (\pm 14)	72 (\pm 26)	< 0,001

Dados foram expressos em média \pm desvio padrão

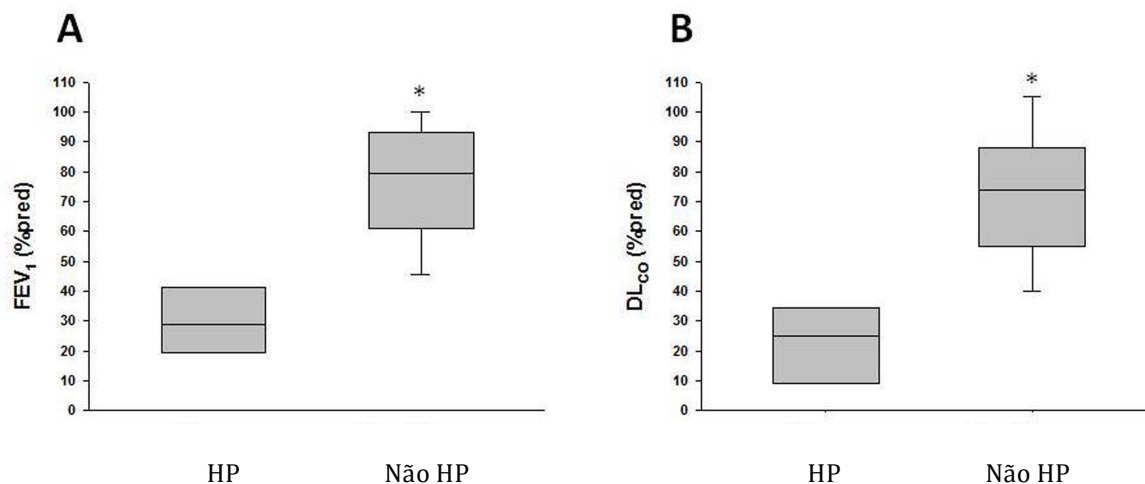


Figura 5- Análise comparativa de VEF1 e DLco entre grupo HP *versus* grupo não HP

5.3.4 Caracterização do teste de caminhada de 6 minutos nos grupos com e sem HP

As pacientes com HP apresentaram queda do desempenho do exercício, pois caminharam uma distância menor, apresentaram mais dessaturação, além de apresentarem maior dispneia na escala de Borg, em comparação com o grupo não-PH.

Detalhes na **Tabela 11**.

Tabela 11- Dados do TC6M comparando os dois grupos

	HP (=8)	Não HP (n=92)	p
Distância percorrida (m)	371 (\pm 113,2)	488 (\pm 110)	0,006
FC máxima	127,6 (\pm 9,7)	112,8 (\pm 8,9)	0,062
SpO ₂ mínima (%)	82,1 (\pm 5,9)	91 (\pm 8)	0,01
Δ SpO ₂ (%)	- 11,3 (\pm 4,8)	- 4,5 (\pm 6,2)	0,01
Borg D final	5 (5 - 7)	2 (0 - 5)	0,04
Borg P final	3 (1 - 3)	1 (0 - 2)	0,04

Dados foram expressos em média \pm desvio padrão

Borg D: escore de Borg de dispneia; Borg P: escore de Borg de perna; FC: frequência cardíaca; n: número de pacientes; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; Δ SpO₂: variação da saturação periférica de oxigênio.

5.3.5 Caracterização do ecocardiograma nos grupos com e sem HP

Nos exames de ecocardiograma, uma diferença entre os grupos foi notada na medida de PsAP, notadamente maior no grupo HP. Além disso, a fração de ejeção também foi menor grupo HP, denotando um maior acometimento cardíaco global. As medidas de TAPSE, Onda S e TAC também mostraram significância estatística. Tanto as medidas de pressão

capilar estimada quanto VRT e FAC não obtiveram significância estatística entre os dois grupos.

Detalhes expostos na **Tabela 12**.

Tabela 12- Dados do ecocardiograma comparando os dois grupos

	HP (n=8)	Não HP (n=97)	p
PsAP (mmHg)	38 (± 7)	26 (± 5)	< 0,001
VRT (cm/s)	259,2 (± 41,3)	226,6 (± 28,8)	0,02
Pressão capilar estimada (mmHg)	10,3 (± 2,8)	10,6 (± 0,8)	0,8
Fração de ejeção (%)	64,1 (± 2,6)	67 (± 2,8)	0,007
TAPSE (cm)	1,8 (± 0,3)	2,2 (± 0,3)	< 0,001
Onda S (cm/s)	10,5 (± 1,6)	12,1 (± 1,8)	0,004
TAC (ms)	111,2 (± 17,8)	138,3 (± 21,1)	< 0,001
FAC (%)	36,8 (± 17,4)	49,3 (± 24,2)	0,08

Dados foram expressos em média ± desvio padrão

PsAP: Pressão sistólica estimada de artéria pulmonar; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide; TAC: tempo de aceleração; TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; FAC: fração de alteração da área do VD; PCP: pressão capilar estimada.

Valores de referência: PsAp < 35 mmHg, VRT 200-250 cm/s, pressão capilar estimada 2-15 mmHg, fração de ejeção > 55%, TAPSE >1,5 cm, Onda S > 10 cm/s, TAC > 100 ms, FAC 32-60%, PCP 2-15 mmHg.

5.3.6 Caracterização da qualidade de vida nos grupos com e sem HP

Apesar das pacientes do grupo HP terem doença mais avançada, isso não parece afetar tanto sua qualidade de vida. Tanto a análise do impacto na saúde física quanto na saúde mental não apresentou diferença entre os grupos com significância estatística.

Detalhes na **Tabela 13**.

Tabela 13- Dados do SF-36 comparando os dois grupos

	HP (n=8)	Não HP (n=94)	p
Saúde Física	41,7 (± 13,3)	47,3 (± 10,7)	0,16
Saúde Mental	45 (± 12,3)	48,7 (± 15,7)	0,4

Dados foram expressos em média ± desvio padrão

6. Discussão

A LAM, apesar de rara, é uma doença de grande apelo social pois acomete mulheres jovens, em idade produtiva, com famílias recém-formadas. Além disso, é uma doença potencialmente grave com poucas opções reais de tratamento. Portanto, estudos que avaliam sintomas, impacto clínico e que auxiliam no acompanhamento ambulatorial dessas pacientes são de grande valor.

O presente projeto é o primeiro que se propõe a avaliar, de maneira prospectiva, a prevalência de hipertensão pulmonar num grupo heterogêneo de pacientes portadores de LAM, que acompanham a doença ambulatorialmente. Foram incluídas pacientes de diferentes graus de gravidade, avaliando as características clínicas, funcionais e ecocardiográficas e variáveis obtidas de cateterismo cardíaco direito comparando aquelas com e sem HP.

Como foram convidados todos os pacientes do Ambulatório de Doenças intersticiais do HC-FMUSP que compareceram em consulta em um período maior que 2 anos, (e apenas um foi excluído por descompensação clínica), a amostra utilizada é bastante compatível com a realidade do portador de LAM que acompanha a doença regularmente. Os dados demográficos e clínicos dos pacientes incluídos são bastante similares aos de outras análises mundiais ^[2, 3].

A LAM é uma causa conhecida de HP, presente na classificação como grupo 5, mas estudos que avaliaram essa população como um todo, respeitando sua heterogeneidade e seu real impacto na clínica e na qualidade de vida dos pacientes nunca foram publicados. Na literatura são encontrados trabalhos retrospectivos que não confirmaram HP com cateterismo ou que não levaram a DLco em consideração como fator preditivo.

Os principais achados deste estudo são os seguintes:

- A prevalência de HP foi baixa em pacientes com LAM, 7%;

Taveira-DaSilva *et al.* avaliaram 95 pacientes com ecocardiografia em repouso e identificaram a presença de HP em menos de 10% dos pacientes com LAM. Os resultados obtidos neste estudo sugerem a hipoxemia como mecanismo importante para o aumento da resistência vascular pulmonar na LAM. No entanto, os autores não realizaram avaliação hemodinâmica invasiva para confirmar a presença de HP ^[61].

- A HP é de pouca gravidade na LAM (apenas 1 paciente apresentou PAP > 35mmHg), e pode ser pré ou pós-capilar;

Cottin *et al.* descreveram os achados de 20 pacientes com LAM e com HP pré-capilar ^[20]. No entanto, este estudo não foi concebido para definir a prevalência de HP na LAM, porque a ecocardiografia foi realizada a critério dos médicos e a rotina foi realizar apenas naqueles pacientes com função pulmonar alterada. Ao contrário do nosso estudo, em que foi realizado ecocardiograma em todos os pacientes. Além disso, como DLco não foi utilizado como uma ferramenta associada para triagem de HP neste estudo, o número de pacientes com HP confirmada pode ter sido subestimada. Realizamos ecocardiografia mesmo em pacientes com PFP normais, o que resultou em uma prevalência mais precisa de HP. Nosso projeto, através da avaliação prospectiva de uma grande coorte de pacientes com LAM, determinou uma prevalência de HP pré-capilar de 5,7%. Ressalta-se que nenhum paciente com HP pré-capilar apresentou média de PAP > 35 mmHg, limite utilizado atualmente para classificar como HP importante. Como em nosso estudo, os pacientes com HP apresentaram pior função pulmonar e diminuição na capacidade de exercício ^[20].

- A HP está associada a maior comprometimento da função pulmonar, o que sugere que a elevação da PAP provavelmente está associada ao grau de comprometimento parenquimatoso pulmonar;

A presença de hemoptise e escarros hemoptoicos, como manifestação clínica, e relatos anteriores de achado de células LAM

envolvendo vasos pulmonares e remodelação vascular poderiam sugerir envolvimento vascular pulmonar direto como causa de HP na LAM [12, 20]. No entanto, esses achados foram observados principalmente em pacientes com doença pulmonar parenquimatosa grave, e nosso estudo também mostrou que a HP estava associada a um grau de comprometimento parenquimatoso na LAM, como em outras doenças pulmonares. Isso sugere que a HP associada a LAM deve ser considerado entre as outras doenças pulmonares parenquimatosas, como parte do grupo 3 da classificação atual da HP, ao invés de sua posição atual no grupo 5, que compreende doenças associadas com mecanismos multifatoriais pouco claros [40].

- A medida do DLco pode auxiliar como triagem no diagnóstico de HP;

Nosso estudo demonstrou que o uso de ecocardiograma como a única ferramenta para a triagem de HP em LAM pode ser de sensibilidade limitada devido à falta de janela adequada em uma proporção significativa de pacientes. Portanto, decidimos incluir a DLco como uma ferramenta de triagem para determinar a necessidade de avaliação hemodinâmica invasiva e, conseqüentemente, aumentar a sensibilidade da triagem. A maioria dos pacientes com HP confirmada durante o cateterismo cardíaco direito foi encaminhada ao exame por causa dos níveis baixos de DLco (5 dos 8 com confirmação pelo cateterismo, 63%), levantando a questão sobre a eficiência do ecocardiograma como principal ferramenta de triagem (apenas 3 dos 8, 37%) em pacientes com doença pulmonar parenquimatosa, como sugerido nas diretrizes atuais [82].

- Pacientes com HP apresentaram menor desempenho no exercício, maior necessidade de oxigênio e de tratamento com sirolimo, maior intensidade de dispneia e dessaturação durante o TC6M, porém sem impacto na qualidade de vida.

Comparando os dois grupos, de pacientes com HP versus pacientes sem HP, a maioria dos dados clínicos e demográficos não mostraram

diferença significativa. Os únicos aspectos que mostraram significância estatística foram o uso de oxigênio e de sirolimo, muito maiores no grupo com HP, o que corrobora o aparecimento de HP em pacientes em estágio mais avançado de doença.

Os exames realizados mostraram que a função pulmonar dos pacientes com HP apresentaram valores bem abaixo do grupo sem HP, notadamente medidas de DLco e VEF1. O teste de caminhada dos pacientes com HP também se mostrou com piores resultados, tanto em dessaturação, como dispneia e distância percorrida. O ecocardiograma no grupo com HP mostra PsAP bem acima do grupo sem HP, como esperado.

Como existem poucos dados de HP em LAM, escolhemos os métodos de triagem em nosso estudo a partir de dados obtidos em trabalhos que avaliaram outras patologias, como doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar idiopática, esclerose sistêmica, doença falciforme e esquistossomose. O ecocardiograma é um método de triagem generalizado para a HP, estabelecido em muitos cenários clínicos, e a presença de PAP sistólica estimada > 35 mmHg no ecocardiograma tem sensibilidade aceitável na indicação de cateterismo cardíaco direito [53, 70, 71, 73, 75]. Além disso, outros estudos têm demonstrado que DLco baixa pode prever a presença de HP [58, 59, 78]. Em pacientes com FPI, a presença de DLco reduzida não só está associada a um maior risco de HP, como aumentou a sensibilidade dos achados ecocardiográficos no rastreamento de HP [57-59]. Nathan e colaboradores mostraram que a DLco abaixo de 40% do valor predito apresentou alta sensibilidade para prever o diagnóstico de HP (39% vs. 44%, respectivamente, $P = 0,002$) [57]. No estudo DETECT, 466 pacientes com esclerose sistêmica foram submetidos ao cateterismo cardíaco direto para confirmar o diagnóstico de HP e aqueles com HP tinham menor DLco do que aqueles sem HP [60]. Portanto, com base em nossos achados e em trabalhos anteriores, consideramos que a medida de DLco poderia ser adicionado como um método de triagem razoável de HP em pacientes com doenças pulmonares parenquimatosas, inclusive a LAM.

O impacto na qualidade de vida de pacientes portadoras de LAM e HP não parece ser significativo. Ao contrário do que era esperado inicialmente, o questionário SF-36 respondido pelas pacientes não mostrou

queda na pontuação das pacientes com HP. Isso se deve provavelmente ao fato de que a HP acompanhar a progressão da doença parenquimatosa, acometendo pacientes com a rotina já muito limitada pela LAM.

Apesar de nossas conclusões importantes, este trabalho tem limitações que devem ser reconhecidas. Trata-se de um estudo realizado em um único centro. Porém, incluiu todos os pacientes seguidos neste centro, que é uma referência no país e recebe pessoas de diferentes cidades (cerca de metade é de fora do Estado de São Paulo). Portanto, é razoável generalizar os resultados de nosso estudo para todos os pacientes com LAM no Brasil. Outra limitação é o uso de critérios ecocardiográficos e de função pulmonar baseados em outras doenças, como o FPI e a esclerodermia; entretanto, esta foi a única maneira de questionar a sensibilidade do ecocardiograma como um único método de triagem sem submeter todos os pacientes ao cateterismo cardíaco direito, o que não seria aceitável ou ético neste cenário.

Em resumo, nosso estudo demonstrou que a prevalência de HP em uma grande coorte de pacientes com LAM com diferentes graus de gravidade é baixa e com comprometimento hemodinâmico leve. Além disso, a HP foi associada a comprometimento da função pulmonar mais acentuado, sugerindo que a HP observada nas pacientes portadoras de LAM deve ser melhor classificada como outras doenças pulmonares parenquimatosas associadas ao desenvolvimento de HP, que compõem o grupo 3 da atual classificação de hipertensão pulmonar.

7. Conclusões

A principal conclusão deste estudo é que a HP na LAM é de prevalência baixa e de pouca gravidade. Não houve correlação das medidas do ecocardiograma e dos achados no CATE com função pulmonar, TC6M e qualidade de vida.

As análises dos grupos HP *versus* não HP mostraram que os pacientes com HP têm maior comprometimento funcional e menor medida de DLco do que o grupo sem HP. Além disso, pacientes com HP mostraram no TC6M menor distância caminhada, maior dessaturação e mais cansaço nos esforços comparado aos que não apresentam HP. Contudo, a presença de HP não impacta na qualidade de vida.

Portanto, o presente estudo traz informações novas, bem como sedimenta alguns conhecimentos prévios, reunindo em um só trabalho dados da HP na LAM de uma coorte prospectiva de grande volume.

8. Anexos

Anexo 1: Termo de consentimento livre e esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M F

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

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

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

2. RESPONSÁVEL LEGAL

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

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

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

ENDEREÇO: Nº APTO:

.....

BAIRRO: CIDADE:

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação da hipertensão pulmonar em pacientes com linfangioleiomiomatose

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho

CARGO/FUNÇÃO: Professor Titular Pneumologia

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 31143

PESQUISADOR EXECUTANTE: Carolina Salim Gonçalves Freitas Chulam

CARGO/FUNÇÃO: Médica Pós-graduanda

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 131517

UNIDADE DO HCFMUSP: InCor

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO O MÉDIO

RISCO BAIXO O MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

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

1– Desenho do estudo e objetivo(s): Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que vai avaliar se o senhor (a) apresenta hipertensão pulmonar, ou seja, aumento da pressão nos vasos do pulmão, um dos fatores que podem provocar falta de ar e problemas cardíacos. Esse problema dos vasos do pulmão pode aparecer junto com a Linfangioleiomiomatose, doença que o Senhor (a) já acompanha neste ambulatório e causa os cistos, ou seja, as cicatrizes no pulmão.

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

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

- Ecocardiograma: é um exame não invasivo em que uma peça de plástico com gel é colocada sobre parte do tórax com o objetivo de gerar imagens que mostram como o coração está funcionando. É como um exame de ultrassonografia, mas feito no tórax. É um procedimento indolor, em que o paciente fica acordado, deitado e dura cerca de 20 a 30 minutos, no máximo. Não precisa ser feito em jejum.

- Prova de Função Pulmonar: é um exame em que o paciente fica sentado e respirando por uma peça na boca. Também é indolor e o objetivo é assoprar ou prender o ar conforme a orientação do técnico. Não é um exame de esforço ou exercício, mas algumas manobras exigem um sopro forte e contínuo. Também não é necessário jejum, mas é bom evitar comer refeições pesadas menos de uma hora antes do exame.

- Cateterismo cardíaco: se por acaso o ecocardiograma apontar que pode haver uma consequência da sua doença no coração, é necessário realizar o exame de cateterismo. É um procedimento em que um fio de plástico é introduzido numa veia (do pescoço, braço ou virilha, a depender da escolha do médico especialista que faz o exame) e vai até os pulmões. Geralmente a dor é só da picada da anestesia que é feita no local onde vai entrar o cateter. O exame é feito com o paciente acordado, não sendo necessária sedação. São realizadas medidas de funcionamento do coração e da circulação pulmonar e geralmente o exame demora cerca de 40 minutos, um pouco mais ou menos dependendo da demora em passar o cateter. Depois do exame o paciente fica cerca de 4 horas em observação e deve vir para o exame com um acompanhante. Apesar de não ser administrado nenhum tipo de contraste, geralmente recomenda-se um jejum de 4 horas antes do exame.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

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

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

- O senhor (a) pode apresentar algumas alterações principalmente durante o cateterismo, como elevação ou redução da pressão arterial, arritmia do coração, dor no peito, tontura, desmaio ou redução da oxigenação. Entretanto, esses eventos são raros e controláveis na maioria das vezes. Foi descrito risco de vida em apenas 0,05% dos casos submetidos ao cateterismo do tipo que o senhor (a) será submetido.

5 – Benefícios para o participante: Investigação e diagnóstico precoce de hipertensão pulmonar, que pode ser um agravante da doença de base e pode receber tratamento específico, caso seja necessário.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar:

- Não se aplica.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. *Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho*, que pode ser encontrado no endereço *Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 5º andar, Diretoria da Pneumologia, bairro Cerqueira César*, telefone 2661-

5695. O pesquisador executante é a *Dra Carolina Salim Gonçalves Freitas Chulam*, que pode ser encontrada no endereço *Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, andar AB, Laboratório de Função Pulmonar, bairro Cerqueira César*, telefone 2661-5082. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

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

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

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

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

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

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

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

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo " Avaliação do impacto de um programa de reabilitação pulmonar na capacidade de exercício em portadores de linfangioleiomiomatose."

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

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

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

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo 2: Questionário SF-36

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 quartos	1	2	3
i- Andar 1 quarto	1	2	3
j- Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

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

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

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

	Sim	Não
a- Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b- Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
c- Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz ?	1	2

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

De forma nenhuma1
 Ligeiramente2
 Moderadamente3
 Bastante4
 Extremamente5

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

Nenhuma	1
Muito leve	2
Leve	3
Moderada	4
Grave	5
Muito grave	6

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

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

- Todo o tempo.....1
 A maior parte do tempo.....2
 Alguma parte do tempo.....3
 Uma pequena parte do tempo.....4
 Nenhuma parte do tempo.....5

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

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

9. Referências Bibliográficas

1. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al., European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J*, 2010; 35(1): 14-26.
2. Glassberg, M.K., Lymphangiomyomatosis. *Clin Chest Med*, 2004; 25(3): 573-82, vii.
3. Jay H. Ryu, Joel Moss, Gerald J. Beck, Jar-Chi Lee, Kevin K. Brown, Jeffrey T. Chapman, et al., The NHLBI lymphangiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 173(1):105-11.
4. Taveira-DaSilva, A.M., W.K. Steagall, and J. Moss, Lymphangiomyomatosis. *Cancer Control*, 2006;13(4):276-85.
5. Chu SC, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, et al., Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangiomyomatosis. *Chest*, 1999;115(4): 1041-52.
6. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangiomyomatosis. *Clin Epidemiol*, 2015; 7: 249-57.
7. McCormack FX, Travis WD, Colby TV, Henske EP, Moss J. Lymphangiomyomatosis: calling it what it is: a low-grade, destructive, metastasizing neoplasm. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012; 186(12):1210-2.
8. Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell*, 2010; 40(2): 310-22.
9. Pacheco-Rodriguez G, Kristof AS, Stevens LA, Zhang Y, Crooks D, Moss J. Giles F. Filley Lecture. Genetics and gene expression in lymphangiomyomatosis. *Chest*, 2002; 121(3 Suppl): 56S-60S.
10. Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Moss J, Ferrans VJ, et al., Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM). *Hum Pathol*, 1997;28(9):1071-8.
11. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med*, 2000; 124(2):267-75.
12. Baldi BG, Pimenta SP, Kawassaki Ade M, Bernardi Fdel C, Dolhnikoff M, Carvalho CR. Pulmonary arterial involvement leading to alveolar hemorrhage in lymphangiomyomatosis. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011;66(7):1301-3.
13. Pimenta SP, Baldi BG, Acencio MM, Kairalla RA, Carvalho CR. Doxycycline use in patients with lymphangiomyomatosis: safety and efficacy in metalloproteinase blockade. *J Bras Pneumol*, 2011;37(4):424-30.
14. Brentani MM, Carvalho CR, Saldiva PH, Pacheco MM, Oshima CT. Steroid receptors in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Chest*, 1984;85(1):96-9.

15. Baldi BG, Freitas CS, Araujo MS, Dias OM, Pereira DA, Pimenta SP, et al. Clinical course and characterisation of lymphangioleiomyomatosis in a Brazilian reference centre. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2014;31(2):129-35.
16. Baldi BG, Albuquerque AL, Pimenta SP, Salge JM, Kairalla RA, Carvalho CR. Exercise performance and dynamic hyperinflation in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012;186(4): 341-8.
17. Baldi BG, Araujo MS, Freitas CS, da Silva Teles GB, Kairalla RA, Dias OM, 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.
18. Crausman RS, Lynch DA, Mortenson RL, King TE Jr, Irvin CG, Hale VA, et al. Quantitative CT predicts the severity of physiologic dysfunction in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest*, 1996; 109(1):131-7.
19. Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;164(6):1072-6.
20. Cottin V, Harari S, Humbert M, Mal H, Dorfmüller P, Jaïs X, et al., Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J*, 2012; 40(3):630-40.
21. Belkin A, Albright K, Fier K, Desserich J, Swigris JJ. "Getting stuck with LAM": patients perspectives on living with lymphangioleiomyomatosis. *Health Qual Life Outcomes*, 2014;12:79.
22. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol*, 2012; 38(3):282-91.
23. Freitas CS, Baldi BG, Araújo MS, Heiden GI, Kairalla RA, Carvalho CR. Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *J Bras Pneumol*, 2015;41(3):275-80.
24. McCormack, F.X., et al., Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*, 2011;364(17):1595-606.
25. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, Moss J. 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.
26. Neurohr C, Hoffmann AL, Huppmann P, Herrera VA, Ihle F, Leuschner S, et al. Is sirolimus a therapeutic option for patients with progressive pulmonary lymphangioleiomyomatosis? *Respir Res*, 2011;12: 66.
27. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, Ueyama M, Togo S, Sato T. et al. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig*, 2013;51(3):175-83.
28. Yao J, Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, Stylianou M, Moss J. Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014; 190(11): 1273-82.

29. Baldi BG, Medeiros Junior P, Pimenta SP, Lopes RI, Kairalla RA, Carvalho CR. Evolution of pulmonary function after treatment with goserelin in patients with lymphangioleiomyomatosis. *J Bras Pneumol*, 2011; 37(3): 375-9.
30. Baldi BG, Carvalho CR. Is there still a role for hormonal blockade in lymphangioleiomyomatosis? *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014;50(3): 665.
31. Chang WY, Cane JL, Kumaran M, Lewis S, Tattersfield AE, Johnson SR. A 2-year randomised placebo-controlled trial of doxycycline for lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*, 2014; 43(4):1114-23.
32. Pimenta SP, Baldi BG, Kairalla RA, Carvalho CR. Doxycycline use in patients with lymphangioleiomyomatosis: biomarkers and pulmonary function response. *J Bras Pneumol*, 2013;39(1): 5-15.
33. Baldi BG, Ribeiro Carvalho CR. Doxycycline in lymphangioleiomyomatosis: not all questions are answered. *Eur Respir J*, 2014; 43(5):1536-7.
34. Araujo MS, Baldi BG, Freitas CS, Albuquerque AL, Marques da Silva CC, Kairalla RA et al., Pulmonary rehabilitation in lymphangioleiomyomatosis: a controlled clinical trial. *Eur Respir J*, 2016; 47(5):1452-60.
35. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, Caines A, Evans A, Snow NJ, et al., The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant*, 2005; 24(9):1247-53.
36. Taveira-DaSilva AM, Pacheco-Rodriguez G, Moss J. The natural history of lymphangioleiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis. *Lymphat Res Biol*, 2010; 8(1):9-19.
37. Oprescu N, McCormack FX, Byrnes S, Kinder BW. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangioleiomyomatosis: a population-based registry. *Lung*, 2013;191(1):35-42.
38. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1997;336(2): 111-7.
39. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, Jardim C, Rabelo R, Amato MB, et al., N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2005;25(3):509-13.
40. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62(25 Suppl): D34-41.
41. Channick, R, T.L. Williamson, Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Clin*, 2004; 22(3): 441-52i.
42. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;159(6): 1925-32.
43. Rabinovitch, M. Pathobiology of pulmonary hypertension. Extracellular matrix. *Clin Chest Med*, 2001; 22(3): 433-49, viii.
44. Walford G, Loscalzo J. Nitric oxide in vascular biology. *J Thromb Haemost*, 2003; 1(10): 2112-8.

45. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A,, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005;172(2):189-94.
46. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins Bdo C, Arakaki JS, Souza R. [Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo]. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 2006; 52(3): 139-43.
47. Hoette S, Jardim C, Souza Rd.. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol*, 2010;36(6): 795-811.
48. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE., et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;179(7): 615-21.
49. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K., et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*, 2016; 4(4):306-22.
50. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al., [Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2014;42 Suppl 1: 55-66.
51. Minai OA, Fessler H, Stoller JK, Criner GJ, Scharf SM, Meli Y, et al. Clinical characteristics and prediction of pulmonary hypertension in severe emphysema. *Respir Med*, 2014;108(3): 482-90.
52. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodriguez-Roisin R, Rios J, et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015;10:1313-20.
53. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R,.et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*, 2005; 127(5):1531-6.
54. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2007;132(3): 998-1006.
55. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*, 2007; 30(4):715-21.
56. Rivera-Lebron BN, Forfia PR, Kreider M, Lee JC, Holmes JH, Kawut SM., Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2013;144(2): 564-70.
57. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggat R, Belperio JA, Ross DJ, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*, 2008;102(9):1305-10.
58. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2006;129(3):746-52.
59. Raghu G, Nathan SD, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J*, 2015; 46(5):1370-7.

60. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*, 2014;73(7):1340-9.
61. Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CW, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest*, 2007;132(5):1573-8.
62. Krymskaya VP, Snow J, Cesarone G, Khavin I, Goncharov DA, Lim PN, et al. mTOR is required for pulmonary arterial vascular smooth muscle cell proliferation under chronic hypoxia. *FASEB J*, 2011; 25(6):1922-33.
63. Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000; 25(24): 3130-9.
64. Zimmermann CS, Carvalho CR, Silveira KR, Yamaguti WP, Moderno EV, Salge JM, et al. Comparison of two questionnaires which measure the health-related quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Braz J Med Biol Res*, 2007;40(2):179-87.
65. Mathai SC, Suber T, Khair RM, Kolb TM, Damico RL, Hassoun PM. Health-related Quality of Life and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*, 2016;13(1): 31-9.
66. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*, 2007; 33(4):397-406.
67. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol*, 2007; 33(5): 527-35.
68. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*, 1999;32(6): 703-17.
69. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res*, 1999; 32(6): 729-37.
70. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010;23(3): 225-39; quiz 332-4.
71. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, et al., Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013; 26(1):1-14.
72. Bueno MC, Bernardo MPL, Salgado AA. Ecocardiografia na triagem e seguimento da hipertensão pulmonar. *Pulmao RJ*, 2015.
73. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, et al., Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*, 2009; 119(11): 1518-23.
74. Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza R. Schistosomiasis and pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med*, 2011;5(5): 675-81.
75. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*, 2012; 39(1):112-8.

76. Costa EL, Jardim C, Bogossian HB, Amato MB, Carvalho CR, Souza R. Acute vasodilator test in pulmonary arterial hypertension: evaluation of two response criteria. *Vascul Pharmacol*, 2005; 43(3): 143-7.
77. Vachiéry JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*, 2012; 21(126): 313-20.
78. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2004; 126(1 Suppl):14S-34S.
79. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H,, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43(12 Suppl S): 40S-47S.
80. Gavilanes F, Alves Jr JL, Fernandes C, Prada LF, Jardim CV, Morinaga LT, et al., Left ventricular dysfunction in patients with suspected pulmonary arterial hypertension. *J Bras Pneumol*, 2014; 40(6): 609-16.
81. Statement, A., Guidelines for the six minute walk test. *Am J Resp Crit Care Med*, 2002; 166: 111-117.
82. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016; 69(2): 177.
83. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2004;351(16):1655-65.
84. Medeiros P Jr, Lorenzi-Filho G, Pimenta SP, Kairalla RA, Carvalho CR. Sleep desaturation and its relationship to lung function, exercise and quality of life in LAM. *Respir Med*. 2012;106(3):420-8.
85. Mahler DA, Mackowiak JI. Evaluation of the short-term 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with COPD. *Chest* 1995; 107: 1585-1589.
86. Ciconelli RM. Translation and validation to the Portuguese of the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) doctoral thesis. Sao Paulo, Brazil: Federal University of Sao Paulo, 1997.