

Avaliação dos efeitos da doxiciclina sobre o bloqueio de metaloproteinases e na evolução funcional das pacientes com linfangioleiomiomatose

SUZANA PINHEIRO PIMENTA

Orientador: Prof.Dr.Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho

Programa de Pneumologia

RESUMO

A Linfangioleiomiomatose (LAM) é uma rara afecção, caracterizada pela substituição do parênquima pulmonar por cistos, resultando em prejuízo na troca gasosa e progressiva piora funcional. A patogênese da formação dos cistos permanece incerta, mas tem sido associada à hiperreatividade de metaloproteinases (MMP), principalmente MMP-2 e -9. Neste estudo foram avaliados os efeitos da doxiciclina, um potente inibidor de MMP, sobre a eficácia no bloqueio dos níveis sérico e urinário das MMP-2 e -9 após 12 meses de tratamento, bem como sobre os parâmetros funcionais das pacientes com LAM. Foi delineado um ensaio clínico prospectivo, não randomizado e não controlado, no qual as pacientes com LAM receberam doxiciclina (100 mg/dia) por 12 meses, realizando avaliações nos meses basal, 6^o e 12^o mês, através de prova de função pulmonar completa, teste de caminhada de seis minutos (TC6M), questionário de qualidade de vida (SF-36) e coleta de amostras de urina e sangue para dosagem das MMP-2 e -9. No total, 31 pacientes, com idade média (DP) de 43 (8) anos e diagnóstico estabelecido de LAM, receberam doxiciclina durante 12 meses. Após análise, observou-se bloqueio efetivo sobre a MMP-9 urinária, sendo a mediana (IQ) pré-doxiciclina de 10.487 pg/mL (4.565-20.963) e de 4.061 pg/mL (712-9.985) após 12 meses de doxiciclina ($p < 0,001$). A MMP-2 sérica foi igualmente bloqueada, sendo a mediana (IQ) basal de 0 pg/mL (0-833) e de 0 pg/mL (0-179) após 12 meses

($p=0,005$). Não houve mudança significativa na MMP-9 sérica e os níveis urinários de MMP-2 não foram detectados nas pacientes. Na análise funcional, apesar de ter havido declínio de 70 mL na média do VEF1 das 31 pacientes, após 12 meses de tratamento, observou-se dois grupos distintos funcionalmente e em relação à qualidade de vida. Estes grupos foram obtidos de acordo com a variação do VEF1, sendo o primeiro grupo compreendido por 13 pacientes, em que o VEF1 permaneceu estável ou aumentou (G1), e o segundo com 18 pacientes que apresentaram queda no VEF1 (G2). A mediana (IQ) da variação do VEF1 em mL no grupo G1 foi de 70 mL (30 - 110) e no grupo G2 foi de - 140 mL [-260 - (- 110)], sendo $p < 0,001$. A mediana da variação da CVF também seguiu a mesma tendência, havendo ganho de 170 mL (30 - 250) no G1 e perda de - 20mL [-300 -(-80)] no G2 ($p = 0,005$). Embora não tenham sido observadas variações importantes nos volumes pulmonares, DLCO e no TC6M, o G1 apresentou melhora significativa nos domínios do SF-36 em relação ao G2. Foram observados alguns marcadores funcionais de resposta à doxícilina, quando comparados G1 e G2 antes do início do tratamento, demonstrando que pacientes com maior relação VEF1/CVF e menor CPT apresentaram melhor resposta. Epigastria, náuseas e diarreia foram os efeitos adversos mais prevalentes, na maioria das vezes auto-limitados. Concluindo, pela primeira vez conseguiu-se evidenciar, em pacientes com LAM, a redução dos níveis séricos e urinários de MMP após uso de doxícilina por 12 meses, mostrando-se uma medicação segura e aparentemente efetiva em tratar um subgrupo de pacientes funcionalmente menos obstruídas, com efeitos colaterais leves e toleráveis.

Descritores: linfangioleiomiomatose; metaloproteinases da matriz;doxícilina; fator D de crescimento do endotélio vascular.