

Mariana Sponholz Araujo

**Avaliação do impacto de um programa de reabilitação
pulmonar na capacidade de exercício em portadoras
de 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. Bruno Guedes Baldi

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Araujo, Mariana Sponholz

Avaliação do impacto de um programa de reabilitação pulmonar na capacidade de exercício em portadores de linfangioleiomiomatose / Mariana Sponholz Araujo. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho.

Coorientador: Bruno Guedes Baldi.

Descritores: 1.Linfangioleiomiomatose 2.Reabilitação 3.Exercício
4.Tolerância ao exercício/fisiologia 5.Teste de esforço 6.Qualidade de vida

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, Jairo, meu maior exemplo na medicina.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Jairo, que me inspirou a querer ser médica, e mais tarde, pneumologista. Que me incentivou a querer mais na minha carreira profissional. Pelo amor com que se dedica aos pacientes. e porque ao longo da minha formação, conheci excelentes profissionais, mas nenhum que exemplificasse tão bem o significado de ser médico.

À minha mãe, Rita, professora de literatura, por ter me ensinado a gostar de ler e escrever, o que tornou mais fácil a tarefa de escrever a tese. Pela dedicação a nossa família, pelo amor incondicional sempre.

Ao meu irmão, Fabiano, pelas visitas, pelo companheirismo, por aceitar o fato de que agora eu serei a mais graduada da família (risos). Por revisar o texto da tese e ter se tornado um advogado que sabe mais sobre LAM do que muitos médicos.

À minha avó e, sobretudo amiga, Leonilda, como eu gostaria que você estivesse aqui para dividir essa conquista.

Ao meu orientador Dr. Carlos de Carvalho, de quem certa vez foi dito “ famoso por recrutar alvéolos, mas também com uma excelente capacidade de recrutar pessoas”. Obrigada por ter me “recrutado”, aprendi muito com o senhor e certamente não me arrependo do dia em que resolvi entrar para o seleto grupo do interstício e da LAM. Agradeço ainda, não só por ter encontrado tempo em sua rotina corrida para discussões sobre a tese, mas por sempre me receber com um sorriso no rosto e a frase “ minha pós-graduanda favorita...”

Ao meu coorientador Bruno Baldi, pelo perfeccionismo, por me ensinar desde a escrever um artigo científico até a realizar cálculos estatísticos, por responder as minhas dúvidas sempre, fins de semana, feriados, enfim...sempre. Pelo exemplo de médico e pesquisador, na nossa opinião o melhor de sua geração e, principalmente, pela sua amizade.

Aos amigos intersticiais Carolina Freitas, Glaucia Itamaro Heiden, Daniel Pereira Antunes, Olivia Meira Dias, Letícia Kawano-Dourado e Alexandre Kawassaki, porque aprendi muito com cada um de vocês e levarei muitas saudades desses anos de convivência. E ao chefe do ambulatório de doenças intersticiais, Dr Ronaldo Kairalla,

que certa vez me disse que gostava de mim porque eu discordava dele. Por termos em comum a percepção de que o contraponto é fundamental para o aprendizado. Aprendi muito com a sua “mania” de discordar sempre. E ainda, pelas incontáveis risadas.

Aos funcionários da função pulmonar, pelos muitos encaixes, pelo auxílio nos exames, por terem possibilitado a execução desse projeto em um tempo tão curto. Em especial, à Edilene de Moraes, com quem realizei os exames de ergoespirometria, por me ensinar muito sobre a execução dos exames e pelas risadas nas manhãs de segunda-feira. A João Marcos Salge, responsável pelo serviço de função pulmonar, pela ajuda com os horários para a realização dos exames e na interpretação dos mesmos, e a Thiago Fagundes e Alexandre Trindade, porque laudar com vocês foi muito mais divertido. E ainda, a André Albuquerque, pela ajuda na elaboração e discussão desse projeto.

A Celso de Carvalho, responsável pelo serviço de reabilitação pulmonar, pela ajuda desde a elaboração do projeto até sua execução. Por ter me ensinado muito sobre reabilitação e por ter respondido meus enormes e-mails com dúvidas “piores que as dos revisores de revistas”. A equipe de reabilitação, especialmente aos fisioterapeutas: Cibele Berto, Patrícia Rocco e Felipe Mendes que foram os responsáveis pelo treinamento das pacientes do projeto.

Aos outros mestres com quem tive a oportunidade de conviver nessa trajetória, especialmente a Dr. Mário Terra, Dr. Ubiratan, Dr. Alberto Cukier, Dra. Carmen Valente e à Dra. Teresa, que além dos ensinamentos na enfermagem, nos recebeu por tantas vezes nos memoráveis churrascos na chácara. Aos professores da disciplina de metodologia Dr. Rogério de Souza, Dra. Juliana Ferreira, Dr. Eduardo Leite, e também à Dr. Geraldo Lorenzi por contribuírem com críticas a elaboração do projeto e a escrita do artigo. Ao Dr. Oliver Nascimento, Dra. Eloara Viera e Dr. Ronaldo Kairalla pelas críticas na qualificação que muito contribuíram para o resultado final desse trabalho.

Aos funcionários André Ribeiro, Lusinete e Carmen, pela pronta ajuda sempre que precisei.

Aos meus grandes amigos na pneumologia, José Leônidas Alves Junior, Francisca Gavilhanes, Carolina Salim, Juliana Pinaffi, Samia Rached, Rodrigo Athanazio, Priscila Cilene Leon, Maria Cecília Maiorano, e novamente, Daniel, Carol e Gláucia, por terem

feito o tempo passar mais depressa, pelas incontáveis conversas, reuniões, bares, viagens e até, estudos, se não fosse por esses momentos não sei se eu teria “encarado” a pós-graduação. Principalmente, à Francisca Gavilhanes, porque eu jamais iria imaginar que a minha melhor amiga em São Paulo seria equatoriana, pelo companheirismo de sempre.

Agradeço especialmente às pacientes que participaram desse projeto, pela confiança, pelo empenho, por me ensinarem tanto, não só sobre a medicina mas também sobre a vida.

EPÍGRAFE

“Não sabendo que era impossível, foi lá e fez”

Jean Cocteau

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas:

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

SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

Sumário

1. INTRODUÇÃO	26
1.1. Linfangioleiomiomatose:	27
1.1.1. Considerações iniciais	27
1.1.2. Epidemiologia.....	27
1.1.3. Fisiopatologia	27
1.1.4. Quadro clínico	28
1.1.5. Imagem	29
1.1.6. Função pulmonar	29
1.1.7. Qualidade de vida, ansiedade e depressão	30
1.1.8. Diagnóstico	30
1.1.9. Patologia	30
1.1.10. Tratamento.....	31
1.1.11. Evolução e prognóstico	33
1.2. Exercício	34
1.2.1. Teste de exercício cardiopulmonar (TECP) e Fisiologia do Exercício..	34
1.2.2. Treinamento – atividade física aeróbica.....	37
1.2.3. LAM e limitação à atividade física	38
1.3. Reabilitação pulmonar	40

1.3.1 Definição	40
1.3.2 Intolerância à atividade física e doenças pulmonares crônicas.....	41
1.3.3. Benefícios:	41
1.3.4. Desfechos em reabilitação pulmonar	42
1.4. Racional do estudo	44
2. HIPÓTESE DO ESTUDO	45
3. OBJETIVOS	47
3.1 Objetivo Primário	48
3.2 Objetivos Secundários	48
4. METODOLOGIA.....	49
4.1. Desenho do estudo:.....	50
4.2. População.....	50
4.2.1. Critérios de Inclusão:	50
4.2.2. Critérios de Exclusão:	51
4.2.3. Cálculo amostral e alocação de pacientes:	51
4.3. Aprovação e registro da pesquisa	51
4.4. Delineamento do estudo:	52
4.5. Avaliações	53
4.5.1. Variáveis clínicas:	53
4.5.2. Classificação da dispneia e da incapacidade funcional	54
4.5.3. Avaliação do nível de atividade física diária:	54
4.5.4. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde:	55
4.5.5. Avaliação de ansiedade e depressão:	56
4.5.6. Espirometria forçada e lenta:	56
4.5.7. Pletismografia de corpo inteiro:.....	57
4.5.8. Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL _{CO}):.....	58
4.5.9. Teste de caminhada de seis minutos (TC6M):.....	58
4.5.10. Teste de exercício cardiopulmonar máximo incremental através de cicloergômetro:.....	59
4.5.11. Teste de exercício cardiopulmonar submáximo com carga constante, através de cicloergômetro:.....	62

4.5.12. Avaliação da força muscular:	63
4.5.13. Reabilitação	64
4.6. Análise estatística:.....	66
5. RESULTADOS.....	67
5.1. Casuística e características gerais	68
5.2. Avaliações iniciais.....	70
5.2.1. Dispneia, nível de atividade física diária, qualidade de vida relacionada à saúde e ansiedade e depressão	70
5.2.2. Função Pulmonar	72
5.2.3 Teste de caminhada de seis minutos (TC6M).....	74
5.2.4. Teste de exercício cardiopulmonar máximo incremental em cicloergômetro	75
5.2.5. Teste de uma repetição máxima (1 RM)	77
5.3. Desfechos.....	77
5.3.1. Caracterização das variações no TECP com carga constante antes e após intervenção ou observação	77
5.3.2. Caracterização da dispneia, nível de atividade física diária, qualidade de vida relacionada à saúde e ansiedade e depressão antes e após intervenção ou observação	84
5.3.3. Caracterização das variações nas PFP antes e após intervenção ou observação	87
5.3.4. Caracterização das variações no TC6M antes e após intervenção ou observação	88
5.3.5. Caracterização das variações no 1 RM antes e após intervenção ou observação	90
5.3.6. Correlações.....	90
6. DISCUSSÃO	93
7. CONCLUSÕES	103
8. REFERÊNCIAS.....	105
9. SUPLEMENTO.....	118
10. ANEXOS	125

LISTA DE SIGLAS

ATS: *American Thoracic Society*

BD: broncodilatador

BDI: Índice de Dispneia Basal

Borg D: escore de Borg de dispneia

Borg P: escore de Borg de perna

CAPPesq: Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CI: capacidade inspiratória

CPT: capacidade pulmonar total

CRF: capacidade residual funcional

CVF: capacidade vital forçada

DL_{CO}: difusão do monóxido de carbono

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

ECG: eletrocardiograma

ERS: *European Respiratory Society*

ET: esclerose tuberosa

FC: frequência cardíaca

FR: frequência respiratória

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina

HADS: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

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

HD: hiperinsuflação dinâmica

HMB-45: *human melanoma black* - 45

IMC: índice de massa corporal

IQ: interquartil

LAM: linfangioleiomiomatose

MMII: membros inferiores

MMP: metaloproteinase

mMRC: escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada

mTOR: *mammalian target of rapamycin*

NYHA: *New York Heart Association*

PA: pressão arterial

PETCO₂: pressão expiratória final de dióxido de carbono

PETO₂: pressão expiratória final de oxigênio

PFP: prova de função pulmonar

RP: reabilitação pulmonar

SGRQ: Questionário Respiratório de *St George's*

SpO₂: saturação periférica de oxigênio

TC: tomografia computadorizada

TC6M: teste de caminhada de seis minutos

TDI: Índice Transicional de Dispneia

TECP: teste de exercício cardiopulmonar

TIMP: inibidor de metaloproteinase

Tlim: tempo até o limite da tolerância

TSC: complexo esclerose tuberosa

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEGF-D: fator de crescimento endotelial vascular - D

VPFE: volume pulmonar ao final da expiração

VR: volume residual

VRE: volume de reserva expiratório

VRI: volume de reserva inspiratório

VVM: ventilação voluntária máxima

V_E : ventilação-minuto

V_T : volume corrente

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

$\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio

$\dot{V}O_2/FC$: pulso de oxigênio

RER: quociente respiratório

%VVM: reserva ventilatória

1 RM: teste de uma repetição máxima

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

bpm: batimentos por minuto

ex: exemplo

irpm: incursões respiratórias por minuto

kg: quilograma

kg/m²: quilo por metro quadrado

L: litros

L/min: litros por minuto

m: metros

mcg: microgramas

min: minutos

mL: mililitros

mL/bat/min: mililitros por batimento por minuto

mL/kg/min: mililitros por quilo por minuto

mL/min: mililitros por minuto

mm: milímetros

mmHg: milímetros de mercúrio

n: número

rpm: rotações por minuto

s: segundos

W: watts

%: porcentagem

% máx pred: porcentagem do máximo predito

% pred: porcentagem do predito

α : alfa

vs.: versus

>: maior

<: menor

\geq : maior ou igual

\leq : menor ou igual

\pm : mais ou menos

Δ : variação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados clínicos, demográficos e antropométricos das pacientes com LAM incluídas no estudo.....	69
Tabela 2	Comparação das variáveis iniciais, obtidas nas escalas de dispneia, nível de atividade física diária, qualidade de vida relacionada à saúde e ansiedade e depressão entre os grupos intervenção e controle.....	72
Tabela 3:	Comparação das variáveis da prova de função pulmonar inicial entre os grupos intervenção e controle.....	73
Tabela 4	Comparação das variáveis obtidas do teste de caminhada de seis minutos inicial entre os grupos intervenção e controle.....	74
Tabela 5	Comparação dos dados obtidos no pico do esforço e da avaliação de HD no TECP máximo incremental em cicloergômetro entre os grupos intervenção e controle.....	75
Tabela 6	Comparação das variáveis obtidas no teste de 1 RM inicial entre os grupos intervenção e controle.....	77
Tabela 7	Comparação dos dados pré e pós intervenção / observação obtidos no TECP com carga constante nos grupos intervenção e controle.....	80
Tabela 8	Comparação da variação dos dados pré e pós intervenção / observação obtidos nos TECP com carga constante, entre os grupos intervenção e controle.....	81
Tabela 9	Comparação da diferença entre as variáveis pré e pós intervenção / observação, obtidas nas escalas de dispneia, nível de atividade física	

diária, qualidade de vida relacionada à saúde, e ansiedade e depressão, entre os grupos intervenção e controle.....86

Tabela 10 Comparação da variação dos valores pré e pós intervenção / observação da prova de função pulmonar entre os grupos intervenção e controle.....88

Tabela 11 Comparação da diferença entre as variáveis obtidas do teste de caminhada de seis minutos inicial e final entre os grupos intervenção e controle.....89

Tabela 12 Comparação da diferença das variáveis obtidas do teste de 1 RM inicial e final entre os grupos intervenção e controle.....90

Tabela 13 Correlação entre a variação do Tlim (s) com dispneia, número total de passos diários, qualidade de vida, função pulmonar, distância caminhada no TC6M, $\dot{V}O_2$ de pico (%pred) no TECP incremental e variáveis do TECP com carga constante.....91

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	TC de tórax na LAM em paciente com doença leve.....	29
Figura 2	TC de tórax na LAM em paciente com doença avançada.....	29
Figura 3	Caracterização das células de LAM: morfologia e imunohistoquímica.....	31
Figura 4	Fluxograma de avaliação.....	53
Figura 5	Modelo do pedômetro utilizado.....	55
Figura 6	Pletismografia.....	58
Figura 7	Corredor de 30 m utilizado no TC6M.....	59
Figura 8	Teste cardiopulmonar.....	62
Figura 9	1 RM do quadríceps.....	64
Figura 10	Pacientes realizando exercício aeróbico e de força na reabilitação pulmonar.....	65
Figura 11	Organograma – pacientes avaliadas para inclusão no estudo.....	69
Figura 12	Evolução do Tlim no TECP em carga constante da avaliação inicial até o término da intervenção ou observação.....	78
Figura 13	<i>Box plots</i> – comparação das variáveis com mudança significativa no TECP em carga constante no grupo intervenção.....	79

Figura 14	<i>Box plots</i> – comparação da evolução do Borg D e do Borg P ao longo do TECP com carga constante.....	83
Figura 15	Comparação do $\dot{V}O_2$, FC (bpm), reserva ventilatória e CI pré e pós RP ao longo do TECP com carga constante.....	83
Figura 16	<i>Box plots</i> – comparação do TDI entre os grupos intervenção e controle.	85
Figura 17	Variação do escore de SGRQ.....	86
Figura 18	Evolução da distância caminhada no TC6M da avaliação inicial até o término da intervenção ou observação.....	89
Figura 19	Correlações entre variação do Tlim no TECP em carga constante com a variação do BDI, variação do 1 RM total (%), variação do Borg D <i>isotime</i> e com a variação do Borg P <i>isotime</i>	91

SUPLEMENTO

Suplemento 1	Dados clínicos, demográficos e antropométricos das pacientes com LAM (incluindo pacientes que não concluíram o estudo).....119
Suplemento 2	Comparação das variáveis da prova de função pulmonar inicial entre os grupos intervenção e controle (incluindo pacientes que não concluíram o estudo).....120
Suplemento 3	Comparação dos dados obtidos no pico do esforço e da avaliação de HD no TECP incremental entre os grupos intervenção e controle (incluindo pacientes que não concluíram o estudo).....121
Suplemento 4	Comparação das variáveis obtidas no TECP com carga constante inicial entre os grupos intervenção e controle.....123

RESUMO

Araujo MS. *Avaliação do impacto de um programa de reabilitação pulmonar na capacidade de exercício em portadoras de linfangioleiomiomatose* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma neoplasia de baixo grau, frequentemente associada à redução na capacidade de exercício, secundária a múltiplos fatores incluindo alteração de troca gasosa, limitação ventilatória e hiperinsuflação dinâmica (HD). A reabilitação pulmonar (RP) tem benefícios bem estabelecidos em diversas doenças pulmonares crônicas, porém não foi estudada na LAM. **Objetivos:** Avaliar o impacto de um programa de RP, comparativamente a um grupo controle, em portadoras de LAM, nos seguintes parâmetros: capacidade de exercício (objetivo primário), HD, dispneia, nível de atividade física diária, qualidade de vida, ansiedade e depressão, função pulmonar e força muscular. **Metodologia:** Ensaio clínico, controlado, não-randomizado, incluindo 21 pacientes com LAM no grupo RP e 19 no grupo controle. A RP teve duração de 3 meses, compreendendo 24 sessões de uma hora de duração (30 minutos de exercício aeróbico e 30 minutos de treinamento de força muscular). A avaliação inicial incluiu um teste de exercício cardiopulmonar (TECP) máximo incremental. As seguintes variáveis foram avaliadas antes e após a RP ou observação (grupo controle): capacidade de exercício, através do tempo até o limite da tolerância (Tlim) no teste de exercício cardiopulmonar (TECP) com carga constante; distância percorrida e dessaturação de oxigênio no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M); dispneia (escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada – mMRC, Índice de Dispneia Basal – BDI, e Índice Transicional de Dispneia – TDI); nível de atividade física diária (pedômetro); qualidade de vida relacionada à saúde (Questionário Respiratório de *St George's*, SGRQ); ansiedade e depressão (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, HADS); provas de função pulmonar (PFP) e força muscular (uma repetição máxima, 1 RM). **Resultados:** Não houve diferença nas características basais entre os grupos RP e controle em relação à: idade (45 ± 11 vs.

40 ± 9 anos, p = 0,21), VEF₁ (74 ± 30 vs. 70 ± 27% pred, p = 0,67), DL_{CO} (67 ± 33 vs. 64 ± 30% pred, p = 0,79), carga máxima (77 ± 33 vs. 76 ± 35 W, p = 0,93) e $\dot{V}O_2$ pico (17 ± 5 vs. 16 ± 4 ml/ kg/ min; p = 0,52) no TECP incremental. O grupo RP apresentou melhora comparativamente ao grupo controle em (expressos em mediana [intervalo interquartil]): Tlim (169 s [2 – 303 s] vs. -33 s [-129 – 39 s], p = 0,001) e $\dot{V}O_2$ (11% [2 – 26%] vs. -2% [-7 – 5% pred], p = 0,001) no TECP com carga constante, mMRC (0 [-1 – 0] vs. 0 [0 – 1], p < 0,001), TDI (3 [2 – 3] vs. 0 [-2 – 0], p < 0,001), números de passos diários (752 [-694 – 1814] vs. -138 [-830 – 208], p = 0,02), SGRQ (-8 [-16 – 2] vs. 2 [-4 – 5], p = 0,002, distância caminhada no TC6M (59 m [13 – 81] vs. 20 [-12 – 30], p = 0,002) e 1 RM para todos os grupamentos musculares treinados (ex. quadríceps 39% [20 – 70%] vs. 4% [0 – 17%], p < 0,001). Houve uma tendência de melhora nos sintomas de depressão e HADS total. HD, dessaturação ao exercício, sintomas de ansiedade e PFP não melhoraram após RP. Houve correlação moderada entre o aumento do Tlim e as variações da mMRC, do $\dot{V}O_2$ de pico no TECP com carga constante, do Borg dispneia *isotime* e do Borg de pernas *isotime*. **Conclusões:** A RP está associada à melhora na capacidade de exercício, dispneia, nível de atividade física diária, qualidade de vida relacionada à saúde e força muscular em pacientes com LAM. O principal mecanismo sugerido é adaptação da musculatura periférica.

Descritores: linfangioleiomiomatose; reabilitação; exercício; tolerância ao exercício/fisiologia; teste de esforço; qualidade de vida.

SUMMARY

Araujo MS. *Evaluation of the impact of a pulmonary rehabilitation program on exercise capacity in patients with lymphangioleiomyomatosis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Introduction: Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a low-grade neoplasm, which is frequently associated with reduced exercise capacity, secondary to multiple factors including gas exchange impairment, ventilatory limitation and dynamic hyperinflation (DH). Pulmonary rehabilitation (PR) has proven benefits in many chronic pulmonary diseases but it was not evaluated in LAM. **Objectives:** To evaluate the impact of a PR program in women with LAM, when compared to a control group, in the following parameters: exercise capacity (primary outcome), DH, dyspnea, daily physical activity, quality of life, anxiety and depression, lung function and muscle strength. **Methods:** A non-randomized controlled clinical trial that included 21 LAM patients in the PR group and 19 in the control group. The PR program lasted 3 months, comprising 24 sessions of 1 hour (30 minutes of aerobic exercise and 30 minutes of muscle strength training). The initial evaluation included a maximum incremental cardiopulmonary exercise test (CPET). The following variables were assessed before and after PR or observation (control group): exercise capacity using the tolerable limit duration (Tlim) in constant work rate (CWR) exercise testing; walking distance and oxygen desaturation (six-minute walk test, 6MWT), dyspnea (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC; Basal Dyspnea Index – BDI, and Transitional Dyspnea Index –TDI); daily physical activity (pedometer); health-related quality of life (St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ); anxiety and depression (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS); pulmonary function tests (PFT) and muscle strength (one-repetition maximum, 1RM). **Results:** There was no difference in baseline characteristics between the PR and control groups related to age (45 ± 11 vs. 40 ± 9 years, $p = 0.12$), FEV1 (74 ± 30 vs. $70 \pm 27\%$ pred, $p = 0.67$), DL_{CO} (67 ± 33 vs. $64 \pm 30\%$ pred, $p = 0.79$), maximum work rate (77 ± 33 vs. 76 ± 35 W, $p = 0.93$) and peak $\dot{V}O_2$ (17 ± 5 vs. 16 ± 4 ml/ kg/ min; $p = 0.52$) in incremental CPET. The PR group had a significant

improvement when compared to the control group in (expressed in median [interquartile range]): Tlim (169 s [2 – 303 s] vs. -33 s [-129 – 39 s], $p = 0.001$) and $\dot{V}O_2$ (11% [2 – 26%] vs. -2% [-7 – 5% pred], $p = 0.001$) in CWR exercise testing, mMRC (0 [-1 – 0] vs. 0 [0 – 1], $p < 0.001$), (TDI (3 [2 – 3] vs.0 [-2 – 0], $p < 0.001$), daily steps (752 [-694 – 1814] vs. -138 [-830 – 208], $p = 0.02$), SGRQ (-8 [-16 – 2] vs. 2 [-4 – 5], $p = 0.002$), walking distance in 6MWT (median 59 m [13 – 81] vs. 20 [-12 – 30], $p = 0.002$) and 1 RM for all muscle groups trained (ex. quadriceps 39% [20 – 70%] vs. 4% [0 – 17%], $p < 0.001$). There was a trend towards improvement in depression symptoms and total HADS. DH, desaturation during exercise, anxiety symptoms and PFT did not improve after PR. There was a moderate correlation between increased Tlim and variations of mMRC, peak $\dot{V}O_2$ in CWR exercise testing, Borg dyspnea isotime and Borg leg discomfort isotime. **Conclusions:** PR is associated with improvements in exercise capacity, dyspnea, daily physical activity, health-related quality of life and muscle strength in patients with LAM. The main mechanism suggested is peripheral muscles adaptation.

Descriptors: lymphangioliomyomatosis; rehabilitation; exercise; exercise tolerance/physiology; exercise test; quality of life.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Linfangioleiomiomatose:

1.1.1.Considerações iniciais

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma doença caracterizada pela proliferação de células musculares lisas atípicas (células LAM) ao redor das vias aéreas, vasos sanguíneos e linfáticos, podendo determinar obstrução dessas estruturas, formação de cistos e alteração da função pulmonar ¹⁻⁵. A doença também pode acometer outros órgãos, especialmente rins e linfonodos ^{1,2}.

O conceito mais aceito na atualidade considera a LAM uma neoplasia de baixo grau, destrutiva e com potencial metastático ⁶. A LAM pode ocorrer isoladamente (LAM esporádica) ou associada ao complexo da esclerose tuberosa (ET). A ET é uma doença neurocutânea esporádica ou de herança autossômica dominante caracterizada por hamartomas em pele, olhos, rins, coração e sistema nervoso central, crises convulsivas e retardo mental ^{1,2}.

1.1.2. Epidemiologia

A LAM é uma doença rara, que acomete predominantemente mulheres em idade reprodutiva ¹⁻⁵, cuja prevalência estimada é de um a dois casos para um milhão de habitantes, valor provavelmente subestimado devido à doença ser pouco conhecida e subdiagnosticada ^{7, 8}. Não existem dados de prevalência no Brasil. Nas pacientes com ET, a LAM é muito mais frequente, com prevalência estimada em 15 a 34% ^{3,9}.

1.1.3. Fisiopatologia

A LAM possui etiologia indeterminada e sua fisiopatologia envolve mutações e perda de função dos genes supressores tumorais do complexo esclerose tuberosa (TSC1 e TSC2) ^{1-5, 7}. Essas mutações determinam a perda da regulação da *mamalian target of rapamycin* (mTOR), uma proteína quinase chave que media os fatores de estimulação do crescimento e o metabolismo celular. A via da mTOR regula múltiplas funções celulares incluindo balanço energético, transcrição de proteínas e autofagia e está ativada na maior parte das neoplasias em humanos ^{6, 10}.

Também em decorrência da mutação ocorre um desbalanço entre proteases e anti-proteases, com maior produção de metaloproteinases (MMPs), principalmente MMP 1, 2 e 9, e menor produção de inibidores das MMPs (TIMPs) pelas células de LAM culminando na destruição da matriz de tecido conjuntivo (especialmente colágeno e elastina) ¹¹⁻¹⁴.

Além disso, existe um papel hormonal envolvido na fisiopatologia da LAM, já tendo sido demonstrada a expressão de receptores de estrogênio e progesterona pelas células LAM ¹⁵.

O conceito de que a LAM é uma doença neoplásica, é relativamente novo e uma das bases que fundamentam essa teoria é a de que, em um mesmo paciente, as mutações no TSC encontradas nas lesões pulmonares, renais e linfáticas são idênticas, sugerindo a existência de clonalidade e indicativas de disseminação de um sítio comum, provavelmente extrapulmonar. Além disso existem relatos de recorrência da doença após transplante pulmonar ⁶.

1.1.4. Quadro clínico

As principais manifestações clínicas da doença são: pneumotórax espontâneo recorrente, dispneia (inicialmente aos esforços, com tendência à progressão), tosse seca, quilotórax e, mais raramente, hemoptise ^{1, 2, 16, 17}. Manifestações extrapulmonares incluem: angiomiolipomas renais, linfadenomegalias, massas

abdominais e pélvicas ao longo do eixo axial linfático (linfangioleiomiomas), e ascite quilosa ^{1, 17, 18}.

1.1.5 Imagem

Na tomografia computadorizada (TC) de tórax, o achado característico é a presença de cistos difusos, regulares e de paredes finas, com tamanho e número variados (**Figuras 1 e 2**) que reduzem de tamanho na expiração (indicativo de comunicação com vias aéreas) ¹⁹⁻²¹.

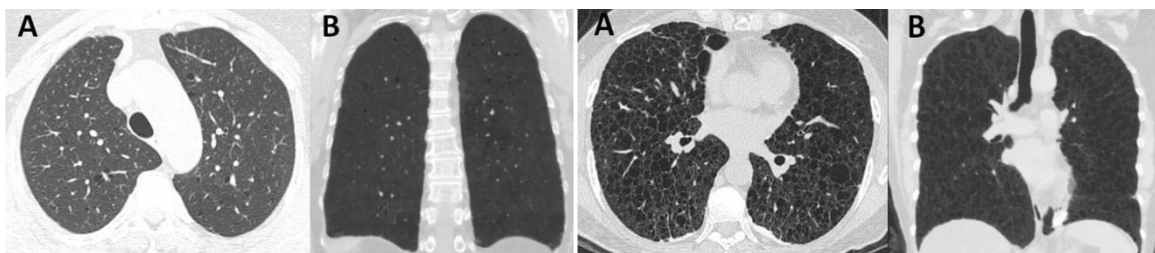


Figura 1. TC de tórax na LAM em paciente com doença leve. Planos axial (A) e coronal (B) mostrando raros cistos.

Figura 2. TC de tórax na LAM em paciente com doença avançada. Planos axial (A) e coronal (B) mostrando múltiplos cistos difusamente distribuídos.

1.1.6. Função pulmonar

As alterações mais frequentemente encontradas nas provas de função pulmonar (PFP) são: (1) redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}), alteração mais precoce da doença; (2) padrão obstrutivo e (3) aprisionamento aéreo, caracterizado por aumento do volume residual (VR) e da relação VR/CPT (CPT - capacidade pulmonar total) ^{7, 17, 22}. Teste de broncodilatação positivo ocorre em até 26% dos casos ⁵.

A obstrução ao fluxo aéreo é secundária ao aumento de resistência das vias aéreas, decorrente da compressão das mesmas pela proliferação das células LAM, associada à perda do recolhimento elástico pulmonar, decorrente da

destruição da matriz de tecido conjuntivo pelo desbalanço entre MMPs e seus inibidores ^{1, 5, 12, 13, 21-23}.

Distúrbio restritivo pode ser identificado, geralmente secundário à presença de quilotórax ou pneumotórax. Hipoxemia pode estar presente na doença avançada ^{5, 7}.

1.1.7. Qualidade de vida, ansiedade e depressão

Vários estudos descreveram uma redução na qualidade de vida relacionada à saúde nas pacientes portadoras de LAM, principalmente nos domínios que refletem sintomas e atividade, mas também em domínios emocionais ^{3, 17, 24}. O estigma de possuir uma doença rara e “incurável”, também tem um impacto importante no campo emocional, nem sempre correlacionado com a gravidade da doença, sendo frequentes sentimentos de frustração e preocupação ²⁵. No nosso conhecimento, não existem estudos específicos de prevalência de ansiedade e depressão na LAM.

1.1.8. Diagnóstico

A presença de cistos característicos na TC de tórax associada ao encontro de no mínimo um dos seguintes: angiomiolipoma renal, quilotórax, ascite quilosa, linfangioleiomioma, envolvimento ganglionar por LAM, ET ou elevação da dosagem sérica de VEGF-D (*vascular endothelial growth factor-D*) autoriza o diagnóstico da doença prescindindo de biópsia pulmonar ^{1, 26, 27}. Na ausência dos critérios definitivos acima citados, a biópsia pulmonar, preferencialmente cirúrgica, está indicada para confirmação diagnóstica ^{1, 26}.

1.1.9. Patologia

As alterações histopatológicas pulmonares são caracterizadas pela presença de nódulos formados pelas células LAM e por múltiplos cistos de distribuição difusa ¹³. Na imunohistoquímica, essas células apresentam positividade para o antígeno α -actina e para o anticorpo monoclonal HMB-45 (*human melanoma black - 45*), que reage com glicoproteínas presentes em pré-melanócitos, sendo marcador exclusivo da doença (**Figura 3**), além de expressarem receptores de estrogênio e progesterona ^{11-13, 15, 21}.

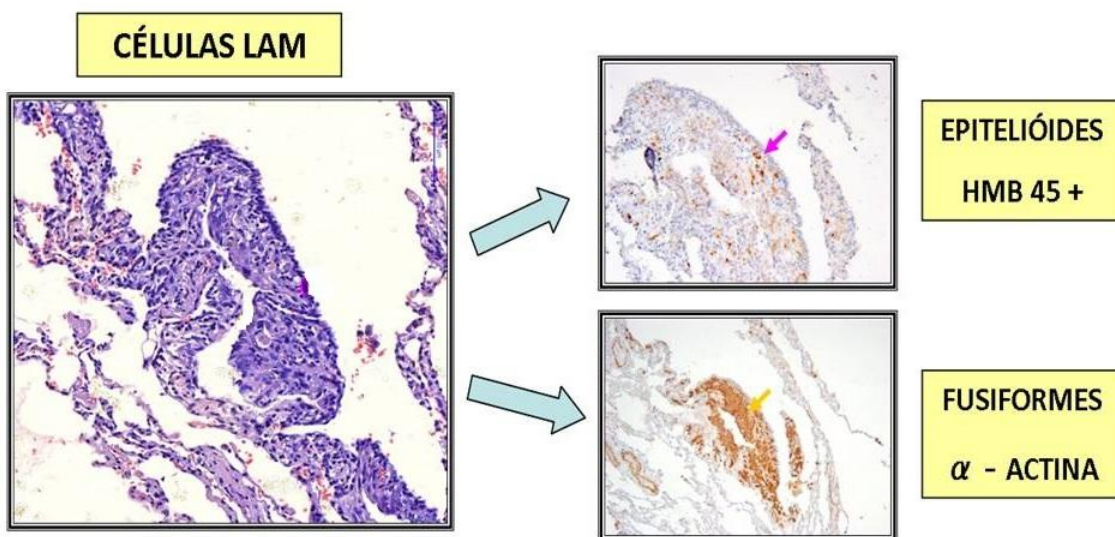


Figura 3: Caracterização das células da LAM: morfologia e imunohistoquímica: Aglomerado de células da LAM, organizadas em nódulos, localizado na parede de um cisto pulmonar. A seta rosa evidencia as células epitelióides e a seta amarela mostra as células fusiformes, responsáveis pela produção das metaloproteinases (MMPs).

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

Imagens gentilmente cedidas pelo Departamento de Patologia do HC-FMUSP.

1.1.10. Tratamento

A) Bloqueio hormonal

Não existe tratamento curativo para a LAM. Por tratar-se de doença de provável gatilho hormonal, notadamente pelo predomínio em mulheres em idade

reprodutiva, piora funcional na gestação e com o uso de estrogênios, além da presença de receptores de estrogênio e progesterona nas células LAM, diversos estudos foram realizados para avaliar os efeitos do bloqueio hormonal na evolução da doença, com resultados controversos ^{1, 15, 26, 28, 29}. Atualmente, a ooforectomia e o tratamento com antagonistas dos receptores de estrogênio não são recomendados. A progesterona e os análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) podem ser considerados na doença progressiva, em mulheres em idade reprodutiva, com reavaliação após seis a doze meses de uso ^{1, 26}. O bloqueio hormonal quando combinado a outras drogas, como os inibidores de mTOR, ainda não foi estudado ³⁰.

B) Inibidores de metaloproteinases (doxiciclina)

Devido ao desbalanço entre MMPs e TIMPs na LAM, observando-se maior atividade de MMPs, o tratamento com inibidores de metaloproteinases foi proposto. Estudos não randomizados demonstraram resultados favoráveis com o uso da doxiciclina em pacientes com doença leve, com redução significativa dos níveis de metaloproteinases ^{14, 31}. Entretanto, um ensaio clínico publicado recentemente, randomizado e placebo controlado, porém com importantes limitações metodológicas, concluiu que a doxiciclina não deve mais ser considerada para o tratamento da LAM, pelo menos isoladamente ³². Ainda faltam estudos para se estabelecer o real papel da doxiciclina e seu potencial benefício na associação com outras medicações para o tratamento da LAM ³³.

C) Inibidores de mTOR

Mais recentemente, inibidores da mTOR têm sido testados. O sirolimo, uma medicação dessa classe, forma um complexo que se liga e inibe a mTOR ^{26, 34, 35}. Um estudo não randomizado demonstrou que o uso desse medicamento promoveu redução do volume de angiomiolipomas renais após 12 meses de

tratamento, observando-se secundariamente melhora da função pulmonar em um subgrupo de pacientes ³⁴. Outro estudo utilizando sirolimo, randomizado e placebo-controlado, observou elevação significativa do VEF1 e da CVF ao final de 12 meses no grupo que utilizou a droga, em comparação ao grupo placebo ³⁵. Entretanto, ainda existem alguns pontos não esclarecidos relacionados ao uso dos inibidores da mTOR, como a dose ideal, a necessidade de dosagem sérica da medicação e sua segurança a longo prazo. Adicionalmente, o tratamento não é definitivo, uma vez que, ao se interromper a medicação, a doença tende a progredir novamente ^{34, 35}.

D) Broncodilatadores

Broncodilatadores inalatórios (BDs) têm sido indicados na presença de resposta broncodilatadora positiva, embora não existam estudos mostrando melhora de dispneia, tolerância aos esforços ou redução da HD, associado ao uso dessas medicações na LAM ^{1, 22, 36, 37}.

E) Transplante pulmonar

Recomenda-se a avaliação para transplante pulmonar em pacientes 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 ($\dot{V}O_2 \text{ max} < 50\% \text{ pred}$) ¹. Os resultados são favoráveis comparativamente à outras condições com indicação de transplante, com sobrevida média de 65% em cinco anos ³⁸.

1.1.11. Evolução e prognóstico

A LAM apresenta evolução clínica e sobrevida extremamente variadas. Algumas pacientes têm doença leve com piora lenta da função pulmonar ao longo

de vários anos, enquanto outras apresentam rápido declínio da função pulmonar, muitas vezes com indicação de transplante pulmonar poucos anos após o início da doença ou mesmo evoluindo a óbito precocemente ^{1, 13, 26, 39, 40}. A mortalidade em 10 anos, a partir do início dos sintomas, varia em média de 10 a 20% ^{8, 17, 41}. Um estudo realizado por nosso grupo recentemente, mostrou uma sobrevida em 5 anos de 90%, com declínio anual médio de VEF₁ de 60 ± 78 mL ¹⁷.

1.2. Exercício

1.2.1. Teste de exercício cardiopulmonar (TECP) e Fisiologia do Exercício

1.2.1.1. Conceitos

A atividade física gera um aumento na demanda metabólica que pode chegar a cinquenta vezes o seu valor de repouso. Para preservar a oxigenação celular e o equilíbrio ácido-básico durante o exercício é preciso que haja uma resposta rápida e eficiente em termos de ventilação, débito cardíaco e fluxo sanguíneo sistêmico e pulmonar ⁴².

O TECP é uma ferramenta que permite confirmar e mensurar a limitação ao esforço, além de possibilitar a identificação dos múltiplos fatores que podem contribuir para uma menor tolerância ao exercício. A Integração de diversos instrumentos: analisador de fluxo e volume, analisador de oxigênio (O₂) e gás carbônico (CO₂), sistema de registros eletrocardiográficos, pressurômetro e oxímetro de pulso, promove a obtenção de variáveis metabólicas, ventilatórias e cardiovasculares ⁴³.

O consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) e a produção de gás carbônico ($\dot{V}CO_2$) são obtidos a partir da variação entre os volumes inspirados e expirados, por sua vez, obtidos pelo produto do volume de ar ventilado e as respectivas concentrações gasosas. A análise das características da troca gasosa nos tecidos periféricos constitui-se no alicerce para o entendimento dos processos fisiológicos envolvidos no exercício. O termo metabolismo refere-se ao intercâmbio gasoso sistêmico, já que O_2 é consumido ($\dot{V}O_2$) e CO_2 liberado ($\dot{V}CO_2$), como consequências da aceleração da atividade metabólica, principalmente da musculatura esquelética ⁴³.

O exercício físico demanda um aumento no suprimento de energia para a contração muscular. Normalmente, esta energia provém dos chamados complexos fosfato de alta energia, a maior parte disponível na forma de adenosina trifosfato (ATP). No entanto, a quantidade de ATP estocado é muito baixa, motivo pelo qual necessitamos regenerá-lo continuamente. Após o consumo inicial do ATP armazenado, algum “novo” ATP pode ser obtido pela quebra da reserva de fosfato muscular (fosfocreatina), mas aproximadamente 20 a 30 s depois, o organismo precisa recorrer a uma, ou ambas, das seguintes opções: (1) metabolismo anaeróbio (glicólise anaeróbia), capaz de fornecer energia imediatamente, mas com um gasto elevado de substrato e produção de ácido láctico, e/ou; (2) metabolismo aeróbio ou oxidativo (ciclo de Krebs e cadeia do transporte de elétrons), que, embora demande tempo para um ajuste preciso, apresenta um grande potencial para sustentar uma atividade prolongada ^{43, 44}.

1.2.1.2. Limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória

Conforme o exercício progride há uma mudança do metabolismo de predominantemente oxidativo para progressivamente anaeróbio. Observamos uma modificação da relação entre as taxas de incremento do $\dot{V}O_2$ e do $\dot{V}CO_2$, devido à liberação adicional de CO_2 , cuja principal fonte provém da dissociação do ácido carbônico (H_2CO_3), formado a partir do tamponamento do ácido láctico pelo bicarbonato sanguíneo ($NaHCO_3$). Essa elevação do CO_2 constitui-se em um

importante estímulo ventilatório. É quando ocorre o limiar anaeróbio, caracterizado pelo aumento da V_E (ventilação-minuto) / $\dot{V}O_2$ e estabilização da $V_E/\dot{V}CO_2$. Esse período em que a ventilação é proporcional ao $\dot{V}CO_2$ é chamado de período de tamponamento isocápnico. Após se iniciará a resposta hiperventilatória à acidose e a conseqüente alcalose respiratória compensatória. Essa fase é chamada de ponto de compensação respiratória e caracteriza-se pelo aumento do V_E/VCO_2 e redução da pressão expiratória final de dióxido de carbono (PETCO₂).⁴⁵

1.2.1.3. Respostas fisiológicas

O metabolismo anaeróbio independe do aporte de O₂ à mitocôndria e, portanto, do funcionamento do sistema de captação, transporte e oferta de O₂. Na transição entre o repouso e o exercício, há um atraso no início do metabolismo aeróbio, que é suprido pelos depósitos locais de O₂ (ex. ligado a mioglobina), a fosfocreatina e a alguma glicólise anaeróbia. Portanto, no início do exercício, haverá uma geração temporária, não-sustentada, de ácido láctico. Após algum tempo (menor em indivíduos treinados) as necessidades aeróbias são quase totalmente supridas e o organismo passa a depender da integridade dos ajustes cardiorrespiratórios. Desta forma, caso a intensidade do exercício seja aumentada progressivamente (exercício incremental), observa-se que o $\dot{V}O_2$ também aumentará linearmente a carga aplicada. Isso ocorre até um ponto, muito próximo à tolerância máxima de exercício, a partir do qual, por mais que a carga seja aumentada, o $\dot{V}O_2$ se estabiliza caracterizando o chamado consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_2$ máx). A definição do $\dot{V}O_2$ máx exige a existência de um platô na linha de ascensão do $\dot{V}O_2$, porém como esse achado é raramente visualizado, utilizamos a denominação de $\dot{V}O_2$ de pico para o maior valor de consumo de oxigênio observado no teste⁴³.

Na fase inicial do exercício há um incremento moderado da ventilação causado, principalmente, por um aumento linear do volume corrente (V_T) até próximo a 70-80% da capacidade inspiratória (CI). Posteriormente, o V_T atinge um

relativo platô e o aumento do V_E passa a ser medido pela aceleração da frequência respiratória (FR) ⁴⁶. Em indivíduos normais, a resposta ventilatória não é o principal fator limitante à capacidade de exercício, já que a ventilação máxima que é atingida no esforço progressivo geralmente é menor do que a maior ventilação que, teoricamente, o indivíduo é capaz de gerar (ventilação voluntária máxima ou VVM) ⁴³.

O $\dot{V}O_2$ é determinado pelo produto do débito cardíaco (DC, frequência cardíaca x volume sistólico) e a diferença entre os conteúdos arterial e venoso misto de O_2 . Portanto, em indivíduos normais, o $\dot{V}O_2$ máx é diretamente relacionado à magnitude dos ajustes cardiovasculares, principais limitantes à capacidade de exercício nessa população. O incremento do DC durante o exercício dinâmico (de 5-6L/min no repouso para 20-25L/min no exercício máximo) é linear e depende fundamentalmente da elevação da frequência cardíaca (FC). O ajuste do volume sistólico (VS) é bifásico, com uma fase de rápido incremento até cerca de 30-40% do $\dot{V}O_2$ máx, seguido por um platô, ou leve incremento. Ele é determinado pela elevação do retorno venoso e pela estimulação simpato-adrenérgica que aumenta o inotropismo cardíaco, reduzindo o volume sistólico final e elevando a fração de ejeção. A pressão-arterial (PA) sistólica no exercício máximo eleva-se linearmente até valores próximos a 180-200mmHg, enquanto que a pressão diastólica mantém-se estável ou mesmo declina discretamente ⁴³.

1.2.2. Treinamento – atividade física aeróbica

Em indivíduos normais o exercício físico aeróbico melhora a tolerância ao exercício e qualidade de vida. Há um aumento de massa muscular, mudança de fibras musculares para fibras de maior potencial oxidativo e aumento no número de mitocôndrias. Ocorre um aumento no número de capilares musculares com melhor distribuição do fluxo sanguíneo, aumentando o aporte de oxigênio para a musculatura e reduzindo o estresse cardíaco (FC). Esse aumento dos capilares é desproporcional ao aumento de fibras musculares permitindo uma menor distância

de difusão com aumento de consumo de O₂, gerando melhora da capacidade oxidativa e eficiência da musculatura esquelética. O aumento no aporte de O₂ também leva a uma menor produção de ácido láctico com conseqüente menor liberação de CO₂ e redução do *drive* ventilatório. Há um aumento de massa magra e redução de massa gorda. Alterações no sistema cardiovascular incluem hipertrofia cardíaca, aumentando tanto a espessura da parede do coração quanto o tamanho da câmara ventricular. Portanto, o treinamento de *endurance* (em exercício aeróbico) em indivíduos normais, gera aumento do DC no pico do exercício, aumento do volume sistólico em repouso, para determinada carga e no pico, diminuição de FC para uma determinada carga (sem alterar FC no pico) e redução da PA ⁴⁷⁻⁴⁹.

1.2.3. LAM e limitação à atividade física

Limitação funcional, com diminuição da capacidade de exercício ocorre na maioria das pacientes portadoras de LAM. Essa limitação é a principal morbidade decorrente da LAM e gera um impacto negativo importante em qualidade de vida.

Múltiplos fatores, isolados ou combinados, contribuem para a dispnéia aos esforços observada nas pacientes com LAM, principalmente limitação ventilatória associada à obstrução das vias aéreas e alteração de troca gasosa ^{50, 51}. Entretanto, não é infrequente o encontro de pacientes com PFP normais ou minimamente alteradas, com redução da tolerância à atividade física e limitação às atividades da vida diária por dispnéia desproporcional ao que seria esperado pela função pulmonar ^{40, 41, 52}. A presença de hiperinsuflação dinâmica (HD), pode ser um fator importante nesses casos ²³. Outros fatores potencialmente implicados incluem: descondicionamento físico, fatores psicossomáticos (pacientes portadoras de LAM apresentam maior dispnéia ao exercício, mesmo quando corrigida para uma mesma demanda ventilatória) ²³ e, eventualmente, disfunção cardiovascular e hipertensão pulmonar. ^{23, 40, 41, 53}.

Estudos prévios utilizando o TECPC na avaliação de pacientes com LAM, confirmaram a importância da limitação ventilatória e de troca gasosa mostrando que, em comparação a controles saudáveis, as portadoras de LAM apresentaram menor reserva ventilatória ao final do exercício, maior resposta ventilatória durante o exercício (maior slope $V_E/\dot{V}CO_2$) e dessaturação de oxigênio. Esse estudos demonstraram ainda uma alta prevalência de redução da carga máxima atingida e do consumo de oxigênio^{23, 40, 50}. HD foi um fenômeno frequente nas pacientes avaliadas²³.

1.2.4. Hiperinsuflação Dinâmica

A HD é a elevação temporária dos volumes pulmonares operantes acima dos valores de repouso, decorrente de uma limitação ao fluxo expiratório, em consequência do aumento da resistência das vias aéreas e/ou da redução do recolhimento elástico pulmonar⁵⁴. Ela é caracterizada por aprisionamento aéreo, refletido pela elevação progressiva do volume pulmonar ao final da expiração (VPFE), associada à redução da capacidade inspiratória (CI), que ocorre em situações onde há aumento da ventilação, como durante exercícios e ansiedade^{23, 55, 56}. A HD pode ser avaliada pela medida seriada da CI ao longo do esforço. A CI pode ser obtida pela diferença entre a CPT e o VPFE. Partindo-se do pressuposto de que a CPT não varia com o esforço, podemos assumir que a CI se reduz de maneira proporcional ao aumento do VPFE, o que caracteriza a ocorrência da HD⁵⁷⁻⁶⁰.

A HD impossibilita o aumento normal do V_T em resposta ao aumento da demanda metabólica que ocorre no exercício. Na tentativa de suprir essa demanda, há um aumento da FR, reduzindo o tempo expiratório, causando mais aprisionamento aéreo e perpetuação do processo^{54, 59, 60}. Adicionalmente, esse mecanismo promove aumento da sobrecarga elástica sobre a musculatura inspiratória, por encurtamento das fibras, reduzindo sua capacidade de gerar força, determinando aumento do trabalho respiratório, do consumo de oxigênio e

do risco de fadiga muscular^{59, 61}. Determina também, um aumento da percepção de desconforto respiratório, decorrente de dissociação neuromecânica, ou seja, o estímulo respiratório está aumentado, mas a musculatura inspiratória apresenta redução na sua capacidade de produzir ventilação efetiva^{54, 59, 61}.

Na LAM, já foi evidenciado que a HD é frequente, sendo descrita em até 55% das pacientes e ocorrendo, inclusive, naquelas com PFP levemente alteradas. Além disso, observou-se que a HD se associou a uma maior gravidade da doença, maior limitação ventilatória, dessaturação e dispneia no exercício²³.

1.3 Reabilitação pulmonar

1.3.1 Definição

A reabilitação pulmonar (RP) é uma intervenção ampla, multidisciplinar que inclui exercício físico, educação e mudanças comportamentais, direcionada aos pacientes com doença respiratória crônica sintomática⁶². Tem por objetivo melhorar a condição física e psicológica dos pacientes, incluindo redução de sintomas, melhora da capacidade de exercício, promoção de autonomia e aumento na participação nas atividades da vida diária, melhorando qualidade de vida relacionada à saúde, aderência a longo prazo e promovendo comportamentos saudáveis⁶²⁻⁶⁴.

O exercício físico aeróbico é o pilar dos programas de RP, pela capacidade de gerar melhora de performance muscular, que é o fator de maior impacto na melhora da dispneia aos esforços, tolerância ao exercício e execução de atividades da vida diária⁶⁴. Protocolos que utilizam exercícios de maior intensidade são superiores aos que optam por treinamento com exercícios de baixa intensidade. Em geral preconiza-se que a intensidade mínima de

treinamento seja maior do que 60% a 75% do pico da capacidade de exercício^{65, 66}.

A associação do treinamento resistivo (força muscular) é recomendável porém opcional, por gerar ganho de força e massa muscular, mas sem mudança adicional em capacidade de exercício e qualidade de vida quando comparado ao exercício aeróbico isolado^{62, 67}.

Não existe um consenso sobre o tempo de duração ideal dos programas de RP. No entanto, sabe-se que programas mais longos são mais eficazes, sendo recomendando um mínimo de 8 semanas e 20 sessões^{62, 66}.

1.3.2 Intolerância à atividade física e doenças pulmonares crônicas

A intolerância ao exercício é um dos principais fatores limitantes à participação nas atividades da vida diária em portadores de doenças respiratórias crônicas. Em geral o sintoma limitante é dispneia e/ou fadiga que podem resultar de limitação ventilatória, anormalidades de troca gasosa pulmonar, disfunção de musculatura periférica, hipertensão pulmonar e/ou disfunção cardíaca. Com o agravamento dos sintomas de dispneia e fadiga os pacientes tendem a reduzir seu nível de atividade física, levando ao descondiçãoamento físico e agravando ainda mais os sintomas⁶². Ansiedade, depressão e desmotivação também são associadas à intolerância ao exercício⁶⁴.

1.3.3. Benefícios:

1.3.3.1. DPOC

Programas de RP apresentam benefício bem estabelecido em melhora de tolerância ao exercício, dispneia e qualidade de vida em indivíduos portadores de

doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ⁶⁴. Os principais mecanismos que explicam o benefício de programas de RP em DPOC são os seguintes: 1) diminuição da produção de ácido láctico pela musculatura treinada para uma dada carga de exercício, com conseqüente redução do estímulo ventilatório e da FR, promovendo aumento do tempo expiratório e redução da HD; 2) aumento de tolerância à fadiga muscular, também decorrente do treinamento muscular ^{60, 64}.

Melhora de sintomas de ansiedade e depressão com a RP também já foi demonstrada em alguns estudos, embora de maneira menos consistente ⁶³. Os benefícios tendem a ser maiores em pacientes submetidos a programas que associam educação e manejo de estresse ao exercício físico ⁶⁸.

1.3.3.2. Outras doenças pulmonares

Inicialmente, ensaios clínicos controlados randomizados avaliando o impacto da RP eram exclusivos da DPOC ⁶⁴. Mais recentemente, o conceito de que a RP pode beneficiar pacientes cujos sintomas respiratórios resultam em limitação funcional e diminuição de qualidade de vida, independente da doença respiratória crônica da qual são portadores, tem motivado estudos em outras doenças incluindo asma, fibrose cística, bronquiectasias, doenças pulmonares intersticiais (especialmente a fibrose pulmonar idiopática), hipertensão pulmonar e neoplasia de pulmão, com resultados favoráveis ^{62, 69-75}. Nas doenças pulmonares intersticiais já foi demonstrado ganho em capacidade de exercício, dispneia e qualidade de vida, porém com uma magnitude de efeito inferior ao visto nas doenças obstrutivas pulmonares ^{62, 71-75}. Em relação à população de pacientes com LAM, não existe nenhum estudo prévio avaliando o impacto da RP.

1.3.4. Desfechos em reabilitação pulmonar

Ao realizar um programa de RP, desfechos principais como capacidade de exercício e qualidade de vida relacionada à saúde são monitorados. A avaliação de qualidade de vida é realizada através da percepção do paciente, utilizando questionários validados como o Questionário Respiratório de *St George's* (SGRQ)⁷⁶ e o *Short Form-36* (SF-36). Um pedômetro também pode ser utilizado como um parâmetro objetivo para monitorar o nível de atividade física desempenhado pelo paciente nas atividades diárias antes e após uma intervenção^{60, 64}.

Entretanto, a maioria dos ensaios clínicos utiliza testes de exercício supervisionados para avaliação dos benefícios de uma intervenção. O mais simples é o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), porém esse teste não auxilia na determinação dos mecanismos de intolerância ao exercício. Mais interessante nessa avaliação é o teste de exercício cardiopulmonar realizado em esteira ou em cicloergômetro, que permite a avaliação de mudança nos volumes pulmonares durante a atividade física, provendo informações a respeito dos mecanismos de limitação pulmonar, cardiovascular e periférico^{60, 64}.

O TECP submáximo com carga constante tem sido considerado o exame de escolha na avaliação da melhora na capacidade de exercício após determinada intervenção^{60, 64, 77}. Diferente do teste incremental em que a carga aumenta progressivamente, no TECP com carga constante utiliza-se de uma carga fixa (geralmente em torno de 75 a 80% da máxima obtida no teste incremental). Essa porcentagem é sugerida por gerar um tempo estimado de teste em torno de seis a oito minutos, valor recomendável para uma maior confiabilidade das diferenças obtidas na comparação entre testes⁷⁸⁻⁸⁰. Dentre os diversos parâmetros avaliados no TECP com carga constante, a variável que melhor discrimina a mudança na tolerância ao exercício é o tempo até o limite da tolerância (Tlim ou tempo de *endurance*), que é definido como o tempo decorrido entre o início do exercício com carga até o momento da interrupção do mesmo por sintomas. Por ser um teste submáximo, o TECP com carga constante está mais próximo da intensidade do esforço exigida nas atividades da vida diária apresentando maior sensibilidade na detecção dos efeitos do treinamento físico sobre o cotidiano dos pacientes comparativamente ao TECP máximo incremental. Adicionalmente o TECP com

carga constante possibilita a definição dos mecanismos implicados na melhora da capacidade de exercício e permite a avaliação da redução da HD induzida pelo esforço no decorrer do tempo ^{60, 64}.

1.4. Racional do estudo

A LAM e a DPOC apresentam vários mecanismos de limitação à atividade física em comum, a saber: obstrução ao fluxo aéreo, alteração de troca gasosa (hipoxemia) e HD. Também à semelhança do que ocorre na DPOC, limitação funcional e qualidade de vida reduzida são frequentemente identificadas nas pacientes com LAM ^{17, 23, 40, 81}. A RP já provou benefício em redução de HD, melhora de tolerância ao exercício, dispneia e qualidade de vida em DPOC ^{49, 60, 64}, e, nesse contexto, a hipótese aqui apresentada é a de que esses benefícios estendam-se também às pacientes com LAM.

2. HIPÓTESE DO ESTUDO

A hipótese estudada é a de que a RP determina melhora na capacidade de exercício, HD, dispneia, nível de atividade física diária, qualidade de vida, ansiedade e depressão e força muscular em portadoras de LAM.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primário

- Avaliação da melhora da capacidade de exercício após RP em portadoras de LAM, através do tempo até o limite da tolerância (Tlim) no TECP submáximo com carga constante, quando comparadas a um grupo controle.

3.2 Objetivos Secundários

- Avaliação da variação dos parâmetros abaixo detalhados após RP, em portadoras de LAM comparativamente a um grupo controle:

- Consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_2$ pico) no TECP com carga constante;
- Dispneia e incapacidade funcional relacionada às atividades da vida diária;
- Nível de atividade física diária;
- Qualidade de vida relacionada à saúde;
- Sintomas de ansiedade e depressão ;
- Função pulmonar;
- Distância caminhada e dessaturação no TC6M;
- Força muscular periférica.

- Avaliação dos fatores relacionados à variação do Tlim nas pacientes que realizaram RP: variáveis ventilatórias (incluindo HD), metabólicas, cardiovasculares e de troca gasosa, e dispneia e cansaço de membros inferiores durante o exercício.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho do estudo:

Ensaio clínico, unicêntrico, controlado, não-randomizado.

4.2. População

Todas as paciente portadoras de LAM acompanhadas no Ambulatório de Doenças Intersticiais da Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), foram avaliadas para inclusão no estudo. Médicos de outros centros especializados em pneumologia também foram convidados a encaminhar pacientes potencialmente elegíveis para o estudo. Foram convidadas a participar do mesmo todas as pacientes que preencheram os critérios abaixo detalhados.

4.2.1. Critérios de Inclusão:

- Diagnóstico clínico-radiológico e/ou histológico de LAM; (1)
- Estabilidade clínica, ou seja, ausência de exacerbações ou hospitalizações relacionadas à doença de base por período mínimo de seis semanas, e ausência de mudança no esquema medicamentoso nos últimos três meses;
- Baixo nível de atividade física; pacientes que não estivessem realizando atividade física regular programada (mínimo 30 minutos de exercício físico moderado cinco vezes por semana ou 20 minutos de atividade física intensa três vezes por semana) ⁸² por, no mínimo, 4 meses antes do início da reabilitação;
- 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;
- Desordens músculo-esqueléticas ou distúrbios cognitivos que impedissem a realização do TECP e/ou do programa de RP;
- Cardiopatia grave (classe funcional III ou IV NYHA) e/ou descompensada;
- Obesidade grau III (IMC ≥ 40 kg/m²).

4.2.3. Cálculo amostral e alocação de pacientes:

O cálculo amostral foi realizado com base no desfecho primário (Tlim), sendo considerando como clinicamente significativo um aumento > 100 s ou 20% em relação ao Tlim inicial^{77, 80}, estabelecendo-se um número de 34 participantes por grupo (intervenção e controle) para obter um poder de 80%. Porém, devido à raridade da doença, foi necessária a realização de amostra de conveniência. Da mesma forma, não foi possível realizar a randomização, porque aproximadamente metade das pacientes em seguimento em nosso ambulatório residiam fora do Estado de São Paulo e, portanto, não teriam como comparecer ao programa de reabilitação. Assim pacientes residentes em São Paulo e com disponibilidade para comparecer ao programa de reabilitação duas vezes por semana durante o período do estudo (três meses), foram convidadas a participar do grupo intervenção. As demais pacientes foram convidadas a participar do grupo controle.

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: SDC 3944/13/069). O estudo também foi registrado na plataforma internacional ClinicalTrials.gov (identificador: NCT02009241). As pacientes dos grupos intervenção e controle 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 de pacientes foi realizada a partir de levantamento de prontuários e banco de dados do grupo. O convite para participação no estudo foi realizado através de contato telefônico ou durante consulta médica. A avaliação inicial foi realizada em três visitas, conforme fluxograma abaixo (**Figura 4**). As visitas 1 e 2 foram realizadas em dias consecutivos. Entre as visitas 2 e 3 houve o intervalo de uma semana, período durante o qual as pacientes foram orientadas a utilizar um pedômetro para medida do nível de atividade física diária. Após o período de avaliação foi realizado o programa de RP (grupo intervenção), com duração de três meses, e um período de observação de três meses (grupo controle). Dentro do prazo máximo de um mês após o término da RP foram repetidas todas as avaliações (em duas visitas), excetuando-se o TECP incremental.

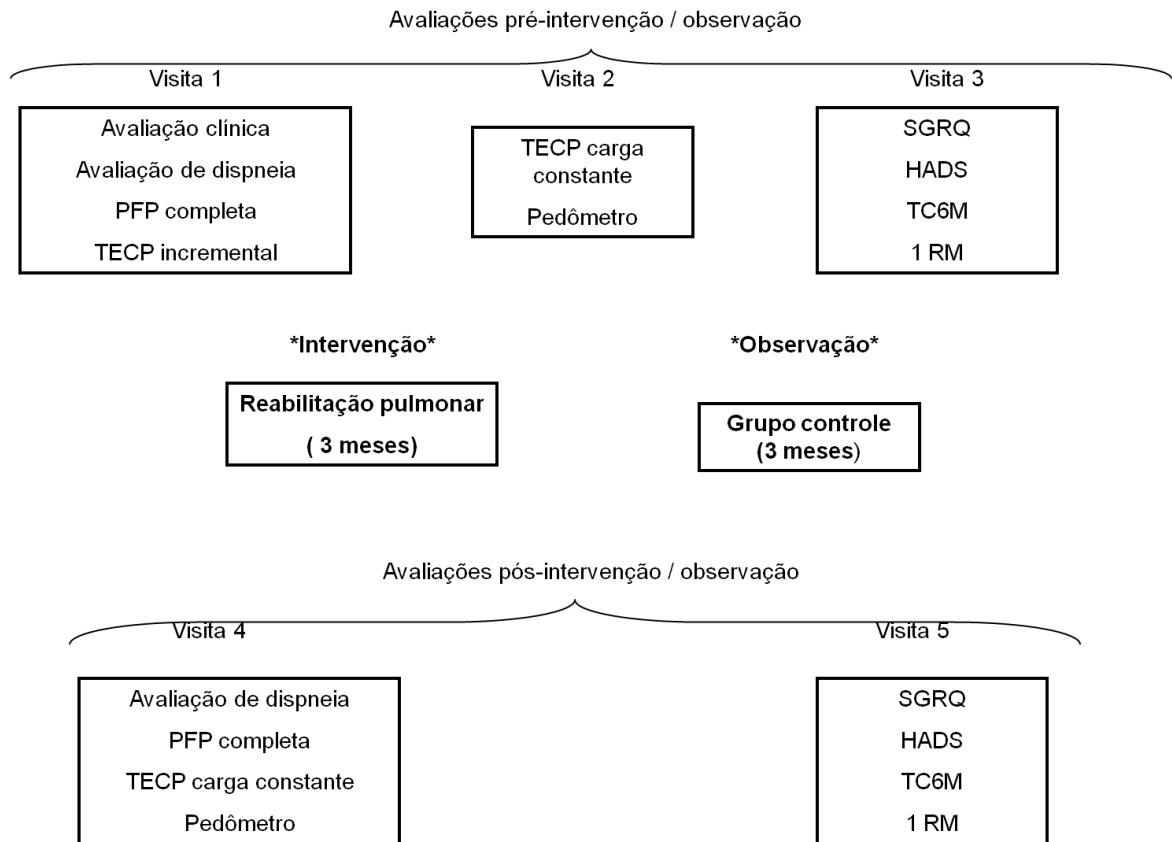


Figura 4: Fluxograma de avaliação

HADS: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, PFP: Prova de função pulmonar, SGRQ: Questionário Respiratório de *St George's*, TC6M: Teste de caminhada de 6 minutos, TECP: Teste de exercício cardiopulmonar, 1 RM: Teste de uma repetição máxima.

4.5. Avaliações

4.5.1. Variáveis clínicas:

- Idade
- Sexo
- IMC (Índice de Massa Corporal)
- Tempo do diagnóstico até a inclusão no estudo

- História prévia de pneumotórax ou quilotórax
- Presença de angiomiolipoma renal
- Associação com ET
- Tabagismo atual ou pregresso
- Tratamento medicamentoso para LAM no momento do estudo
- Uso de oxigênio domiciliar

4.5.2. Classificação da dispneia e da incapacidade funcional

A dispneia foi avaliada utilizando-se a escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada (mMRC) com pontuação variando entre 0 e 4, sendo “0” dispneia somente ao exercício extenuante e “4” dispneia para trocar de roupa ou que impede o paciente de sair de casa ⁸³.

A incapacidade funcional relacionada às atividades da vida diária associada à dispneia foi avaliada através do Índice de Dispneia Basal (BDI) (**Anexo 2**) desenvolvido por Mahler e colaboradores ⁸⁴. A escala compreende três domínios: dispneia para atividades usuais, dispneia para atividades de trabalho e dispneia para o esforço mais intenso. Cada categoria é graduada de 0 a 4 pontos e o escore total pode atingir o máximo de 12, sendo que a maior pontuação reflete menos dispneia nas atividades da vida diária ^{84, 85}.

A mudança na incapacidade funcional relacionada à dispneia foi avaliada pelo Índice de Dispneia Transicional (TDI). A escala compreende os mesmos domínios do BDI, existindo 7 possibilidades para cada categoria, com escore variando de -3 (deterioração maior), a 0 (estabilidade), a +3 (melhora maior). A soma dos domínios resulta no TDI total que varia de -9 a +9 ⁸⁴. A variação de um ponto no TDI é considerada clinicamente relevante ⁸⁶.

4.5.3. Avaliação do nível de atividade física diária:

O nível de atividade física diária basal foi avaliado através do uso de um pedômetro, equipamento que monitora a atividade física em tempo real, por uma semana antes do início da RP. O modelo utilizado foi o PW610 (Yamax, Japão) (**Figura 5**), pedômetro que possui um mecanismo constituído por um feixe horizontal suspenso e um cristal piezoelétrico que mede diretamente as acelerações verticais, registrando um passo cada vez que é detectado um nível de aceleração superior ao determinado pelo fabricante. Esse mecanismo possibilita a quantificação do número de passos total ao andar ou correr e do números de passos e tempo gasto em atividade física moderada (frequência ≥ 110 passos/minuto)⁸⁷. O aparelho foi utilizado durante 7 dias para se obter uma maior confiabilidade dos dados⁸⁸. Para que um indivíduo seja considerado fisicamente ativo (baseado em dados do pedômetro) recomenda-se que o mesmo caminhe no mínimo 10 mil passos diários. Indivíduos que andam menos do que 5000 passos por dia são considerados sedentários⁸⁹. No prazo máximo de 2 semanas após o final do programa de reabilitação/observação, o procedimento foi repetido para avaliar se houve mudança no nível de atividade física diária das participantes.



Figura 5. Modelo do pedômetro utilizado.

4.5.4. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde:

Qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada através do Questionário Respiratório de *St George's*, específico para pacientes portadores de doenças

pulmonares ⁷⁶, validado para o português (**Anexo 3**) ⁹⁰. O SGRQ compreende 76 itens, divididos em 3 domínios (sintomas, atividade e impacto) cuja soma resulta no escore total. Cada um desses domínios tem pontuação de 0 a 100 com o valor mais baixo indicando melhor qualidade de vida relacionada à saúde. Uma mudança no escore de 4 unidades é considerada clinicamente relevante ^{76, 90}. O SGRQ foi recentemente validado na LAM ²⁴.

4.5.5. Avaliação de ansiedade e depressão:

Ansiedade e depressão foram avaliadas através da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) validada para o português (**Anexo 4**) ⁹¹. O HADS é uma escala de autoadministração, demora cerca de 10 minutos para ser preenchida e permite a detecção de graus leves de transtornos afetivos em pacientes com patologia física ⁹¹.

A escala é composta por 14 questões do tipo múltipla escolha, compondo duas subescalas, para ansiedade e depressão, com sete itens cada. Cada item da escala tem pontuação de zero (baixo) a três (elevado), totalizando um escore de zero a 21 para cada subescala. Pontuações entre 8 e 10 para cada subescala poderão indicar uma possível perturbação clínica, e acima de 10, uma provável perturbação clínica ⁹². A gravidade da ansiedade e da depressão podem ser classificadas como “normal” (0 - 7), leve (8 - 10), moderada (11 - 15) e grave (16 - 21). A pontuação total também pode ser utilizada (HADS total) como um indicador clínico, desde que seja analisada como um índice de perturbação emocional ou de estresse ⁹³.

4.5.6. Espirometria forçada e lenta:

As 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), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), relação VEF₁/CVF, fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da curva de CVF, capacidade vital lenta (CVL), capacidade inspiratória (CI). Foram realizadas pelo menos três manobras expiratórias forçadas e três manobras lentas, aceitáveis e reproduzíveis, de acordo com os critérios sugeridos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia ⁹⁴. A VVM (ventilação voluntária máxima) também foi medida através de manobra específica conforme previamente descrito ⁹⁴.

Os valores de referência utilizados para a espirometria foram os estabelecidos por Pereira e colaboradores ^{95, 96}. A presença de distúrbio obstrutivo foi considerada quando havia uma relação VEF₁/CVF abaixo do limite inferior da normalidade ^{94, 95}.

4.5.7. Pletismografia de corpo inteiro:

Associada à espirometria, foi realizada a pletismografia (**Figura 6**) 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 de gás torácico (TGV), medida aproximada da capacidade residual funcional (CRF), do volume de reserva expiratório (VRE), do volume residual (VR), da capacidade pulmonar total (CPT) e da relação VR/CPT em valores absolutos e relativos. Os valores de referência utilizados foram aqueles estabelecidos por Neder e colaboradores ⁹⁷.

Aprisionamento aéreo foi caracterizado pela presença de VR acima de 140% do previsto e da relação VR/CPT acima de 0,45, enquanto a ocorrência de hiperinsuflação pulmonar foi determinada pela identificação de CPT acima de 120% do previsto ⁹⁴.

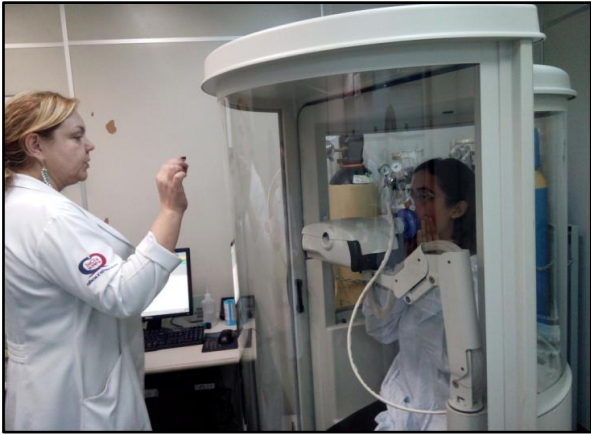


Figura 6. Pletismografia.

4.5.8. Capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}):

Após a realização da pletismografia, foi mensurada a capacidade de difusão através da manobra de respiração única com monóxido de carbono (DL_{CO}), em valor absoluto e relativo (no aparelho Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic S6systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA). Os valores de referência utilizados foram os recomendados por Neder e colaboradores⁹⁸. Redução da DL_{CO} foi considerada quando os valores encontrados foram menores do que 75% do previsto⁹⁸.

4.5.9. Teste de caminhada de seis minutos (TC6M):

O TC6M foi realizado em corredor de 30 metros (**Figura 7**), de acordo com os parâmetros recomendados pela *American Thoracic Society* (ATS)⁹⁹. Para medida da saturação de oxigênio (SpO_2) e da FC foi utilizado o holter de oximetria de pulso Nonin WristOxH 3100 (Plymouth, MN, USA). Dispneia e cansaço de membros inferiores foram avaliados através da escala de Borg modificada (**Anexo**

5) no início e após o término do exercício ¹⁰⁰. A distância caminhada foi mensurada e expressa em valores absolutos e porcentagem do predito para a população brasileira ¹⁰¹. O valor de 30 m foi considerado a mínima diferença clinicamente importante para esse teste ^{102, 103}.



Figura 7. Corredor de 30 m utilizado no TC6M, com cones de sinalização nas extremidades e marcação a cada 3 m.

4.5.10. Teste de exercício cardiopulmonar máximo incremental através de cicloergômetro:

Na visita 1, foi realizada avaliação clínica através de ausculta cardíaca e pulmonar, medida da PA e da SpO₂ (através do oxímetro NONIN Onyx, Model 9500 – Nonin Medical, INC., Plymouth, MN, USA), e eletrocardiograma (ECG). A seguir, todas as pacientes realizaram o TECP incremental do tipo rampa (**Figura 8**), através de cicloergômetro (modelo Lode Corival – Lode B.V. Medical Technology, Groningen, The Netherlands), mantendo-se frequência de 50 a 60 rotações por minuto, até o limite de tolerância ou até o aparecimento de alterações que determinam a suspensão do teste: hipertensão arterial (PA sistólica acima de 250 mmHg e/ou PA diastólica acima de 120 mmHg) ou queda de 20 mmHg da PA sistólica, arritmia cardíaca previamente inexistente, alterações isquêmicas cardíacas agudas, tontura, síncope ou confusão mental, dor precordial, queda da

SpO₂ abaixo de 80% com sinais ou sintomas de hipoxemia grave ou incapacidade de manter a rotação do pedal acima de 50 rpm ¹⁰⁴.

A taxa de incremento a cada minuto foi selecionada de acordo com a aptidão física e com o grau de limitação ao fluxo aéreo das pacientes. O teste foi programado para ter duração de 8 a 12 minutos, de acordo com avaliação clínica e atividade física regular referida pelas pacientes. Antes do início do esforço, as pacientes permaneceram por 2 minutos sem pedalar e, após o teste, elas foram mantidas em observação por 2 minutos, período correspondente à fase de recuperação. O sistema utilizado foi o Cardio₂ (CPX MedGraphics Corporation – MGC – St Paul, MN, USA, 2005), que é composto por um módulo analisador de gases (Module GAS CE) acoplado a um módulo de fluxo (Flow Module CE), e por um microcomputador, que capta os sinais provenientes do cicloergômetro. Acoplado ao sistema, há um eletrocardiograma de 12 derivações (Cardio Perfect PC-Based 12 Lead ECG, Welch Allyn, INC., Skaneateles Falls, NY, USA). Foram monitorizadas, na fase pré-exercício, durante o teste e na fase de recuperação, as variáveis abaixo mencionadas.

- Metabólicas: trabalho (watts); $\dot{V}O_2$ de pico (identificado como a média dos últimos 30 segundos de exercício) ^{79, 104}; $\dot{V}CO_2$; RER ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$, quociente respiratório,); limiar anaeróbio, determinado pela perda da linearidade entre o $\dot{V}CO_2$ e o $\dot{V}O_2$ (método V-slope) e/ou pela identificação do menor equivalente ventilatório de oxigênio ($V_E/\dot{V}O_2$) antes de sua elevação contínua (método dos equivalentes ventilatórios); ponto de compensação respiratória, caracterizada por aumento do $V_E/\dot{V}CO_2$ e redução do PETCO₂ ⁴³.

- Respiratórias: V_E , V_T , reserva ventilatória, FR, $V_E/\dot{V}CO_2$, $V_E/\dot{V}O_2$, PETO₂, PETCO₂.

- Cardiovasculares: FC, reserva cronotrópica (FC atingida em relação à FC máxima prevista para a idade) e pulso de oxigênio ($\dot{V}O_2/FC$).

Para avaliação da presença de hiperinsuflação dinâmica foi utilizado o módulo ExFVL™ (Exercise flow/volume loops - MedGraphics Corporation – MGC – St Paul, MN, USA, 2005), que está acoplado ao sistema Cardio₂. Foram medidos a CI, o VPFE (obtido indiretamente pela diferença da CPT pela CI, partindo-se do

princípio de que a CPT não varia com o esforço) e o V_T no repouso, a cada 2 minutos, e ao final dos testes^{57, 58}. Foram realizadas duas manobras reprodutíveis em cada momento (com diferença menor que 150 mL entre elas). A presença de HD foi definida como a redução de no mínimo 10% da CI ao longo do TECP em relação ao valor de repouso⁵⁸.

Desconforto nos membros inferiores e intensidade da dispneia antes do teste, a cada 2 minutos e ao final do mesmo, foram avaliados através da escala de Borg modificada (**Anexo 5**)¹⁰⁰.

Os valores de referência utilizados foram os propostos por Neder e colaboradores, baseados em amostra randomizada da população brasileira adulta e sedentária¹⁰⁵. SpO₂, PA e ECG, foram monitorizados continuamente.

O teste foi considerado máximo quando atingiu qualquer um dos critérios a seguir: Trabalho máximo predito, $\dot{V}O_2$ máximo predito, RER >1,15, reserva ventilatória < 15%, queda de SpO₂ > 4%, FC > 90% do predito, Borg D ≥ 9 ou Borg P ≥ 9¹⁰⁴.

As seguintes recomendações foram seguidas: (1) suspensão de broncodilatadores de curta duração (beta agonistas e anticolinérgicos) 6 horas antes das avaliações; (2) suspensão de broncodilatadores de longa duração (beta agonistas e anticolinérgicos) 24 horas antes das avaliações; (3) evitar álcool e atividade física intensa no dia dos exames.



Figura 8. Teste cardiopulmonar.

4.5.11. Teste de exercício cardiopulmonar submáximo com carga constante, através de cicloergômetro:

Na visita 2, as pacientes realizaram o TECP com carga constante, correspondente a 75% da carga máxima atingida durante TECP incremental⁷⁸, mantendo-se frequência de 50 a 60 rotações por minuto, no mesmo aparelho e com as mesmas monitorizações descritas para o teste incremental. O teste foi interrompido no momento em que as pacientes atingiram o Tlim, apresentaram incapacidade de manter a rotação do pedal acima de 50 rpm, ou em decorrência do aparecimento de uma das indicações de interrupção do teste conforme descrito acima para o TECP incremental. Foi previsto um tempo máximo de 30 minutos de teste que, se atingido, também determinaria a interrupção do exame.

A avaliação da HD, foi realizadas através do mesmo módulo e dentro das mesmas especificações descritas acima para o TECP incremental.

Desconforto nos membros inferiores e intensidade da dispneia foram avaliados antes do teste, a cada 2 minutos e ao final das avaliações através da utilização da escala de Borg modificada¹⁰⁰.

A avaliação da melhora na tolerância ao exercício após a intervenção (RP) foi baseada na duração dos TECP com carga constante (objetivo primário do estudo), ou seja, tempo decorrido entre o início do exercício com carga até o momento de sua interrupção por sintomas (Tlim), também chamado de *endurance* quando avaliado no TECP carga constante^{79, 104}. Foi considerado como clinicamente significativo um aumento > 100 s ou 20% do Tlim inicial^{77, 80, 106}.

Para uma melhor compreensão dos mecanismos implicados na variação do Tlim comparamos a medida de diversas variáveis ($\dot{V}O_2$, RER, V_E , V_T , reserva ventilatória, f , FC, pulso de O_2 , SpO_2 , CI, Borg) no TECP com carga constante pré e pós intervenção no mesmo momento em que o teste com menor duração foi interrompido, chamado de *isotime*^{80, 104}.

4.5.12. Avaliação da força muscular:

A avaliação da força muscular antes e após a intervenção ou observação, bem como, a determinação da carga a ser utilizada no treinamento de força foram realizados pelo método de determinação de uma repetição máxima (1 RM), que consiste na capacidade de deslocamento do maior peso por toda a extensão do movimento articular ^{107, 108}. As pacientes realizaram dois exercícios para avaliação de musculatura do membro inferior, tendo por objetivo avaliar quadríceps (*leg-press*) (**Figura 9**) e isquiotibiais (flexão do joelho). Em relação a musculatura dos membros superiores foram avaliados bíceps (flexão do cotovelo), abdutores (abdução do ombro) e peitorais (supino deitado).

Antes do teste, os pacientes participaram de uma sessão de treinamento para aprender a realizar os exercícios corretamente. Uma sessão de aquecimento constituído por 10 repetições, com nenhum peso e cinco repetições com um peso leve foi realizada antes de cada teste de exercício ¹⁰⁹. A essa fase se seguiu um protocolo crescente, em que as cargas foram aumentadas progressivamente até a obtenção da maior carga sustentada que ainda possibilitou a realização do movimento completo em uma repetição (1 RM) ^{108,110}. Foi estabelecido um intervalo mínimo de um minuto de repouso entre cada esforço e um número máximo de 5 tentativas para a obtenção do 1 RM ¹¹¹.



Figura 9. 1 RM do quadríceps.

4.5.13. Reabilitação

Os pacientes realizaram um programa de RP de 12 semanas de duração, com duas sessões supervisionadas semanais, totalizando 24 sessões em ambiente hospitalar. Cada sessão teve duração de 1 hora, dividida em duas etapas: (1) 30 minutos de exercício aeróbico, (2) 30 minutos de treinamento de força para musculatura de membros superiores e inferiores.

O treinamento aeróbico foi realizado em esteira (**Figura 10**), objetivando-se atingir a frequência cardíaca correspondente a 2/3 da FC obtida entre o limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratória no TECP incremental. Essa intensidade de exercício foi selecionada por proporcionar um alto estresse metabólico/cardiovascular (acima do limiar anaeróbio), porém sustentável por um período de 30 minutos ¹¹². Quando não foi possível determinar o ponto de compensação respiratória, foi utilizada 2/3 da FC obtida entre o limiar anaeróbio e o $\dot{V}O_2$ de pico. Na eventualidade de nenhum dos dois pontos (limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratório) poderem ser determinados, foi utilizada 2/3 da FC atingida no $\dot{V}O_2$ de pico. Desconforto respiratório e de membros inferiores, FC e SpO₂ foram monitorados a cada 5 minutos durante o treino aeróbico. Foi realizada suplementação com oxigênio quando necessária para obter uma SpO₂ acima de 90% ¹¹³.

Treinamento de força foi realizado para musculatura superior e inferior através dos exercícios de *leg press*, flexão dos joelhos, flexão dos cotovelos, abdução dos ombros e supino deitado (**Figura 10**). Foram realizadas três sessões de cada exercício, inicialmente constando de oito repetições, utilizando 50% da carga obtida no 1 RM, com elevação progressiva.¹¹⁴. Nos treinamentos subsequentes tentava-se elevar o número de repetições para 10 e após 12 em cada sessão. A carga era elevada em 2 - 10%, quando a paciente era capaz de realizar as três sessões de 12 repetições ¹¹⁵.

Educação a respeito da doença e orientações para mudanças comportamentais foram realizados individualmente ao longo do programa de treinamento. Os temas abordados foram: fisiopatologia e tratamento da LAM, fisiologia do exercício e importância da prática de atividade física.

Foram consideradas na análise da intervenção pacientes que cumpriram um mínimo de 20 sessões supervisionadas de treinamento combinado aeróbico e de força (80% do programa). Na presença de feriados ou faltas justificadas foi permitida a extensão do programa para até 16 semanas a fim de completar o total de 24 sessões previstas.



Figura 10. Pacientes realizando reabilitação pulmonar. A) treino aeróbico em esteira, B) flexão dos cotovelos, C) abdução dos ombros, D) supino deitado, E) *leg press*, F) flexão dos joelhos.

4.6. Análise estatística:

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

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a associação entre variáveis.

Para analisar se havia diferenças entre variáveis com distribuição normal ao longo do tempo durante o TECP com carga constante e concomitantemente para avaliar se havia diferença no grupo intervenção antes e após a RP foi utilizada a análise de variância (ANOVA) de duas vias para medidas repetidas (*repeated measures two-way ANOVA*)

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

5. RESULTADOS

5.1. Casuística e características gerais

Todas as pacientes portadoras de LAM em seguimento no ambulatório de doenças intersticiais do HC-FMUSP, no período de outubro de 2013 a fevereiro de 2015, foram avaliadas para participação no protocolo. Aquelas que não apresentavam nenhum dos critérios de exclusão já listados, foram convidadas a participar do estudo.

Foram incluídas 40 pacientes, sendo 21 no grupo intervenção e 19 no grupo controle. No grupo intervenção, houve três pacientes que não completaram o programa de RP. Apenas uma paciente teve a exclusão relacionada a intervenção, ela apresentou dores no joelho durante caminhada em esteira e descobriu ser portadora de lesão de menisco. Outra paciente não completou o protocolo, pois retornou ao município de origem. Por fim, uma paciente com antecedente de cirurgia bariátrica, apresentou sangramento do estômago excluído, necessitando internação em unidade de terapia intensiva.

Todas as pacientes do grupo intervenção que chegaram ao fim do programa e foram avaliadas quanto aos desfechos propostos, completaram no mínimo 23 (95%) das 24 sessões previstas. Os detalhes referentes à formação dos grupos de estudo estão demonstrados na **Figura 11**.

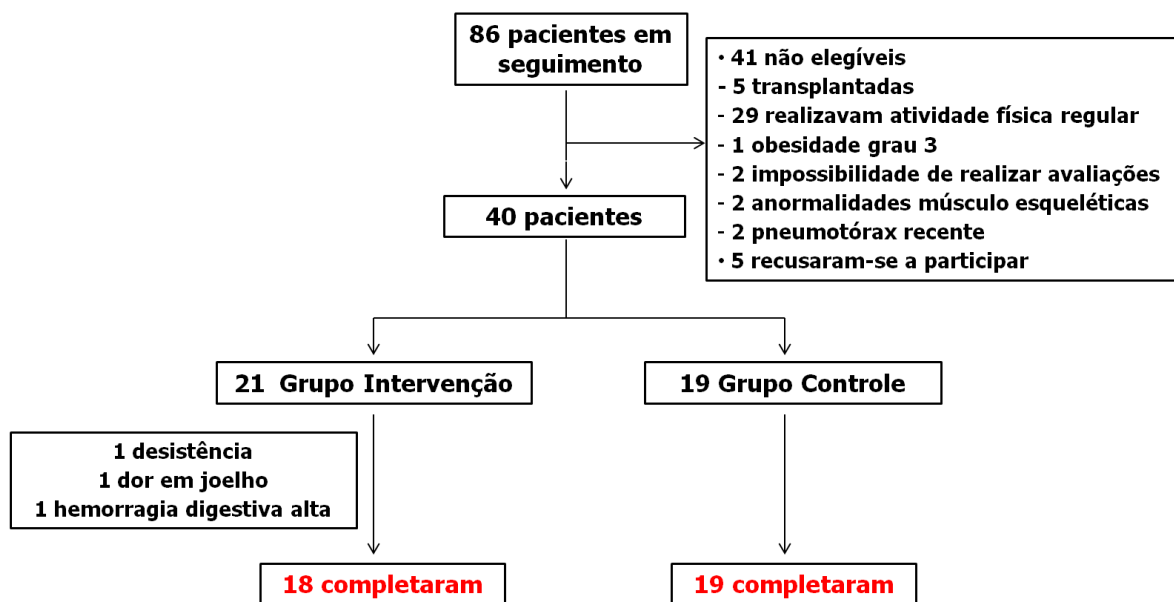


Figura 11. Organograma – pacientes avaliadas para inclusão no estudo.

As características clínicas, demográficas e antropométricas das pacientes estão apresentadas na **Tabela 1**. Não houve diferença entre os grupos no que concerne essas características, nem em relação ao tratamento de base. Os grupos permaneceram semelhantes mesmo quando incluídas as pacientes que saíram do estudo antes de completar a segunda avaliação (**Suplemento 1**).

Tabela 1 - Dados clínicos, demográficos e antropométricos das pacientes com LAM incluídas no estudo

	Total (n = 37)	Grupo Intervenção (n = 18)	Grupo Controle (n = 19)	p £
Dados demográficos e antropométricos				
Idade (anos)	43 ± 10	45 ± 11	40 ± 9	0,12
IMC (kg/m ²)	26 ± 4	26 ± 4	26 ± 4	0,61

Tempo do diagnóstico até inclusão (meses)	30 (21 – 97)	44 (17 – 111)	30 (23 – 66)	0,58
Dados clínicos, n (%)				
Esclerose tuberosa	9 (24)	3 (17)	6 (32)	0,45
Angiomiolipoma renal	23 (62)	9 (50)	14 (74)	0,25
Tabagismo prévio	8 (22)	4 (22)	4 (21)	1,00
Pneumotórax prévio	17 (46)	8 (44)	9 (47)	0,88
Quilotórax prévio	5 (14)	2 (11)	3 (16)	1,00
Tratamento atual, n (%)				
Goserelina	12 (32)	4 (22)	8 (42)	0,35
Progesterona	2 (5)	0 (0)	2 (10)	0,49
Doxiciclina	9 (24)	5 (28)	4 (21)	0,71
Rapamicina	10 (27)	4 (22)	6 (32)	0,71
Broncodilatador inalatório	13 (35)	9 (50)	4 (21)	0,09
Oxigênio domiciliar	6 (16)	4 (22)	2 (11)	0,41
Ausência de tratamento	13 (35)	7 (39)	6 (32)	0,90

Dados foram expressos em número e porcentagem n (%), em média \pm desvio padrão e em mediana (interquartis 25 e 75).

IMC: índice de massa corporal; n: número de pacientes; LAM: linfangioleiomiomatose.

£ O valor do p refere-se à comparação entre os grupos intervenção e controle.

5.2. Avaliações iniciais

5.2.1. Dispneia, nível de atividade física diária, qualidade de vida relacionada à saúde e ansiedade e depressão

Queixa de dispneia aos esforços foi referida por todas as pacientes, exceto por duas pertencentes ao grupo controle. No entanto, a maioria das pacientes apresentava dispneia de grau leve, correspondendo a mMRC-1 (grupo intervenção 56% vs. 47% no grupo controle, $p=0,87$). A mediana do escore de BDI confirma que a maioria das pacientes apresentava dispneia leve (escore = 3) para esforços no trabalho e esforços usuais, e dispneia moderada (escore = 2) para esforços intensos.

Setenta e cinco por cento das pacientes (61% no grupo intervenção vs. 89% no grupo controle, $p= 0,12$) caminhava menos de 10.000 passos diários.

Alteração de qualidade de vida relacionada à saúde esteve presente em todas as pacientes. Valores superiores a 10 no escore total do SGRQ ocorreram em 16 (89%) pacientes do grupo RP vs. 16 (84%) das controles, $p= 0,1$.

A presença de ansiedade sugerida pela escala de HADS foi frequente, ocorrendo em 19 (51%) das pacientes inclusas no estudo, sendo 8 (44%) no grupo intervenção e 11 (63%) no grupo controle, $p= 0,63$. Escore sugerindo distúrbio moderado a grave ocorreu em 13 (35%) das pacientes, sendo 5 (28%) no grupo intervenção e 8 (42%) no grupo controle. A presença de depressão no início do estudo foi sugerida em 15 (41%) pacientes, sendo 7 (39%) no grupo intervenção e 8 (42%) no grupo controle, $p= 0,89$. Intensidade moderada a grave ocorreu em 3 (17%) no grupo intervenção e 2 (11%) no grupo controle, $p= 0,66$.

Não houve diferença entre os grupos intervenção e controle em relação às seguintes avaliações: dispneia, nível de atividade física diária, qualidade de vida relacionada à saúde e ansiedade e depressão conforme demonstrado na **Tabela 2**. Houve uma tendência de maior tempo despendido em atividade física moderada no grupo intervenção.

Tabela 2 - Comparação das variáveis iniciais, obtidas nas escalas de dispneia, nível de atividade física diária, qualidade de vida relacionada à saúde e ansiedade e depressão entre os grupos intervenção e controle

	Total (n=37)	Grupo Intervenção (n = 18)	Grupo Controle (n=19)	p £
Dispneia				
BDI				
Trabalho	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	0,99
Esforços usuais	3 (2 – 3)	2 (2 – 3)	3 (2 – 3)	0,35
Esforço intenso	2 (2 – 3)	2 (2 – 3)	2 (1,8 – 3)	0,44
Total	8 (7 – 9)	7,5 (6 – 9)	8 (7 – 10)	0,40
mMRC	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0,63
Atividade física diária				
Pedômetro				
Número total de passos	8011 ± 4695	9298 ± 5513	6724 ± 3389	0,10
Número de passos em ritmo moderado	3282 ± 2191	3854 ± 2523	2711 ± 1679	0,12
Tempo (min) em ritmo moderado	25 ± 18	30 ± 20	20 ± 13	0,06
Qualidade de vida relacionada à saúde				
SGRQ				
Sintomas	31,8 ± 20,1	35,5 ± 24,8	28,4 ± 16,2	0,31
Atividade	54,5 ± 25,0	59,3 ± 24,7	49,9 ± 25,0	0,26
Impacto	29,8 ± 21,8	31,9 ± 22,8	27,7 ± 21,3	0,56
Total	37,5 ± 20,8	40,5 ± 22,1	34,7 ± 19,5	0,40
Ansiedade e depressão				
HADS				
Ansiedade	8 (6 – 13)	7 (6 – 13)	8 (7 – 13)	0,49
Depressão	6 (4 – 9)	5 (3 – 9)	6 (4 – 9)	0,57
Total	13 (10 – 21)	12 (10 – 23)	17 (11 – 20)	0,45

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

BDI: Índice de Dispneia Basal; HADS: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; LAM: linfangioleiomiomatose; mMRC: Escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; n: número de pacientes; SGRQ: Questionário Respiratório de *St George's*.

£ O valor do p refere-se à comparação entre os grupos intervenção e controle.

5.2.2. Função Pulmonar

As alterações mais frequentemente encontradas nas provas de função pulmonar foram: padrão obstrutivo, presente em 51% das pacientes (44% intervenção vs. 58% controle, $p= 0,63$), redução da DL_{CO} em 51% (50% intervenção vs. 53% controle; $p= 0,87$), aprisionamento aéreo em 27% (33% intervenção vs. 21% controle, $p= 0,48$) e hiperinsuflação pulmonar em 11% (17% intervenção vs. 5% controle, $p= 0,34$). Função pulmonar normal foi observada em 30% das pacientes (33% no grupo RP vs. 26% no grupo controle). Na média observa-se que a maior parte das pacientes apresentava distúrbio obstrutivo leve e redução da difusão, também classificada como leve. Não houve diferença entre os grupos no que concerne à função pulmonar, conforme expresso na **Tabela 3** e no **Suplemento 2**.

Tabela 3 - Comparação das variáveis da prova de função pulmonar inicial entre os grupos intervenção e controle

	Total (n = 37)	Grupo Intervenção (n = 18)	Grupo Controle (n=19)	p ε
VEF ₁ (L)	2,04 ± 0,84	1,95 ± 0,84	2,1 ± 0,80	0,97
(%pred)	72 ± 28	74 ± 30	70 ± 27	0,67
CVF (L)	2,86 ± 0,76	2,87 ± 0,71	2,84 ± 0,76	0,88
(%pred)	85 ± 21	90 ± 19	81 ± 22	0,18
VEF ₁ /CVF	0,75 (0,57-0,8)	0,77 (0,51 – 0,80)	0,70 (0,61 – 0,82)	0,62
VR (L)	1,73 (1,26 – 2,17)	1,72 (1,25 – 2,45)	1,73 (1,33 – 2,14)	0,81
(%pred)	128 (104 – 159)	131 (94 – 181)	123 (107 – 145)	0,54
CPT (L)	4,85 ± 0,71	4,89 ± 0,75	4,81 ± 0,69	0,73
(%pred)	103 ± 17	109 ± 16	99 ± 16	0,06
VR/CPT	0,38 (0,29 – 0,45)	0,37 (0,29 – 0,46)	0,39 (0,29 – 0,43)	0,95
DL_{CO}				
(mL/min/mmHg)	16,7 ± 8,1	16,6 ± 8,2	16,8 ± 8,2	0,93
(%pred)	65 ± 31	67 ± 33	64 ± 30	0,79

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

CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; DL_{CO}: capacidade de difusão do monóxido de carbono; n: número; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VR: volume residual;

£ O valor do p refere-se à comparação entre os grupos intervenção e controle

5.2.3 Teste de caminhada de seis minutos (TC6M)

A maioria das pacientes apresentou capacidade de exercício submáxima preservada, com mediana da distância caminhada de 517 metros e próximo aos valores preditos de normalidade. Dessaturação significativa (acima de 4%) ocorreu em 35% das pacientes (33% no grupo intervenção vs. 37% no grupo controle; p=0,9). Não houve diferença nas variáveis do TC6M inicial comparando-se os grupos intervenção e controle (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Comparação das variáveis obtidas do teste de caminhada de seis minutos inicial entre os grupos intervenção e controle

	Total (n = 37)	Grupo Intervenção (n = 18)	Grupo Controle (n=19)	p £
Distância percorrida (m)	492 ± 115	488 ± 108	496 ± 125	0,84
Distância percorrida (%pred)	89 (79 – 98)	89 (82 – 95)	90 (80 – 95)	0,85
FC máxima	123 ± 15	119 ± 16	126 ± 14	0,16
SpO ₂ mínima (%)	95 (84 – 97)	95 (84 – 96)	96 (85 – 98)	0,39
ΔSpO ₂ (%)	-2 [-10 – (-1)]	-2 [-9 – (-1)]	- 2 [-11 – (-1)]	0,84
Borg D final	4 ± 3	5 ± 3	4 ± 2	0,09
Borg P final	4 ± 3	4 ± 3	4 ± 3	0,57

Dados foram expressos em média ± 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; ΔSpO₂: variação da saturação periférica de oxigênio.

£ O valor do p refere-se à comparação entre os grupos intervenção e controle

5.2.4. Teste de exercício cardiopulmonar máximo incremental em cicloergômetro

O TCPE incremental foi considerado máximo em todas as pacientes avaliadas, porém três pacientes do grupo intervenção tiveram como critério único de interrupção cansaço de membros inferiores (Borg $p \geq 9$). Todos os testes foram interrompidos por sintomas, o motivo mais frequentemente referido pelas pacientes foi cansaço de membros inferiores (12 [67%] no grupo intervenção vs. 10 [53%] no grupo controle, $p= 0,59$). Em contrapartida, a dispneia foi referida com principal razão para término do esforço em 6 (33%) pacientes do grupo intervenção contra 9 (47%) das controles, $p= 0,1$. 73% das pacientes apresentaram $\dot{V}O_2$ de pico reduzido (67% no grupo intervenção vs. 79% no grupo controle, $p= 0,48$). Carga máxima reduzida (<80% do predito) foi observada em 89% dos testes (78% no grupo intervenção vs. 100% no grupo controle, $p= 0,05$). Dessaturação significativa (>4%) ocorreu em 35% das pacientes (33% no grupo intervenção vs. 37% no grupo controle, $p= 0,9$). A HD foi observada em 13 (35%) pacientes, sendo 6 (39%) do grupo intervenção e 5 (32%) do grupo controle, $p = 0,9$.

A **Tabela 5** e o **Suplemento 3** exibem as variáveis do TECP incremental em detalhes, demonstrando ausência de diferenças significativas entre os grupos intervenção e controle.

Tabela 5 - Comparação dos dados obtidos no pico do esforço e da avaliação de HD no TECP incremental entre os grupos intervenção e controle

	Total (n = 37)	Grupo Intervenção (n = 18)	Grupo Controle (n=19)	p £
Desempenho				
Carga (W)	77 ± 33	77 ± 33	76 ± 35	0,93
(%pred)	58 ± 24	61 ± 24	56 ± 24	0,51
Metabólicas				

$\dot{V}O_2$ de pico (mL/min)	1077 ± 369	1078 ± 413	1077 ± 334	1,0
(mL/kg/min)	16,4 ± 4,9	16,9 ± 5,4	15,9 ± 4,4	0,52
(%pred)	72 ± 23	76 ± 28	70 ± 17	0,42
$\dot{V}CO_2$ (mL/min)	1176 ± 427	1155 ± 477	1197 ± 384	0,75
RER	1,08 ± 0,12	1,05 ± 0,13	1,11 ± 0,10	0,08
limiar do lactato (%)				
$\dot{V}O_2$ de pico)	64 ± 11	66 ± 13	62 ± 9	0,36
Cardiovasculares				
FC (bpm)	146 ± 23	142 ± 22	151 ± 24	0,22
(%pred)	85 ± 12	82 ± 12	87 ± 13	0,23
$\dot{V}O_2/FC$ (mL/bat/min)	7,3 ± 2,3	7,6 ± 2,7	7,1 ± 2,0	0,54
(%pred)	85 ± 26	91 ± 31	79 ± 19	0,15
Ventilatórias e troca gasosa				
V_E (L/min)	51 ± 17	52 ± 18	51 ± 17	0,84
%VVM	32 ± 20	27 ± 23	38 ± 16	0,09
V_T (L)	1,32 ± 0,42	1,35 ± 0,49	1,28 ± 0,35	0,65
FR (irpm)	39 ± 7	39 ± 7	39 ± 7	0,93
$V_E/\dot{V}O_2$	48 ± 7	49 ± 8	47 ± 6	0,32
$V_E/\dot{V}CO_2$	45 ± 9	47 ± 9	43 ± 8	0,13
PET O_2	107 (101 – 110)	106 (101 – 109)	107 (103 – 111)	0,48
PET CO_2	28 (24 – 30)	27 (23 – 29)	28 (26 – 33)	0,09
Sp O_2 mín (%)	95 (86 – 97)	95 (83 – 96)	95 (88 – 98)	0,34
ΔCI (L)	-0,13 [-0,30 – (-0,03)]	-0,11 (-0,40 – 0)	-0,15 [-0,26 – (-0,07)]	0,66
(%)	-6 [-18 – (-1)]	-4 (-20 – 0)	-8 [-17 – (-4)]	0,62
Sintomas				
Borg D final	8 (7 – 9)	9 (7 – 9)	7 (7 – 9)	0,70
Borg P final	9 (7 – 10)	10 (9 – 10)	7 (6 – 10)	0,14

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

Borg D: escore de Borg de dispneia; Borg P: escore de Borg de perna; CI: capacidade inspiratória; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; HD: hiperinsuflação dinâmica; n: número de pacientes; PET CO_2 : pressão expiratória final de dióxido de carbono; PET O_2 : pressão expiratória final de oxigênio; RER: $\dot{V}CO_2$ pico/ $\dot{V}O_2$ pico; Sp O_2 : saturação periférica de oxigênio mínima no

esforço; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; V_E : ventilação-minuto; $\dot{V}CO_2$: produção de gás carbônico; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; $\dot{V}O_2/FC$: pulso de oxigênio; V_T : volume corrente; VVM: ventilação voluntária máxima; %VVM: reserva ventilatória; ΔCI : variação da CI ao final do TECP. £ O valor do p refere-se à comparação entre os grupos intervenção e controle.

5.2.5. Teste de uma repetição máxima (1 RM)

A medida de força muscular foi realizada através do 1 RM. O grupo controle demonstrou maior força muscular para todos os grupamentos musculares testados a exceção do bíceps e abdutores do ombro. (Tabela 6).

Tabela 6 - Comparação das variáveis obtidas do teste de 1 RM inicial entre os grupos intervenção e controle

	Total (n = 37)	Grupo Intervenção (n = 18)	Grupo Controle (n=19)	p £
Quadríceps (kg)	91 ± 32	80 ± 28	102 ± 32	0,04
Isquiotibiais (kg)	10 (6 – 14)	8 (5 – 11)	11 (9 – 19)	0,03
Bíceps (kg)	7,0 ± 1,6	6,5 ± 1,4	7,4 ± 1,8	0,07
Abdutores (kg)	4,3 ± 1,4	4,2 ± 1,2	4,5 ± 1,5	0,57
Peitorais (kg)	18 ± 8	15 ± 7	21 ± 9	0,02

Dados foram expressos em porcentagem (%), em média ± desvio padrão
n: número de pacientes; 1 RM: teste de 1 repetição máxima;
£ O valor do p refere-se à comparação entre os grupos intervenção e controle.

5.3. Desfechos

5.3.1. Caracterização das variações no TECP com carga constante antes e após intervenção ou observação

O TECP com carga constante também não apresentou diferenças significativas entre os grupos intervenção e controle em relação às variáveis iniciais (**Suplemento 4**).

Após o treinamento houve um aumento significativo no Tlim (> 100 s e > 20%) tanto na comparação pré e pós dentro do grupo intervenção quanto comparativamente à mudança observada no grupo controle. A **Figura 12** mostra o comportamento da variação do Tlim em cada uma das pacientes avaliadas. Onze pacientes (61%) apresentaram um ganho > 100 s nessa variável. Associado ao aumento do Tlim, houve aumento do $\dot{V}O_2$ de pico, do $\dot{V}O_2$ *isotime* e do pulso de oxigênio *isotime*, e redução do RER *isotime* e do Borg D *isotime* (**Figura 13**) (**Tabelas 7 e 8**). O grupo intervenção apresentou uma tendência de redução no Borg P *isotime* (**Tabelas 8**), comparativamente à variação encontrada no grupo controle, porém essa redução não foi observada na comparação intragrupo intervenção.

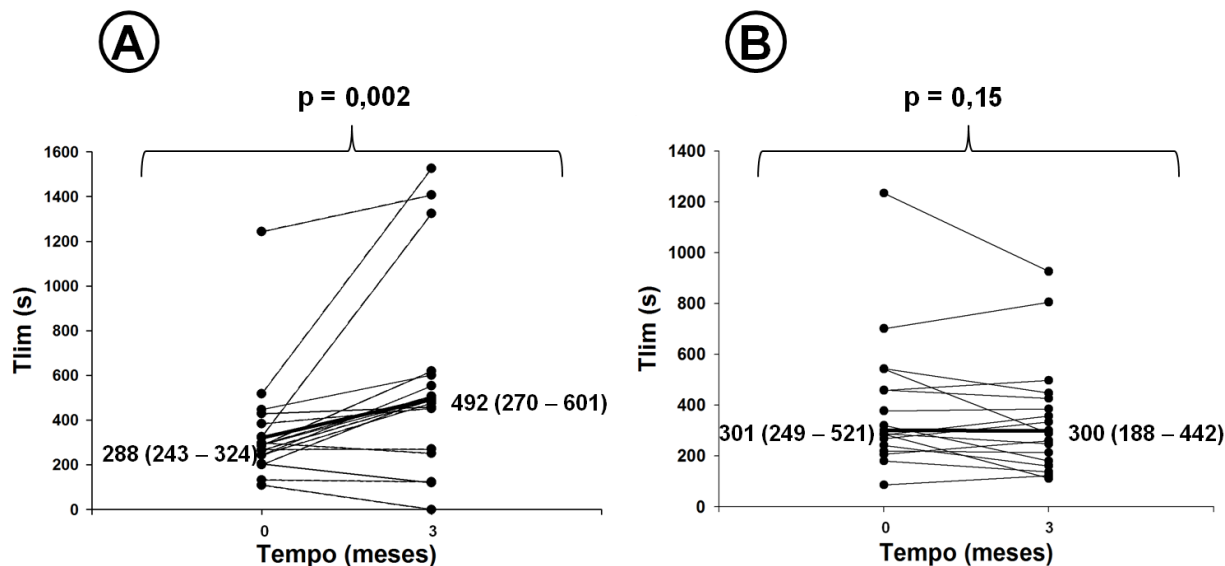


Figura 12. Evolução do Tlim no TECP em carga constante de cada paciente (n=37), da avaliação inicial até o término da intervenção ou observação. A) Grupo intervenção; B) Grupo controle. A linha destacada representa a mediana (interquartis 25 e 75) do Tlim pré e pós nos grupos. Tlim: tempo até limite de tolerância. Valor de p refere-se à comparação do Tlim (s) pré e pós intragrupo.

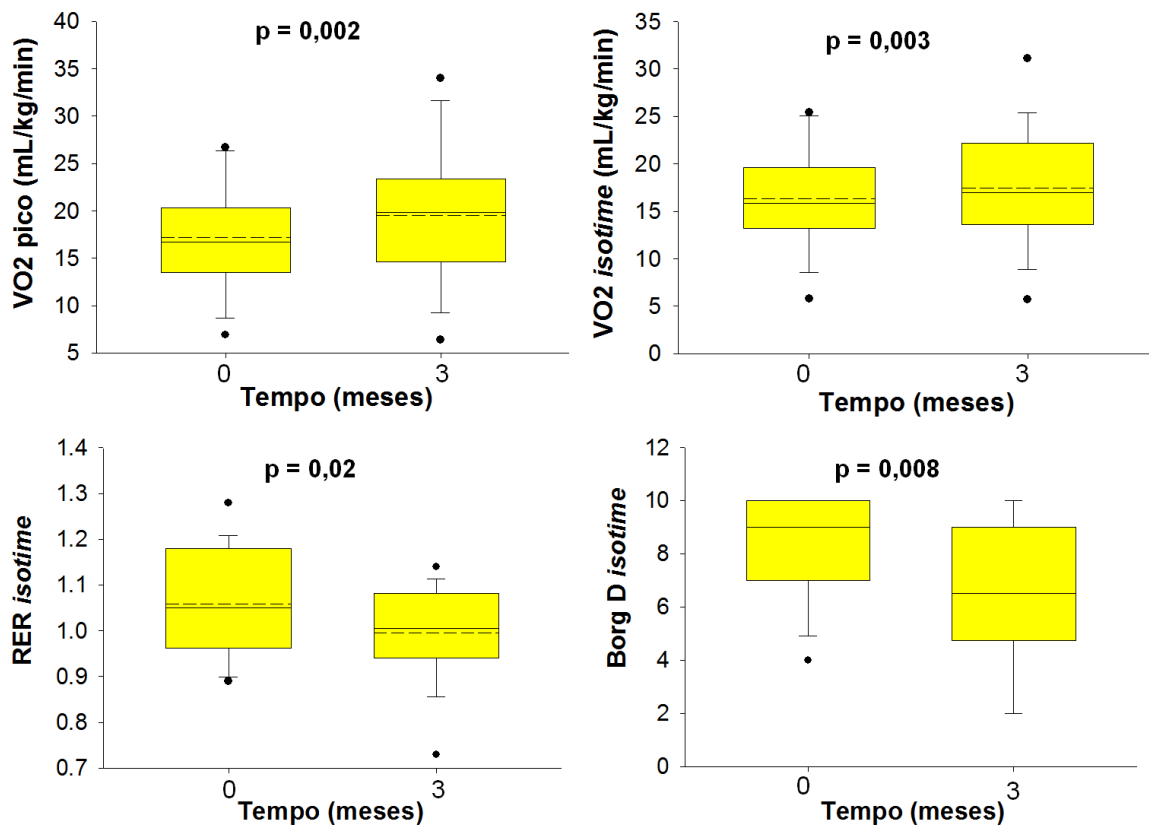


Figura 13. *Box plots* - comparação das variáveis com mudança significativa no TECP carga constante no grupo intervenção.

Borg D: escore de Borg de dispneia; RER: $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio;
 Linha contínua representa a mediana.
 Linha tracejada representa a média.
 Círculos representam *outliers*.

Tabela 7 - Comparação dos dados pré e pós intervenção / observação obtidos no TECP com carga constante nos grupos intervenção e controle

	Grupo Intervenção (n = 18)			Grupo Controle (n = 19)		
	pré	pós	p	pré	pós	p
Desempenho						
Tlim (s)	288 (243 – 384)	492 (270 – 601)	0,002	301 (249 – 521)	300 (188 – 442)	0,15
Metabólicas						
$\dot{V}O_2$ pico (mL/min)	1099 ± 407	1243 ± 490	0,003	1090 ± 354	1059 ± 337	0,24
(%pred)	78 ± 24	90 ± 32	<0,001	70 ± 19	69 ± 20	0,46
(mL/kg/min)	17,2 ± 5,5	19,5 ± 7,2	0,002	15,9 ± 4,8	15,5 ± 4,9	0,28
$\dot{V}O_2$ <i>isotime</i> (mL/kg/min)	16,3 ± 5,4	17,5 ± 6,2	0,03	15,1 ± 4,7	14,4 ± 4,5	0,02
RER <i>isotime</i>	1,06 ± 0,12	1,0 ± 0,11	0,02	1,04 ± 0,14	1,06 ± 0,11	0,36
Cardiovasculares						
FC <i>isotime</i> (bpm)	144 ± 18	142 ± 19	0,44	144 ± 23	141 ± 23	0,09
$\dot{V}O_2/FC$ <i>isotime</i> (mL/bat/min)	6,9 (5,1 – 7,8)	7,4 (5,8 – 10,2)	0,01	6,9 (5,3 – 8,8)	6,8 (5,4 – 8,5)	0,35
Ventilatórias e troca gasosa						
V_E <i>isotime</i> (L/min)	47 ± 21	47 ± 22	0,92	47 ± 17	46 ± 16	0,92
%VVM <i>isotime</i>	29 ± 23	31 ± 22	0,47	40 ± 14	38 ± 15	0,30
V_T <i>isotime</i> (L)	1,34 ± 0,46	1,29 ± 0,41	0,21	1,22 ± 0,34	1,25 ± 0,36	0,36
FR <i>isotime</i> (irpm)	38 ± 8	38 ± 8	0,70	38 ± 8	37 ± 6	0,48
SpO ₂ <i>isotime</i> (%)	95 (88 – 97)	96 (90 – 97)	0,31	95 (87 – 98)	97 (89 – 98)	0,19
SpO ₂ (iso – repouso) (%)	-2 (-6 – 0)	-2 (-6 – 0)	0,63	-2 (-7 – 0)	-2 (-7 – 0)	0,34
CI repouso (L)	2,10 ± 0,51	2,08 ± 0,52	0,72	1,95 ± 0,52	1,94 ± 0,53	0,74
(%pred)	90 ± 20	90 ± 21	0,89	76 ± 21	76 ± 22	0,96
CI <i>isotime</i> (L)	1,94 ± 0,62	1,92 ± 0,63	0,53	1,84 ± 0,57	1,83 ± 0,53	0,79

(%pred)	83 ± 25	82 ± 26	0,47	72 ± 23	72 ± 21	0,92
Δ CI (<i>isotime</i> - repouso)						
(L)	-0,15 ± 0,32	-0,16 ± 0,35	0,79	-0,11 ± 0,18	-0,11 ± 0,17	0,92
(%)	-8 ± 17	-9 ± 19	0,9	-7 ± 12	-6 ± 11	0,76
Sintomas						
Borg D <i>isotime</i>	9 (7 – 10)	6,5 (5 – 9)	0,008	7 (4,3 – 9)	9 (5 – 10)	0,12
Borg P <i>isotime</i>	9,5 (5 – 10)	7,5 (5 – 9)	0,50	8 (3,5 – 10)	9 (7 – 10)	0,11

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

Borg D: escore de Borg de dispneia; Borg P: escore de Borg de perna; CI: capacidade inspiratória; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; n: número de pacientes; RER: $\dot{V}CO_2$ pico/ $\dot{V}O_2$ pico; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; Tlim: tempo até limite de tolerância; V_E: ventilação-minuto; $\dot{V}CO_2$: produção de gás carbônico; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; %VVM: reserva ventilatória; V_T: volume corrente; Δ CI: variação da capacidade inspiratória.

§ p refere-se à comparação das variáveis pré e pós RP no grupo intervenção.

¥ p refere-se à comparação das variáveis pré e pós observação no grupo controle.

Tabela 8 - Comparação da variação pré e pós intervenção / observação dos dados obtidos nos TECP com carga constante entre os grupos intervenção e controle

	Grupo Intervenção (n = 18)	Grupo Controle (n=19)	p
Desempenho			
Δ Tlim (s)	169 (2 – 303)	- 33 (-129 – 39)	0,001
(%)	44 (0,7 – 117)	-7 (-25 – 13)	0,005
Metabólicas			
Δ $\dot{V}O_2$ pico (mL/min)	109 (-6 – 303)	-18 (-117 – 47)	0,003
(% do basal)	11 (2 – 26)	-2 (-7 – 5)	0,001
(mL/kg/min)	1,7 (0,3 – 4,7)	-0,6 (-1,4 – 0,6)	0,002
Δ $\dot{V}O_2$ <i>isotime</i> (mL/kg/min)	0,7 (-0,1 – 1,4)	-0,9 (-1,4 – 0,2)	0,003
Δ RER <i>isotime</i>	-0,06 ± 0,10	0,02 ± 0,11	0,02
Cardiovasculares			
Δ FC <i>isotime</i> (bpm)	-3(-6 – 6)	-5 (-9 – 4)	0,44

$\Delta \dot{V}O_2/FC$ <i>isotime</i> (mL/bat/min)	0,70 (0,03 – 0,87)	-0,11 (-0,50 – 0,24)	0,01
Ventilatórias e troca gasosa			
ΔV_E <i>isotime</i> (L/min)	0,2 (-3 – 5)	-0,5 (-3 – 4)	0,80
$\Delta \%VVM$ <i>isotime</i>	1,2 (-7,0 – 6,6)	-2,3 (-3,9 – 1,6)	0,39
ΔV_T <i>isotime</i> (L)	-0,04 (-0,11 – 0,02)	-0 (-0,05 – 0,12)	0,24
ΔFR <i>isotime</i>	1 (-5 – 5)	-1 (-6 – 3)	0,53
ΔSpO_2 <i>isotime</i> (%)	1 (0 – 1)	0 (0 – 2)	0,53
ΔSpO_2 (<i>isotime</i> – repouso) (%)	0 (-1 – 0)	0 (-1 – 2)	0,37
ΔCI <i>isotime</i> (L)	0 (-0,06 – 0,07)	- 0,01 (-0,08 – 0,05)	0,99
(%)	-0,1 (-2,5 – 3,4)	-0,9 (-3,6 – 3,3)	1,0
Sintomas			
$\Delta Borg D$ <i>isotime</i>	-2 (-4 – 0)	1 (0 – 2,5)	0,002
$\Delta Borg P$ <i>isotime</i>	-1 (-3 – 2)	0 (0 – 2)	0,06

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; CI: capacidade inspiratória; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória, LAM: linfangioleiomiomatose; n: número de pacientes; SpO₂: variação da saturação periférica de oxigênio; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; Tlim: tempo até o limite de tolerância; RER: $\dot{V}CO_2$ pico/ $\dot{V}O_2$ pico; V_E: ventilação-minuto; $\dot{V}CO_2$: produção de gás carbônico; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; V_T: volume corrente;; VVM: ventilação voluntária máxima; %VVM: reserva ventilatória; Δ : variação.

Observando-se o comportamento de algumas variáveis ao longo do TECP em carga constante, comparando-se os testes pré e pós reabilitação, confirmou-se uma redução do Borg D e P (**Figura 14**), bem como um incremento do $\dot{V}O_2$ a partir do início do exercício com carga (**Figura 15**). A intervenção não determinou diferença na reserva ventilatória, CI ou FC (**Figura 15**).

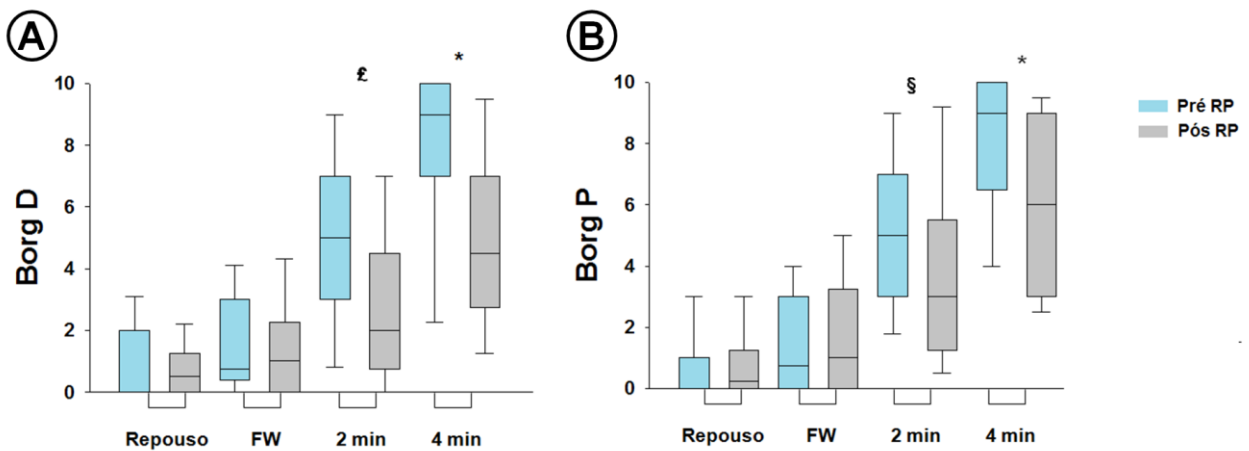


Figura 14: Box plots do Borg dispneia (A) e do Borg de perna ao longo do tempo no TECP carga constante pré reabilitação (barras azuis) e pós reabilitação (barras cinzas). Boxes representam os percentis 25th e 75th. A mediana está representada pela linha horizontal escura dentro do box. Borg D: escore de Borg de dispneia; Borg P: escore de Borg de perna; FW: aquecimento; TECP: teste de exercício cardiopulmonar.

£ p < 0,001.

* p < 0,05.

§ p = 0,07.

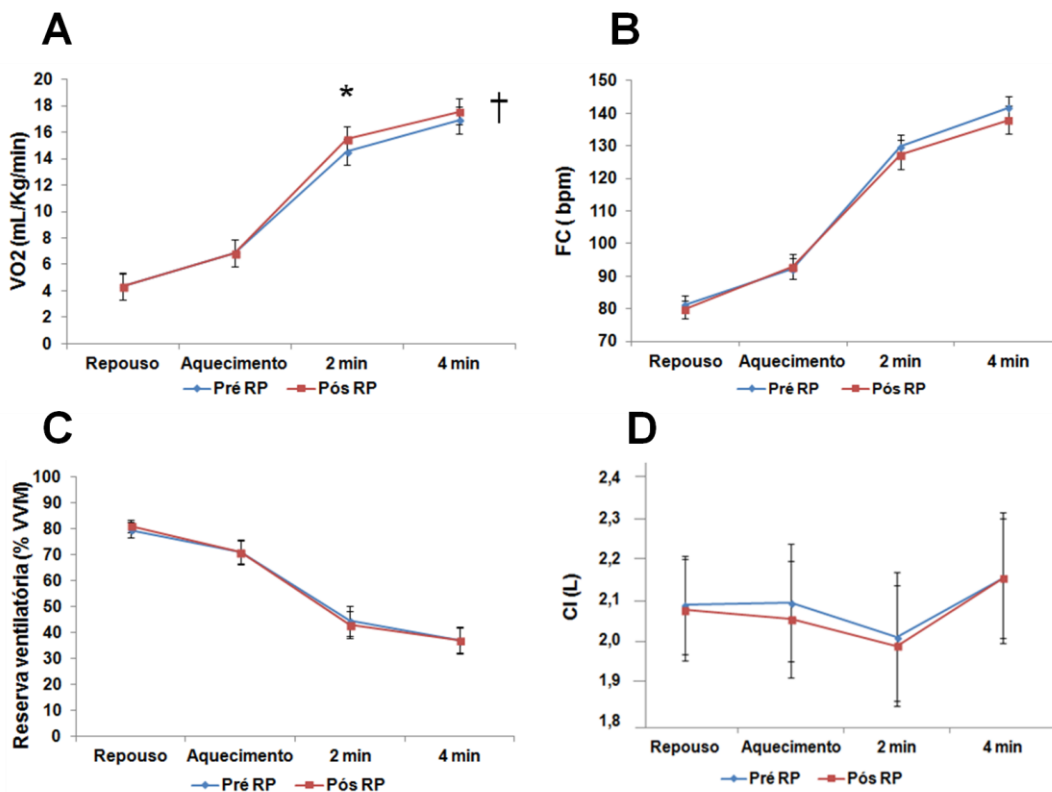


Figura 15: Medidas das seguintes variáveis são mostradas ao longo do tempo no TECP carga constante comparando pré reabilitação (linha vermelhas) e pós reabilitação (linhas azuis): A) $\dot{V}O_2$ (mL/kg/min); B) FC (bpm); C) Reserva ventilatória (%); D) CI (L).

Valores estão apresentados em média \pm erro padrão.

CI: capacidade inspiratória; FC: frequência cardíaca; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio

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

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

5.3.2. Caracterização da dispneia, nível de atividade física diária, qualidade de vida relacionada à saúde e ansiedade e depressão antes e após intervenção ou observação

Quando comparado ao grupo controle, o grupo intervenção apresentou redução da dispneia em ambas as escalas utilizadas. Sete pacientes (39%) do grupo intervenção obtiveram melhora na classe mMRC, contra nenhuma do grupo controle ($p=0,003$). Na escala TDI, todas as pacientes do grupo intervenção obtiveram melhora no escore geral, enquanto apenas 3 (16%) pacientes do grupo controle apresentaram melhora nessa variável ($p < 0,001$). A mediana das variações também demonstrou melhora na comparação entre os grupos em todos os domínios avaliados exceto no domínio “trabalho” (**Figura 16 e Tabela 9**).

Após o término do programa de reabilitação, houve um aumento no nível de atividade física diária do grupo intervenção em relação ao grupo controle, incluindo aumento no número de passos diários e um aumento no número de passos e tempo dispendido em atividade física moderada (**Tabela 9**).

A qualidade de vida relacionada à saúde apresentou uma melhora importante na comparação pré e pós RP, com uma média de redução no escore total de SGRQ de 10,2 pontos, IC 95% [-16 – (-4,5)], além de uma melhora clinicamente relevante (variação do SGRQ ≤ -4) em todos os domínios estudados (**Figura 17**). Na comparação entre os grupos intervenção e controle essa melhora também foi significativa em todos os domínios, à exceção do domínio impacto que mostrou uma forte tendência de melhora.

Sintomas de depressão tiveram uma redução na comparação intragrupo intervenção [5 (3 – 9) vs. 4 (1 – 7); $p=0,03$] e uma tendência ($p = 0,07$) de melhora em relação ao grupo controle (**Tabela 9**). A comparação entre os grupos intervenção e controle também evidenciou uma tendência de melhora no escore de HADS total (**Tabela 9**). Não houve diferença significativa nos níveis de ansiedade após RP (**Tabela 9**).

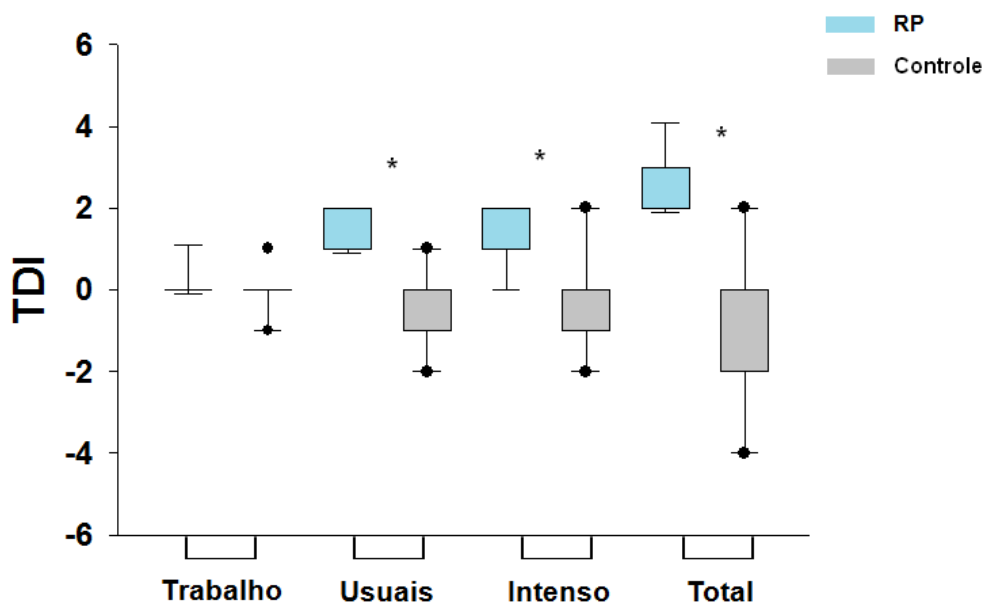


Figura 16. *Box plot* – comparação do TDI entre os grupos intervenção (azul) e controle (cinza). TDI: Índice de Dispneia Transicional.
* $p < 0,001$.

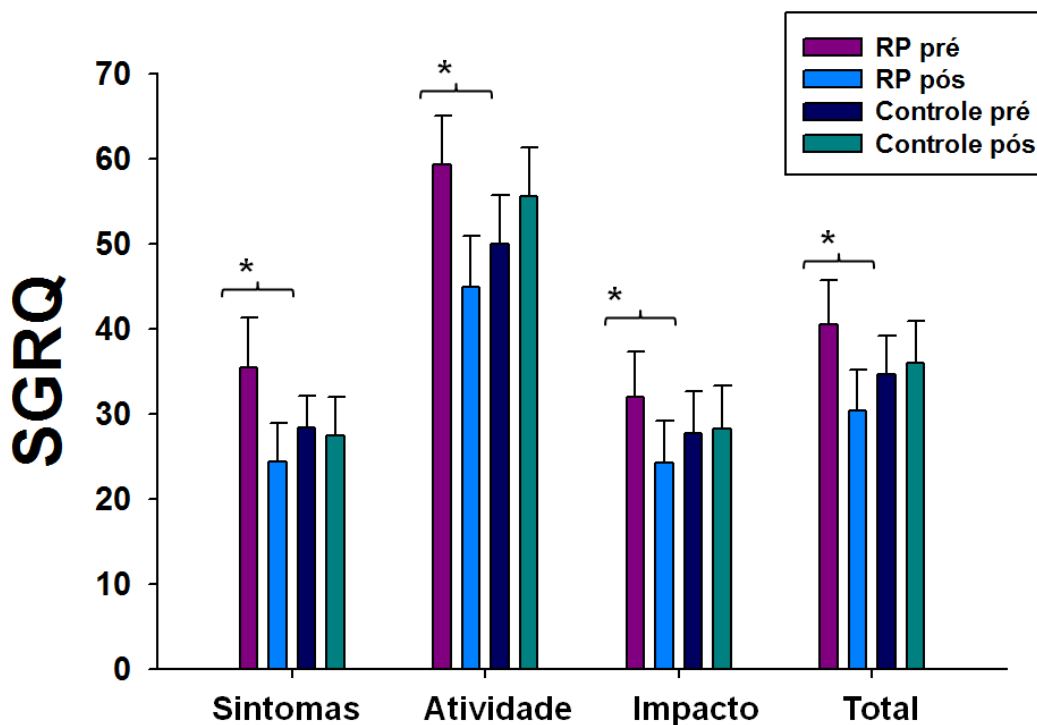


Figura 17: Variação do escore de SGRQ.

As barras representam a média do escore de SGRQ pré e pós intervenção/observação nos diferentes domínios.

SGRQ: Questionário Respiratório de *St George's*.

* $p < 0,05$.

Tabela 9 - Comparação da diferença entre as variáveis pré e pós intervenção / observação, obtidas nas escalas de dispneia, nível de atividade física diária, qualidade de vida relacionada à saúde e ansiedade e depressão entre os grupos intervenção e controle

	Grupo Intervenção (n = 18)	Grupo Controle (n=19)	p
Dispneia			
TDI			
Trabalho	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,1
Esforços usuais	1 (1 – 2)	0 (-0,8 – 0)	<0,001
Esforço intenso	1 (1 – 2)	0 (-1 – 0)	<0,001
Total	3 (2 – 3)	0 (-2 – 0)	<0,001
Δ mMRC	0 (-1 – 0)	0 (0 – 1)	<0,001

Atividade física diária			
Pedômetro			
Δ Número total de passos	752 (-694 – 1814)	-138 (-830 – 208)	0,02
Δ Número de passos (ritmo moderado)	588 (-50 – 1675)	-124 (-1176 – 223)	0,03
Δ Tempo em ritmo moderado (min)	6 (0,8 – 10)	-2 (-4 – 1)	0,01
Qualidade de vida relacionada à saúde			
SGRQ			
Δ Sintomas	-10 (-22 – 0)	0 (-8 – 6)	0,04
Δ Atividade	-11 [-17 – (-7)]	0,8 (-0,8 – 12)	<0,001
Δ Impacto	-5 (-12 – 0,2)	0,2 (-4 – 5)	0,05
Δ Total	-8 (-16 – 2)	2 (-4 – 5)	0,002
Ansiedade e depressão			
HADS			
Δ Ansiedade	-0,5 (-3 – 2)	1 (-1,5 – 2)	0,45
Δ Depressão	-2 (-4 – 0)	0 (-2 – 3)	0,07
Δ Total	-3 (-6 – 2)	0 (-2 – 3)	0,08

Dados foram expressos em mediana (interquartis 25 e 75).

BDI: índice de Dispneia Basal; HADS: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; mMRC: Escala de dispneia do *Medical Research Council* modificada; n: número de pacientes; SGRQ: Questionário Respiratório de *St George's*.

5.3.3. Caracterização das variações nas PFP antes e após intervenção ou observação

Não houve diferença, em termos de função pulmonar pré e pós RP, dentro do grupo intervenção, nem comparativamente à variação evidenciada no grupo controle (**Tabela 10**).

Tabela 10 - Comparação da variação dos valores pré e pós intervenção / observação da prova de função pulmonar entre os grupos intervenção e controle

	Grupo Intervenção (n = 18)	Grupo Controle (n=19)	p
Δ VEF ₁ (L)	-0,05 (-0,09 – 0,04)	-0,03 (-0,08 – 0,05)	0,76
(%)	-2 (-5 – 2)	-3 (-4 – 4)	0,59
Δ CVF (L)	-0,02 (-0,08 – 0,05)	-0,01 (-0,08 – 0,11)	0,46
(%)	-1 (-3 – 2)	0 (-3 – 4)	0,42
Δ VEF ₁ /CVF	-0,01 (-0,02 – 0,01)	0,01 (-0,02 – 0)	0,90
(%)	-1 (-4 – 3)	-1 (-4 – 0)	0,76
Δ VR (L)	0,09 (-0,22 – 0,27)	0,02 (-0,21 – 0,27)	0,89
(%)	4 (-7 – 23)	2 (-14 – 13)	0,75
Δ CPT (L)	0,10 (-0,10 – 0,18)	0,03 (-0,14 – 0,14)	0,48
(%)	2 (-2 – 4)	1 (-3 – 3)	0,48
Δ VR/CPT	0,01 (-0,02 – 0,05)	0,01 (-0,03 – 0,04)	0,87
(%)	2 (-6 – 14)	3 (-9 – 11)	0,93
Δ DL _{CO}	-0,22 (-0,76 – 0,46)	0 (-0,89 – 0,17)	0,88
(%)	-1 (-7 – 3)	0 (-6 – 0,8)	0,77

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

CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; DL_{CO}: capacidade de difusão do monóxido de carbono; n: número; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VR: volume residual.

5.3.4. Caracterização das variações no TC6M antes e após intervenção ou observação

Após a RP, o grupo intervenção apresentou um aumento médio da distância caminhada de 54 m, IC 95% (33 – 74 m), quando comparada ao teste inicial (**Figura 18**). A variação observada no grupo intervenção permaneceu significativa comparativamente à encontrada no grupo controle (**Tabela 11**). Doze (67%) pacientes no grupo RP, apresentaram um aumento acima de 30 m na distância percorrida no TC6M. Associada ao aumento da distância caminhada houve uma

diminuição na percepção de dispneia (Borg D) no grupo RP. Não houve diferença na FC, SpO₂ mínima ou Borg P entre os grupos. (Tabela 11).

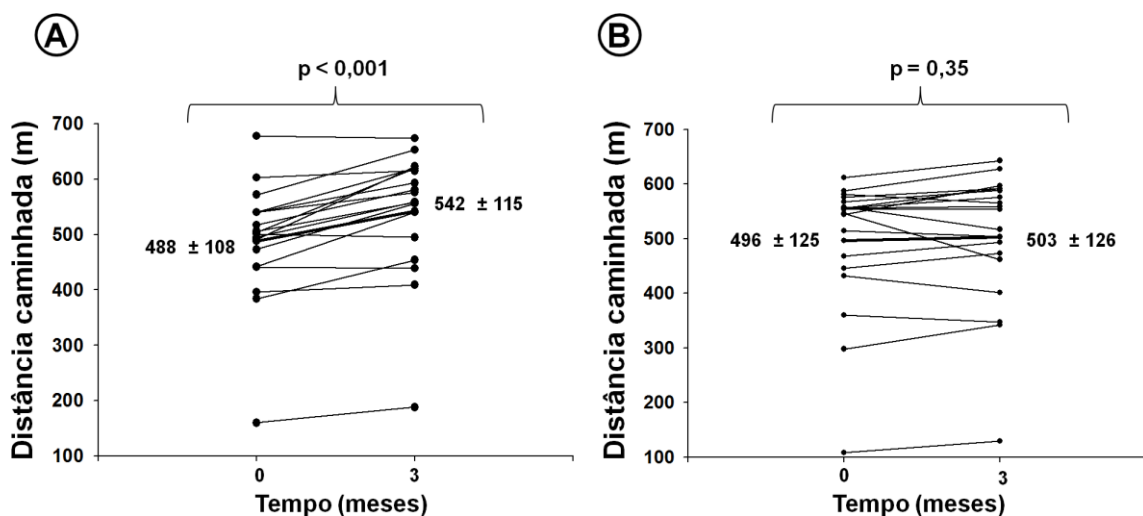


Figura 18. Evolução da distância caminhada no TC6M de cada paciente (n=37), da avaliação inicial até o término da intervenção ou observação. A) Grupo intervenção; B) Grupo controle. A linha destacada representa a média ± DP da distância caminhada nos grupos.

Tabela 11 - Comparação da diferença entre as variáveis obtidas do teste de caminhada de seis minutos inicial e final entre os grupos intervenção e controle

	Grupo Intervenção (n = 18)	Grupo Controle (n=19)	p
Δ Distância percorrida (m)	54 ± 41	8 ± 34	< 0,001
Δ FC máxima	5 ± 12	2 ± 10	0,45
Δ SpO ₂ mínima (%)	1 (-1 – 1)	0 (-1 – 1)	0,50
Δ Escore de Borg D final	-1 ± 2	0 ± 2	< 0,05
Δ Escore de Borg P final	-1 ± 2	0 ± 2	0,15

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

5.3.5. Caracterização das variações no 1 RM antes e após intervenção ou observação

Houve um aumento na força muscular medida através do teste de 1 RM em todos os grupamentos musculares treinados no grupo RP comparativamente ao grupo controle (**Tabela 12**).

Tabela 12 - Comparação da diferença das variáveis obtidas no teste de 1 RM inicial e final entre os grupos intervenção e controle

	Grupo Intervenção (n = 18)	Grupo Controle (n=19)	p
Δ Quadríceps (kg)	40 (20 – 53)	5 (0 – 14)	<0,001
(%)	39 (20 – 70)	4 (0 – 17)	<0,001
Δ Isquiotibiais (kg)	6 (4 – 10)	-0,5 (-1,0 – 0,8)	<0,001
(%)	82 (53 – 127)	-4 (-9 – 6)	<0,001
Δ Bíceps (kg)	2 (1 – 2)	0 (0 – 0,5)	<0,001
(%)	30 (14 – 33)	0 (0 – 8)	<0,001
Δ Abdutores (kg)	1 (0,2 – 2)	0 (0 – 0,5)	<0,001
(%)	29 (4 – 50)	0 (-10 – 0)	<0,001
Δ Peitorais (kg)	5 (2 – 7)	0 (-1,5 – 1)	<0,001
(%)	33 (13 – 79)	0 (-5 – 8)	<0,001

Dados foram expressos em porcentagem (%) em mediana (interquartis 25 e 75).
n: número de pacientes; 1 RM: teste de 1 repetição máxima.

5.3.6. Correlações

A variação do Tlim apresentou correlação com a variação da escala de mMRC, do $\dot{V}O_2$ de pico no TECP com carga constante, do Borg D *isotime*, do Borg P *isotime* e da CI *isotime* (**Tabela 13**). A **Figura 19** demonstra as principais correlações encontradas.

Tabela 13: Correlação entre a variação do Tlim (s) com dispneia, número total de passos diários, qualidade de vida, função pulmonar, distância caminhada no TC6M, $\dot{V}O_2$ de pico (%pred) no TECP incremental e variáveis do TECP com carga constante

Variável	Correlação com Δ Tlim (r)	p
TDI	0,30	0,22
mMRC	-0,56	0,02
Δ n total de passos / dia	0,32	0,19
Δ SGRQ total	-0,30	0,22
VEF ₁ basal (%pred)	0,03	0,91
DL _{CO} (%pred)	0,25	0,31
Δ distância caminhada no TC6M	-0,18	0,46
$\dot{V}O_2$ de pico (%pred) TECP incremental	0,19	0,44
Δ $\dot{V}O_2$ de pico (mL/kg/min) no TECP carga constante	0,68	0,002
Δ Borg D <i>isotime</i>	-0,53	0,02
Δ Borg P <i>isotime</i>	-0,65	0,004

Borg D: escore de Borg de dispneia; Borg P: escore de Borg de perna, DL_{CO}: capacidade de difusão do monóxido de carbono; n: número; r: coeficiente de correlação de Spearman; SGRQ: Questionário Respiratório de *St George's*; TC6M: teste de caminhada de seis minutos; TDI: Índice de Dispneia Basal; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; $\dot{V}O_2$: consumo máximo de oxigênio; Δ : variação.

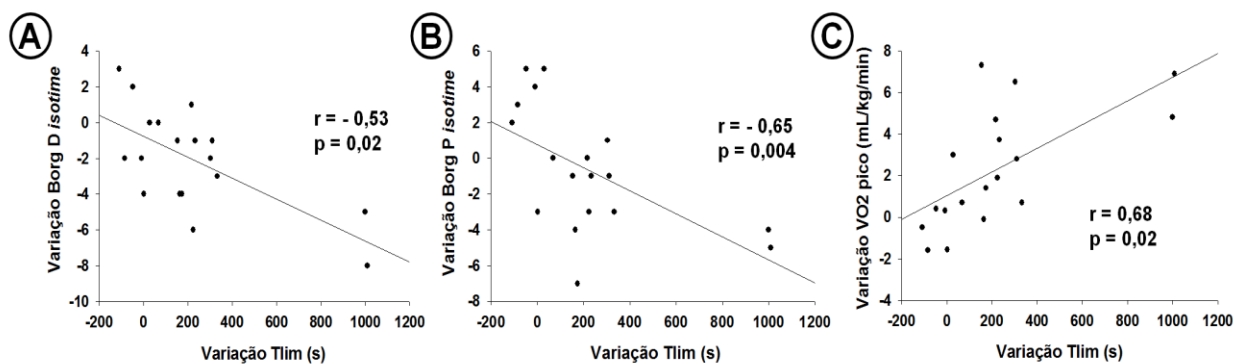


Figura 19: No grupo intervenção, as principais correlações (coeficiente de correlação de Spearman, r) com a variação do Tlim no TECP em carga constante foram as seguintes: A) Variação do Borg D *isotime*; B) Variação do Borg P *isotime* (%); C) Variação do $\dot{V}O_2$ de pico *isotime*.

Borg D: Escore de Borg de dispneia; Borg P: escore de Borg de perna; r: coeficiente de correlação de Spearman; $\dot{V}O_2$: consumo máximo de oxigênio.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro ensaio clínico a avaliar os efeitos de um programa de RP na LAM. O estudo demonstrou que a RP na LAM está associada à: (1) melhora da capacidade de exercício demonstrada por: a) aumento do T_{lim} e do $\dot{V}O_2$ pico no TECP com carga constante e b) aumento da distância caminhada no TC6M; (2) redução do grau de dispneia; (3) aumento no nível de atividade física diária; (4) melhora na qualidade de vida e (5) aumento da força muscular. Evidenciou-se ainda uma tendência de melhora dos sintomas de depressão no grupo RP. Não foi encontrada diferença entre os grupos nos seguintes parâmetros: (1) HD ou outras variáveis ventilatórias (V_E , V_T , FR, %VVM); (2) FC; (3) ansiedade; (4) dessaturação ao exercício e (5) PFP após o término do programa / observação.

Ao se investigar as variáveis possivelmente implicadas na melhora da capacidade de exercício, foi possível demonstrar que ela não se relacionou à melhora de parâmetros ventilatórios (incluindo HD), FC ou troca gasosa. A ausência de melhora significativa nesses parâmetros aliada à: (1) redução do RER *isotime*; (2) diminuição da sensação de dispneia e uma tendência de redução no cansaço em membros inferiores (MMII) *isotime*; (3) elevação do $\dot{V}O_2$ de pico e aumento do $\dot{V}O_2$ e do pulso de oxigênio *isotime* no TECP com carga constante e; (4) ao ganho de força muscular após a RP, sugerem que a melhora observada esteja relacionada à adaptação da musculatura periférica, com aumento de seu potencial oxidativo.

O aumento do T_{lim} nas pacientes submetidas à RP, apresentou correlação moderada com o aumento do $\dot{V}O_2$ de pico no TECP carga constante e redução da sensação de dispneia e cansaço de membros inferiores (Borg) *isotime*, corroborando o fato de que aquelas pacientes que apresentaram melhor eficiência metabólica e menos sintomas para um mesmo grau de esforço foram as que conseguiram se exercitar durante mais tempo após a intervenção. É interessante observar que esse aumento do $\dot{V}O_2$ e redução do Borg ocorreram ao longo do teste a partir do momento em que se iniciou o exercício com carga, demonstrando que mesmo em intensidades de esforço menores já havia uma diferença em termos de eficiência metabólica e percepção de sintomas por parte das pacientes.

Devido à inexistência de estudos prévios avaliando RP na LAM, nos permitimos comparar nossos resultados com estudos em DPOC. Ambas as doenças compartilham alguns mecanismos fisiopatológicos como: obstrução ao fluxo aéreo, HD e distúrbio de troca gasosa. No entanto, diferem em tantas outras características, como: idade e gênero de acometimento, grau de comprometimento de função pulmonar, comorbidades, além de desnutrição e comprometimento de musculatura periférica (frequentes no DPOC e não relacionados à LAM) ¹¹⁶. Ainda assim, a DPOC é a doença que mais se aproxima dos mecanismos de limitação à atividade física detectados na LAM, sendo que neoplasias e doenças intersticiais pulmonares têm uma fisiopatologia totalmente distinta envolvida nessa limitação.

Demonstramos uma mediana de aumento no Tlim de 169 s (44%), portanto clinicamente relevante ^{77, 80, 106}, e próximo ao obtido em dois estudos prévios avaliando RP na DPOC, que encontraram uma média de ganho de 198 ± 352 s ⁷⁷ e de 144 ± 36 s ($43 \pm 10\%$) ¹¹⁷. No entanto, na comparação com outros estudos em DPOC, que chegam a referir um aumento de 87% no Tlim, observamos uma menor magnitude desse efeito ^{65, 118}. Aqui, cabe-se ressaltar alguns pontos:

- Conforme anteriormente mencionado, na DPOC é frequente o comprometimento da musculatura periférica de origem multifatorial (inflamação sistêmica, uso de corticosteróides, hipogonadismo) cursando inclusive com atrofia muscular ⁶⁶, algo não visto na LAM, em que a disfunção de musculatura periférica parece ser secundária exclusivamente ao descondicionamento. Como a adaptação da musculatura periférica é uma das principais, senão a principal responsável pelos desfechos positivos em RP, não é difícil compreendermos que quanto maior o comprometimento muscular maior o potencial benefício dessa intervenção.

- Optamos por treinar as pacientes em esteira e avaliá-las em cicloergômetro. A maior parte dos estudos de RP ^{77, 118} realiza o treinamento, integral ou parcialmente, no mesmo aparelho que utiliza para avaliar o desfecho, o que termina por amplificar o resultado encontrado, tanto por familiarização ao exercício quanto por sabermos que a mudança no metabolismo oxidativo é

músculo específica e que, portanto, embora ambas as atividades envolvam exercício de MMII, pedalar impõem uma carga de trabalho a musculatura do quadríceps muito superior aquela determinada por andar ¹¹⁹.

Não encontramos nenhuma evidência de melhora em parâmetros ventilatórios ou de HD em nosso estudo. Alguns estudos em DPOC demonstraram menor frequência respiratória, menor volume-minuto e redução de HD após RP ¹¹⁸. Sugere-se que a melhora nesses parâmetros tenha como principal causa a melhora do potencial oxidativo da musculatura periférica, gerando menor produção de lactato, o que determina redução do estímulo ventilatório e, conseqüentemente, da frequência respiratória e da HD (através do aumento do tempo expiratório). Adicionalmente, evidencia-se melhora de fadiga muscular, além de um melhor desempenho da musculatura respiratória com a redução da HD. Talvez, a explicação para não termos observado essa mudança em parâmetros ventilatórios em nosso estudo, seja que a magnitude da adaptação de musculatura periférica observada não tenha sido suficiente para impactar nessas variáveis.

A dispneia mostrou melhora significativa em todos os domínios avaliados pelo TDI, exceto no domínio trabalho. A mediana de elevação nesse escore foi de três pontos, valor bastante significativo considerando que outros estudos já demonstraram que o ganho de um ponto na escala de TDI tem relevância clínica ⁸⁶. Essa diferença foi semelhante à diferença de 2,7 unidades encontrada em ensaio clínico que avaliou RP na DPOC ¹²⁰. Na escala de mMRC, que é mais suscinta e exige um maior grau de mudança na dispneia para que ocorra uma diferença na pontuação, também demonstramos uma melhora no grupo intervenção comparado ao grupo controle. Houve ainda uma correlação dessa escala com o aumento do Tlim, sugerindo que aquelas pacientes com maior ganho em capacidade de exercício foram as que tiveram maior benefício sobre o grau de dispneia nas atividades diárias.

Em termos de nível de atividade física diária aferido pelo pedômetro, mostramos um aumento no número de passos totais diários e no tempo e número de passos realizados em atividade física moderada no grupo intervenção. Em estudo que avaliou o nível de atividade física antes e após RP, incluindo

cardiopatas e pneumopatas, os autores observaram um aumento no número de passos totais diários de 4006 ± 2317 para 4505 ± 2536 , valor abaixo da mediana de aumento de 752 passos vista no presente estudo, e não encontraram diferença no número de passos realizados em atividade física moderada ¹²¹.

A qualidade de vida relacionada à saúde mostrou melhora em todos os domínios estudados tanto na avaliação intragrupo intervenção quanto na comparação com os controles. Essa melhora foi bastante robusta, com uma média de redução no escore total de SGRQ no grupo intervenção de 10,2 pontos, IC 95% [-16 – (-4,5)], observando-se que o limite inferior do intervalo de confiança é superior ao necessário para assumir-se relevância clínica (4 pontos). Na DPOC também tem se observado ganhos bastante significativos em qualidade de vida com a RP, porém ainda inferiores ao demonstrado na nossa população. Uma metanálise recente que avaliou 19 estudos (1146 pacientes) para esse desfecho, encontrou uma redução média de 6,9, IC 95% [-9,3 – (-4,5)] ¹²².

Não houve diferença em sintomas de ansiedade após a RP. Na comparação dentro do grupo intervenção foi possível notar uma redução nos sintomas de depressão ($p = 0,003$), e evidenciou-se ainda uma tendência de melhora nesse desfecho comparando-se com a variação observada no grupo controle ($p=0,07$). Por ser uma ferramenta fundamentalmente de triagem, a escala de HADS pode não ter sido a mais adequada na avaliação desse desfecho, embora ela tenha sido utilizada previamente com desfecho positivo em outros estudos de RP ¹²³. Além disso, esses são desfechos complexos e subjetivos que envolvem múltiplos fatores além dos contemplados pela RP. Na DPOC os resultados de programas de RP no controle de ansiedade e depressão também são variados: um grande ensaio clínico falhou em demonstrar ganho nesses desfechos ¹²⁴, embora outros estudos com maior prevalência de ansiedade e depressão e com suporte psicológico associado ao programa tenham mostrado mudanças relevantes ^{63, 68}.

A ausência de mudança na função pulmonar observada no presente estudo é consistente com estudos prévios e, de fato, não se espera que a RP determine mudança nessa variável ⁶². Mesmo assim optamos por repetir a PFP ao final do

programa para assegurar que nenhum dos grupos tivesse apresentado progressão de doença ou qualquer fator de exacerbação, que pudesse impactar nos desfechos estudados.

A diferença média encontrada no TC6M no grupo intervenção foi de 54 m, IC 95% (33 – 74 m). Tanto o valor médio como o limite inferior do IC superaram 30 m, considerado na atualidade com o valor que discrimina a mínima diferença clinicamente importante para esse teste ^{102, 103}. Essa variação é ainda mais relevante, se considerarmos que a maior parte das pacientes já apresentava uma distância caminhada considerável no teste inicial, de modo que para algumas delas seria difícil expandir significativamente essa distância (efeito teto). Esse resultado foi inclusive superior aos observados na DPOC, em que uma metanálise que avaliou 38 estudos (1879 pacientes) para esse desfecho, encontrou uma diferença média de 45 m, IC 95% (33 – 55 m) ¹²². A ausência de correlação do aumento do Tlim com a distância caminhada no TC6M não surpreende por tratarem-se de exercícios que envolvem utilização e sobrecarga de grupamentos musculares distintos ¹¹⁹. Além disso, diferenças técnicas referentes aos testes também podem ter contribuído para essa ausência de correlação. No TECP com carga constante, uma carga pré-determinada é imposta ao paciente e é ele quem determina o tempo que consegue mantê-la, enquanto que no TC6M o paciente determina a velocidade de caminhada dentro de um tempo pré determinado ⁷⁷.

No grupo RP, observamos um aumento clinicamente relevante (> 30 m) na distância percorrida no TC6M em 12 pacientes e um aumento >100 segundos no Tlim em 11 pacientes. Apenas duas pacientes do grupo intervenção não demonstraram melhora significativa em nenhum dos parâmetros de capacidade de exercício avaliados. Assim a proporção de pacientes que apresentou desfecho positivo no TC6M e no TECP com carga constante foi semelhante, enquanto que na literatura geralmente o ganho no TECP é maior do que no TC6M ⁷⁷. Acreditamos que essa diferença possa ser explicada ao menos em parte pelo fato de que o TC6M avalia caminhada, que foi justamente o que as pacientes

treinaram na reabilitação (esteira), diferente do exercício de “pedalar” realizado no cicloergômetro.

O ganho de força muscular demonstrado pela mudança no 1 RM, foi significativo no grupo intervenção, conforme é esperado quando o treinamento de força é efetivo, e reforça a hipótese de que o aumento do Tlim observado no grupo RP seja consequência da adaptação da musculatura periférica. A título de comparação, um estudo de RP em portadores de DPOC idosos¹²⁵, utilizando outra metodologia (contrações dinâmicas contra uma resistência hidráulica) encontrou uma melhora de 29% na força muscular em quadríceps comparada a mediana de 39% vista em nosso estudo.

Estudos de intervenção em doenças raras são sempre sujeitos a uma série de limitações pela dificuldade de obtenção de número suficiente de pacientes para se atingir a amostra adequada. No contexto da LAM, isso é reforçado pelo fato de que, mesmo em termos de tratamento medicamentoso, existe apenas um ensaio clínico randomizado que conseguiu atingir a amostra calculada³⁵. Em relação ao presente estudo, embora o cálculo amostral inicialmente realizado não tenha sido atingido, a magnitude da diferença no Tlim encontrada foi superior à esperada, de modo que, para a variação encontrada no Tlim no grupo intervenção, considerando um alfa de 0,05, foi obtido um poder de 76% e considerando a variação entre grupos (intervenção vs. controle) de 92%.

Uma limitação importante do nosso estudo estaria relacionada à ausência de randomização, pela impossibilidade das pacientes que residiam fora de São Paulo cumprirem o programa de RP. No entanto, ao analisarmos todas as variáveis iniciais das pacientes dos grupos intervenção e controle, demonstramos não haver diferença significativa entre os grupos. Outra preocupação em relação à amostra seria de que ela poderia não representar nossa população, por terem sido excluídas grande número de participantes, principalmente por serem praticantes de atividade física regular. Entretanto, comparando-se as características da nossa amostra à de um estudo epidemiológico recentemente publicado pelo nosso grupo, que caracterizou a população de pacientes com LAM em seguimento no ambulatório de Doenças Intersticiais do HC-FMUSP, foi possível assegurar a

representatividade da amostra, já que as variáveis clínicas e funcionais foram bastante semelhantes em ambos os estudos ¹⁷. Em virtude da nossa amostra ter sido extraída de um centro de referência (HC-FMUSP), que atende pacientes de todas as regiões do país, sendo que cerca de 50% das pacientes em seguimento em nosso ambulatório residem fora do estado de São Paulo, acreditamos que nossa amostra seja representativa de toda a população brasileira portadora de LAM.

Em estudos de reabilitação, a característica da intervenção torna impossível “cegar” os pacientes ou os profissionais envolvidos no treinamento. Esse é um viés previsto, não sendo possível descartar totalmente o papel de um efeito placebo no grupo intervenção. No entanto, para evitar esse efeito utilizamos variáveis objetivas e com desfechos bem estabelecidos, como o TECP com carga constante.

Tivemos o cuidado de estudar um grupo controle para evitar que potenciais ganhos por “efeito treinamento”, pela familiarização das pacientes com os exames, ou pela variabilidade normal dos testes, sugerissem um ganho que não fosse real. De fato observamos que alguns controles apresentaram aumento do Tlim, possivelmente associado a esses fatores, porém o tamanho dessa diferença foi muito pequeno quando comparado àquela encontrada no grupo intervenção e inferior ao considerado clinicamente relevante (100 s).

Ainda em relação às limitações, reforçamos novamente a questão do treinamento físico em modalidade diferente da avaliada no desfecho primário. Por um lado, essa limitação pode ser entendida como uma força do nosso estudo, considerando que o ganho existente não poder ser atribuído à simples familiarização com a modalidade de treino. No entanto, ela pode ter determinado uma redução da magnitude do efeito encontrado, uma vez que após a RP, o desconforto de MMII persistiu sendo o principal motivo da interrupção do TECP.

Já existia uma recomendação favorável à realização de RP na LAM, em pacientes limitadas por dispneia, no consenso de LAM da *European Respiratory Society* (ERS) ¹, porém baseava-se em estudos realizados em outras doenças respiratórias crônicas, particularmente na DPOC. Essa extrapolação deixava uma

lacuna importante no conhecimento referente a eficácia e segurança da RP na LAM. Vale ressaltar que muitas pacientes (não raro orientadas por seus médicos) tem receio de praticar atividade física por medo de desencadear um pneumotórax. Não tivemos nenhuma ocorrência de pneumotórax durante o protocolo, demonstrando a segurança dessa modalidade de tratamento nesse grupo de pacientes. Endossando esses resultados, na nossa prática clínica temos 29 pacientes em seguimento ambulatorial que realizam exercício físico regular, sem nenhuma descrição de pneumotórax durante essas atividades. Por isso reforçamos que o potencial risco de um pneumotórax não deve inibir a prática de atividade física nessa população, haja vista que as evidências não apontam para um aumento de risco dessa complicação enquanto que os benefícios da atividade física regular já estão bem estabelecidos. Logicamente, na vigência de um pneumotórax temos uma situação distinta, onde o risco de expansão do mesmo é significativo e a prática de atividade física deve ser contra-indicada.

No nosso entendimento, o estudo provê bases para a inclusão de portadoras de LAM sintomáticas respiratórias em programas de RP, por ter demonstrado melhora em capacidade de exercício, dispneia e qualidade de vida. Devido a carência de centros de reabilitação no país, acreditamos ser razoável o incentivo a prática de atividade física fora do ambiente da RP (domicílio, academias), para aquelas pacientes com doença menos avançada, que não apresentem dessaturação ao esforço ($SpO_2 < 90\%$), nem comprometimento funcional grave onde o acompanhamento por parte de profissional de saúde e a suplementação de oxigênio durante a atividade física não são necessários. Porém, para pacientes com doença mais grave, que não cumpram os critérios acima relacionados, além da otimização da terapêutica medicamentosa e avaliação para a possibilidade de inclusão em lista de transplante pulmonar, todo o esforço deve ser realizado no sentido de prover melhor qualidade de vida e “performance status” para essas pacientes, sendo a reabilitação uma das medidas mais impactantes nessas variáveis. Considera-se ainda a realização de estudos avaliando a combinação de medicação broncodilatadora de longa duração ou de ventilação com pressão positiva à RP (a semelhança dos existentes na DPOC) ¹²⁶ no sentido de avaliar a

possibilidade de melhora de parâmetros ventilatórios e HD, não vista em intervenção isolada da RP.

7. CONCLUSÕES

As principais conclusões obtidas nesse estudo, comparando pacientes com LAM que realizaram RP com um grupo controle, são as seguintes:

- A reabilitação pulmonar determina melhora na capacidade de exercício na LAM, demonstrada pelo aumento do Tlim após a intervenção.
- A RP, apresenta as seguintes repercussões:
 - Elevação do consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_2$ pico) no TECP com carga constante ;
 - Redução no grau de dispneia e incapacidade funcional relacionada às atividades da vida diária;
 - Aumento nos níveis de atividade física diária;
 - Melhora na qualidade de vida relacionada à saúde;
 - Tendência a uma redução nos sintomas de depressão, sem observar-se diferença nos sintomas de ansiedade;
 - Ausência de mudança na função pulmonar;
 - Aumento da distância caminhada, sem mudança na dessaturação de O_2 , no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M);
 - Ganho de força muscular periférica.
- Em relação aos fatores relacionados à variação do Tlim nas pacientes que realizaram RP:
 - Não existem evidências de que a RP tenha impacto sobre variáveis ventilatórias (incluindo HD), cardiovasculares, ou de troca gasosa;
 - As mudanças observadas em variáveis metabólicas, como a redução do RER isotime e o ganho de VO_2 , sugerem melhora da eficiência metabólica;
 - O aumento da capacidade de exercício associou-se à redução na dispneia e cansaço de membros inferiores durante a prática de atividade física;
- O conjunto desses achado demonstra que o principal mecanismo implicado na melhora da capacidade de exercício é a adaptação da musculatura periférica.

8. REFERÊNCIAS

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 lymphangioleiomyomatosis. *The European respiratory journal*. 2010;35(1):14-26.
2. Glassberg MK. Lymphangioleiomyomatosis. *Clinics in chest medicine*. 2004;25(3):573-82, vii.
3. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(1):105-11.
4. Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 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 lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 1999;115(4):1041-52.
6. McCormack FX, Travis WD, Colby TV, Henske EP, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: calling it what it is: a low-grade, destructive, metastasizing neoplasm. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(12):1210-2.
7. Johnson S. Rare diseases. 1. Lymphangioleiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax*. 1999;54(3):254-64.
8. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)*. *Medicine*. 1999;78(5):321-37.
9. Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenberger RA, Bechtle J, Brooks PG, et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(4):669-71.
10. Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Molecular cell*. 2010;40(2):310-22.
11. Pacheco-Rodriguez G, Kristof AS, Stevens LA, Zhang Y, Crooks D, Moss J, Giles F. Filley Lecture. Genetics and gene expression in lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2002;121(3 Suppl):56S-60S.
12. 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). *Human pathology*. 1997;28(9):1071-8.

13. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124(2):267-75.

14. Pimenta SP, Baldi BG, Kairalla RA, Carvalho CR. Doxycycline use in patients with lymphangiomyomatosis: biomarkers and pulmonary function response. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2013;39(1):5-15.

15. Brentani MM, Carvalho CR, Saldiva PH, Pacheco MM, Oshima CT. Steroid receptors in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Chest*. 1984;85(1):96-9.

16. Baldi BG, Pimenta SP, Kawassaki Ade M, Bernardi Fdel C, Dolhnikoff M, Carvalho CR. Pulmonary arterial involvement leading to alveolar hemorrhage in lymphangiomyomatosis. *Clinics*. 2011;66(7):1301-3.

17. Baldi BG, Freitas CS, Araujo MS, Dias OM, Pereira DA, Pimenta SP, et al. Clinical course and characterisation of lymphangiomyomatosis in a Brazilian reference centre. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. 2014;31(2):129-35.

18. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Moss J. Sporadic lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology*. 2007;242(1):277-85.

19. 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 Lymphangiomyomatosis (LAM). *Lung*. 2014;192(6):967-74.

20. 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 lymphangiomyomatosis. *Chest*. 1996;109(1):131-7.

21. Pallisa E, Sanz P, Roman A, Majo J, Andreu J, Caceres J. Lymphangiomyomatosis: pulmonary and abdominal findings with pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2002;22 Spec No:S185-98.

22. 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

lymphangiomyomatosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;164(6):1072-6.

23. Baldi BG, Albuquerque AL, Pimenta SP, Salge JM, Kairalla RA, Carvalho CR. Exercise performance and dynamic hyperinflation in lymphangiomyomatosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2012;186(4):341-8.

24. Swigris JJ, Lee HS, Cohen M, Inoue Y, Moss J, Singer LG, et al. St. George's Respiratory Questionnaire has longitudinal construct validity in lymphangiomyomatosis. Chest. 2013;143(6):1671-8.

25. Belkin A, Albright K, Fier K, Desserich J, Swigris JJ. "Getting stuck with LAM": patients perspectives on living with lymphangiomyomatosis. Health and quality of life outcomes. 2014;12:79.

26. 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. Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2012;38(3):282-91.

27. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangiomyomatosis from other diseases. Chest. 2010;138(3):674-81.

28. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. Chest. 2004;126(6):1867-74.

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 lymphangiomyomatosis. Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2011;37(3):375-9.

30. Baldi BG, Carvalho CR. Is there still a role for hormonal blockade in lymphangiomyomatosis? American journal of respiratory cell and molecular biology. 2014;50(3):665.

31. Pimenta SP, Baldi BG, Acencio MM, Kairalla RA, Carvalho CR. Doxycycline use in patients with lymphangiomyomatosis: safety and efficacy in metalloproteinase blockade. Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2011;37(4):424-30.

32. Chang WY, Cane JL, Kumaran M, Lewis S, Tattersfield AE, Johnson SR. A 2-year randomised placebo-controlled trial of doxycycline for lymphangiomyomatosis. The European respiratory journal. 2014;43(4):1114-23.

33. Baldi BG, Ribeiro Carvalho CR. Doxycycline in lymphangioleiomyomatosis: not all questions are answered. *The European respiratory journal*. 2014;43(5):1536-7.
34. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *The New England journal of medicine*. 2008;358(2):140-51.
35. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *The New England journal of medicine*. 2011;364(17):1595-606.
36. Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Rabel A, Hathaway O, Harari S, Cassandro R, et al. Reversible airflow obstruction in lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2009;136(6):1596-603.
37. Baldi BG, de Albuquerque AL, Pimenta SP, Salge JM, Kairalla RA, Carvalho CR. A pilot study assessing the effect of bronchodilator on dynamic hyperinflation in LAM. *Respiratory medicine*. 2013;107(11):1773-80.
38. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, Caines A, Evans A, Snow NJ, et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2005;24(9):1247-53.
39. Taveira-DaSilva AM, Pacheco-Rodriguez G, Moss J. The natural history of lymphangioleiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis. *Lymphatic research and biology*. 2010;8(1):9-19.
40. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Kristof AS, Avila NA, Rabel A, et al. Maximal oxygen uptake and severity of disease in lymphangioleiomyomatosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(12):1427-31.
41. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax*. 2004;59(9):800-3.
42. Casaburi R, Storer TW, Ben-Dov I, Wasserman K. Effect of endurance training on possible determinants of VO₂ during heavy exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 1987;62(1):199-207.
43. Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol*. 2002; 28(Supl 1):S166–S206.

44. Whipp BJ. The bioenergetic and gas exchange basis of exercise testing. *Clinics in chest medicine*. 1994;15(2):173-92.
45. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *The American review of respiratory disease*. 1975;112(2):219-49.
46. Neder JA, Nery LE, Peres C, Whipp BJ. Reference values for dynamic responses to incremental cycle ergometry in males and females aged 20 to 80. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(8 Pt 1):1481-6.
47. Andersen P, Henriksson J. Training induced changes in the subgroups of human type II skeletal muscle fibres. *Acta physiologica Scandinavica*. 1977;99(1):123-5.
48. Pollock ML, Miller HS, Jr., Janeway R, Linnerud AC, Robertson B, Valentino R. Effects of walking on body composition and cardiovascular function of middle-aged man. *Journal of applied physiology*. 1971;30(1):126-30.
49. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(4):CD003793.
50. Crausman RS, Jennings CA, Mortenson RL, Ackerson LM, Irvin CG, King TE, Jr. Lymphangiomyomatosis: the pathophysiology of diminished exercise capacity. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153(4 Pt 1):1368-76.
51. Johnson SR. Lymphangiomyomatosis. *The European respiratory journal*. 2006;27(5):1056-65.
52. Lazor R, Valeyre D, Lacronique J, Wallaert B, Urban T, Cordier JF, et al. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Respiratory medicine*. 2004;98(6):536-41.
53. 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.
54. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(2):180-4.
55. Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *The American journal of medicine*. 2006;119(10 Suppl 1):21-31.

56. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest*. 1999;116(2):488-503.
57. Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, Aliverti A, Kosmas E, Kastanakis E, et al. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(9):723-9.
58. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1980;49(3):511-5.
59. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(5):770-7.
60. Casaburi R, Porszasz J. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(2):185-9.
61. Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emil J, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *The European respiratory journal*. 2000;16(2):269-75.
62. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(8):e13-64.
63. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest*. 2008;134(4 Suppl):43S-56S.
64. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(12):1390-413.
65. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(1):19-38.
66. Derom E, Marchand E, Troosters T. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Annales de readaptation et de medecine physique : revue scientifique de la Societe francaise de reeducation fonctionnelle de readaptation et de medecine physique*. 2007;50(7):615-26, 02-14.

67. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, Jobin J, Belleau R, Berube C, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(3):896-901.
68. de Godoy DV, de Godoy RF. A randomized controlled trial of the effect of psychotherapy on anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2003;84(8):1154-7.
69. Mendes FA, Goncalves RC, Nunes MP, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest*. 2010;138(2):331-7.
70. Foster S, Thomas HM, 3rd. Pulmonary rehabilitation in lung disease other than chronic obstructive pulmonary disease. *The American review of respiratory disease*. 1990;141(3):601-4.
71. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2008;13(3):394-9.
72. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest*. 2009;135(2):442-7.
73. Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, Winterkamp S, Schonheit-Kenn U, Neurohr C, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *The European respiratory journal*. 2013;42(2):444-53.
74. Bajwah S, Ross JR, Peacock JL, Higginson IJ, Wells AU, Patel AS, et al. Interventions to improve symptoms and quality of life of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic review of the literature. *Thorax*. 2013;68(9):867-79.
75. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*. 2008;63(6):549-54.
76. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respiratory medicine*. 1991;85 Suppl B:25-31; discussion 3-7.
77. Laviolette L, Bourbeau J, Bernard S, Lacasse Y, Pepin V, Breton MJ, et al. Assessing the impact of pulmonary rehabilitation on functional status in COPD. *Thorax*. 2008;63(2):115-21.

78. Force ERST, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *The European respiratory journal*. 2007;29(1):185-209.
79. O'Donnell DE, Travers J, Webb KA, He Z, Lam YM, Hamilton A, et al. Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD. *The European respiratory journal*. 2009;34(4):866-74.
80. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *The European respiratory journal*. 2004;23(6):832-40.
81. 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. *Respiratory medicine*. 2012;106(3):420-8.
82. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007;39(8):1423-34.
83. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(6 Pt 2):1-120.
84. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984;85(6):751-8.
85. Mahler DA, Harver A, Rosiello R, Daubenspeck JA. Measurement of respiratory sensation in interstitial lung disease. Evaluation of clinical dyspnea ratings and magnitude scaling. *Chest*. 1989;96(4):767-71.
86. Witek TJ, Jr., Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *The European respiratory journal*. 2003;21(2):267-72.
87. Schneider PL, Crouter SE, Lukajic O, Bassett DR, Jr. Accuracy and reliability of 10 pedometers for measuring steps over a 400-m walk. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003;35(10):1779-84.
88. Nader PR, Bradley RH, Houts RM, McRitchie SL, O'Brien M. Moderate-to-vigorous physical activity from ages 9 to 15 years. *Jama*. 2008;300(3):295-305.
89. Tudor-Locke C, Bassett DR, Jr. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports medicine*. 2004;34(1):1-8.

90. Sousa TC, Jardim JR, Jones P. Validation of the Saint George's respiratory questionnaire in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pneumol.* 2000;26(3):119–25.
91. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WA. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saude Publica.* 1995;29(5):355-63.
92. Snaith RP, Zigmond AS. The Hospital Anxiety and Depression Scale Manual. Windsor, Ontario: NFER-Nelson; 1994.
93. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica.* 1983;67(6):361-70.
94. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2002;28: suplemento 3.
95. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* 2007;33(4):397-406.
96. 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. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* 2007;33(5):527-35.
97. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al].* 1999;32(6):703-17.
98. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al].* 1999;32(6):729-37.
99. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2002;166(1):111-7.
100. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise.* 1982;14(5):377-81.
101. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira*

de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]. 2009;42(11):1080-5.

102. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *The European respiratory journal*. 2014;44(6):1428-46.

103. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *The European respiratory journal*. 2014;44(6):1447-78.

104. American Thoracic S, American College of Chest P. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(2):211-77.

105. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *The European respiratory journal*. 1999;14(6):1304-13.

106. Casaburi R. Factors determining constant work rate exercise tolerance in COPD and their role in dictating the minimal clinically important difference in response to interventions. *Copd*. 2005;2(1):131-6.

107. Powers SK, Howley ET. *Exercise physiology: theory and application to fitness and performance*. 4^a ed. Boston, MA : McGraw-Hill; 2001:421-40.

108. Neder JR, Nery LE. Determinação de 1 repetição máxima. *Fisiologia clínica do exercício: teoria e prática*. 1^a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2003:178-9.

109. Jones MA, Stratton G. Muscle function assessment in children. *Acta Paediatrica*. 2000;89(7):753-61.

110. Faigenbaum AD, Westcott WL, Loud RL, Long C. The effects of different resistance training protocols on muscular strength and endurance development in children. *Pediatrics*. 1999;104(1):e5.

111. de Souza EO, Tricoli V, Paulo AC, Silva-Batista C, Cardoso RK, Brum PC, et al. Multivariate analysis in the maximum strength performance. *International journal of sports medicine*. 2012;33(12):970-4.

112. Fanelli A, Cabral AL, Neder JA, Martins MA, Carvalho CR. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007;39(9):1474-80.

113. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007;131(5 Suppl):4S-42S.
114. Storer TW. Exercise in chronic pulmonary disease: resistance exercise prescription. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001;33(7 Suppl):S680-92.
115. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2002;34(2):364-80.
116. Man WD, Kemp P, Moxham J, Polkey MI. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. *Clinical science*. 2009;117(7):251-64.
117. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(5 Pt 1):1489-97.
118. Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp BJ, Casaburi R. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest*. 2005;128(4):2025-34.
119. Man WD, Soliman MG, Gearing J, Radford SG, Rafferty GF, Gray BJ, et al. Symptoms and quadriceps fatigability after walking and cycling in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(5):562-7.
120. Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet*. 1994;344(8934):1394-7.
121. Ramadi A, Stickland MK, Rodgers WM, Haennel RG. Impact of supervised exercise rehabilitation on daily physical activity of cardiopulmonary patients. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2015;44(1):9-14.
122. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;2:CD003793.
123. Ergun P, Kaymaz D, Gunay E, Erdogan Y, Turay UY, Demir N, et al. Comprehensive out-patient pulmonary rehabilitation: Treatment outcomes in early and late stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of thoracic medicine*. 2011;6(2):70-6.

124. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of internal medicine*. 1995;122(11):823-32.
125. Mador MJ, Bozkanat E, Aggarwal A, Shaffer M, Kufel TJ. Endurance and strength training in patients with COPD. *Chest*. 2004;125(6):2036-45.
126. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 2005;127(3):809-17.

9. SUPLEMENTO

Suplemento 1: Dados clínicos, demográficos e antropométricos das pacientes com LAM (incluindo pacientes que não concluíram o estudo)

	Total (n = 40)	Grupo Intervenção (n = 21)	Grupo Controle (n=19)	p £
Dados demográficos e antropométricos				
Idade (anos)	43 ± 10	45 ± 10	40 ± 9	0,09
Peso (kg)	66 ± 13	63 ± 12	68 ± 13	0,19
Altura (m)	1,59 ± 0,07	1,57 ± 0,07	1,62 ± 0,07	0,05
IMC (kg/m ²)	26 ± 4	25 ± 4	26 ± 5	0,56
Tempo de diagnóstico até inclusão (meses)	33 (23 – 98)	48 (22 – 113)	30 (23 – 66)	0,41
Dados clínicos, n (%)				
Esclerose tuberosa	9 (23)	3 (14)	6 (32)	0,27
Angiomiolipoma renal	23 (58)	9 (43)	14 (74)	0,1
Tabagismo prévio	10 (25)	6 (29)	4 (21)	0,72
Pneumotórax prévio	18 (45)	9 (43)	9 (47)	0,98
Quilotórax prévio	6 (15)	3 (14)	3 (16)	1,0
Tratamento atual, n (%)				
Goserelina	12 (30)	4 (19)	8 (42)	0,17
Progesterona	2 (5)	0 (0)	2 (11)	0,22
Doxiciclina	10 (25)	6 (29)	4 (21)	0,72
Rapamicina	10 (25)	4 (19)	6 (32)	0,47
Broncodilatador inalatório	14 (35)	10 (48)	4 (21)	0,11
Oxigênio domiciliar	7 (18)	5 (24)	2 (11)	0,41
Ausência de tratamento	14 (35)	8 (38)	6 (32)	0,92

Dados foram expressos em média ± desvio padrão, mediana (interquartis 25 e 75) e porcentagem (%), IMC: índice de massa corporal; LAM: linfangioleiomiomatose; n: número de pacientes.
£ O valor do p refere-se à comparação entre os grupos intervenção e controle.

Suplemento 2: Comparação das variáveis da prova de função pulmonar inicial entre os grupos intervenção e controle (incluindo pacientes que não concluíram o estudo)

	Total (n = 40)	Grupo Intervenção (n = 21)	Grupo Controle (n=19)	p £
VEF ₁ (L)	1,97 ± 0,84	1,89 ± 0,85	2,07 ± 0,84	0,50
(%pred)	71 ± 29	71 ± 31	70 ± 27	0,91
CVF (L)	2,82 ± 0,74	2,81 ± 0,73	2,84 ± 0,76	0,93
(%pred)	84 ± 21	87 ± 20	81 ± 22	0,33
VEF ₁ /CVF	0,73 (0,55-0,8)	0,75 (0,49 – 0,80)	0,70 (0,61 – 0,82)	0,44
VR (L)	1,74 (1,29 – 2,33)	1,76 (1,20 – 2,72)	1,73 (1,33 – 2,14)	0,84
(%pred)	129 (107 – 170)	132 (108 – 188)	123 (107 – 145)	0,39
CPT (L)	4,89 ± 0,71	4,97 ± 0,73	4,81 ± 0,69	0,48
(%pred)	103 ± 17	109 ± 16	99 ± 16	0,05
VR/CPT	0,38 (0,30 – 0,46)	0,37 (0,31 – 0,50)	0,39 (0,29 – 0,43)	0,79
DL _{CO}				
(mL/min/mmHg)	16,5 ± 8,3	16,2 ± 8,5	16,8 ± 8,2	0,81
(%pred)	64 ± 32	65 ± 34	64 ± 30	0,92

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

CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; DL_{CO}: capacidade de difusão do monóxido de carbono; n: número; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VR: volume residual;

£ O valor do p refere-se à comparação entre os grupos intervenção e controle.

Suplemento 3: Comparação dos dados obtidos no pico do esforço e da avaliação de HD no TECP incremental entre os grupos intervenção e controle (incluindo pacientes que não concluíram o estudo)

	Total (n = 40)	Grupo Intervenção (n = 21)	Grupo Controle (n=19)	p £
Desempenho				
Carga (W)	77 ± 35	77 ± 36	76 ± 35	0,93
(%pred)	58 ± 25	60 ± 27	56 ± 24	0,57
Metabólicas				
$\dot{V}O_2$ de pico (mL/min)	1075 ± 380	1074 ± 426	1077 ± 334	0,98
(mL/kg/min)	16,2 ± 4,9	16,5 ± 5,3	15,9 ± 4,4	0,70
(%pred)	72 ± 23	74 ± 27	70 ± 17	0,54
$\dot{V}CO_2$ (mL/min)	1186 ± 450	1177 ± 511	1197 ± 384	0,89
RER	1,09 ± 0,12	1,07 ± 0,13	1,11 ± 0,10	0,21
limiar do lactato (% $\dot{V}O_2$ de pico)				
	64 ± 11	65 ± 13	62 ± 9	0,57
Cardiovasculares				
FC (bpm)	146 ± 22	142 ± 21	151 ± 24	0,21
(%pred)	85 ± 12	83 ± 11	87 ± 13	0,26
$\dot{V}O_2/FC$ (mL/bat/min)	7,3 ± 2,4	7,5 ± 2,8	7,1 ± 2,0	0,56
(%pred)	84 ± 26	89 ± 30	79 ± 19	0,21
Ventilatórias e troca gasosa				
V_E (L/min)	51 ± 18	52 ± 19	51 ± 17	0,86
%VVM	31 ± 20	25 ± 22	38 ± 16	0,05
V_T (L)	1,30 ± 0,43	1,31 ± 0,50	1,28 ± 0,35	0,83
FR (irpm)	39 ± 7	39 ± 7	39 ± 7	0,72
$V_E/\dot{V}O_2$	48 7	49 8	47 6	0,47
$V_E/\dot{V}CO_2$	44 9	46 9	43 8	0,20
PET O_2	106 (101 – 110)	106 (100 – 109)	107 (103 – 111)	0,35
PET CO_2	28 (24 – 31)	27 (23 – 30)	28 (26 – 33)	0,17
Sp O_2 mín (%)	95 (84 – 97)	95 (83 – 96)	95 (88 – 98)	0,27

Δ CI (L)	-0,15 [-0,31 – (-0,04)]	-0,15 (-0,40 – 0,01)	-0,15 [-0,26 – (-0,07)]	0,89
(%)	-6 [-19 – (-1)]	-6 [--29 – (-1)]	-8 [-17 – (-4)]	0,85
Sintomas				
Borg D final	9 (7 – 10)	9 (7 – 10)	7 (7 – 9)	0,61
Borg P final	9 (7 – 10)	10 (9 – 10)	7 (6 – 10)	0,16

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; CI: capacidade inspiratória; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória n: número de pacientes; HD: hiperinsuflação dinâmica; RER: $\dot{V}CO_2$ pico/ $\dot{V}O_2$ pico; PETCO₂: pressão expiratória final de dióxido de carbono; PETO₂: pressão expiratória final de oxigênio; SpO₂: saturação periférica de oxigênio mínima no esforço; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; $\dot{V}CO_2$: produção de gás carbônico; V_E: ventilação-minuto; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; $\dot{V}O_2/FC$: pulso de oxigênio; VVM: ventilação voluntária máxima; %VVM: reserva ventilatória; V_T: volume corrente; Δ CI: variação da CI ao final do TECP.

£ O valor do p refere-se à comparação entre os grupos intervenção e controle.

Suplemento 4: Comparação das variáveis obtidas no TECP com carga constante inicial entre os grupos intervenção e controle

	Grupo Intervenção (n = 18)	Grupo Controle (n = 19)	p
Desempenho			
Tlim (s)	288 (243 – 384)	301 (249 – 521)	0,39
Metabólicas			
$\dot{V}O_2$ pico (mL/min)	1099 ± 407	1090 ± 354	0,94
(%pred)	78 ± 24	70 ± 19	0,29
(mL/kg/min)	17,2 ± 5,5	15,9 ± 4,8	0,47
$\dot{V}O_2$ <i>isotime</i> (mL/kg/min)	16,3 ± 5,4	15,1 ± 4,7	0,47
RER <i>isotime</i>	1,06 ± 0,12	1,04 ± 0,14	0,66
Cardiovasculares			
FC <i>isotime</i> (bpm)	144 ± 18	144 ± 23	0,94
$\dot{V}O_2/FC$ <i>isotime</i> (mL/bat/min)	6,9 (5,1 – 7,8)	6,9 (5,3 – 8,8)	0,84
Ventilatórias e troca gasosa			
V_E <i>isotime</i> (L/min)	47 ± 21	47 ± 17	0,90
%VVM <i>isotime</i>	29 ± 23	40 ± 14	0,06
V_T <i>isotime</i> (L)	1,34 ± 0,46	1,22 ± 0,34	0,36
FR <i>isotime</i> (irpm)	38 ± 8	38 ± 8	0,83
SpO ₂ <i>isotime</i> (%)	95 (88 – 97)	95 (87 – 98)	0,47
SpO ₂ (iso – repouso) (%)	-2 (-6 – 0)	-2 (-7 – 0)	0,82
CI repouso (L)	2,10 ± 0,51	1,95 ± 0,52	0,38
(%pred)	90 ± 20	76 ± 21	0,05
CI <i>isotime</i> (L)	1,94 ± 0,62	1,84 ± 0,57	0,59
(%pred)	83 ± 25	72 ± 23	0,16

Δ CI (<i>isotime</i> - repouso) (L)	-0,15 ± 0,32	-0,11 ± 0,18	0,63
(%)	-8 ± 17	-7 ± 12	0,73
Sintomas			
Borg D <i>isotime</i>	9 (7 – 10)	7 (4,3 – 9)	0,08
Borg P <i>isotime</i>	9,5 (5 – 10)	8 (3,5 – 10)	0,26

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

Borg D: escore de Borg de dispneia; Borg P: escore de Borg de perna; CI: capacidade inspiratória; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; n: número de pacientes; RER: $\dot{V}CO_2$ pico/ $\dot{V}O_2$ pico; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; Tlim: tempo até limite de tolerância; $\dot{V}CO_2$: produção de gás carbônico; V_E: ventilação-minuto; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; %VVM: reserva ventilatória; V_T: volume corrente; Δ CI: variação da capacidade inspiratória.

§ p refere-se à comparação das variáveis pré e pós RP no grupo intervenção.

¥ p refere-se à comparação das variáveis pré e pós observação no grupo controle.

10. 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 do impacto de um programa de reabilitação pulmonar na capacidade de exercício em portadores de linfangioleiomiomatose.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho

CARGO/FUNÇÃO: Médico

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 31143

PESQUISADOR EXECUTANTE: Mariana Sponholz Araujo

CARGO/FUNÇÃO: Médica

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 147975

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Pneumologia (Grupo de Doenças Intersticiais e Unidades de Função Pulmonar e Reabilitação Pulmonar).

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 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 visa avaliar se portadores de linfangioleiomiomatose (LAM) apresentam ganho em falta de ar, capacidade de exercício e qualidade de vida após a realização de reabilitação pulmonar. Reabilitação pulmonar é a realização de exercícios aeróbios em esteira e exercícios de musculação com pesos, supervisionado por um fisioterapeuta e individualizado conforme a capacidade de cada paciente. Sua participação no estudo deve durar 5 meses, 1 de avaliação no início, 3 de treinamento ou observação e 1 de avaliação ao final do período.

2 – Procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: Nenhum dos procedimentos abaixo é considerado experimental, estando todos bem estabelecidos na literatura.

- Avaliação clínica, de falta de ar, qualidade de vida e de ansiedade e depressão será realizada através de questionários com perguntas simples

- Avaliação de nível da atividade física pelo uso de um aparelho (pedômetro) que determina quantos passos uma pessoa dá ao longo do dia.

- Medida da força através do 1 RM, teste que determinará o maior peso que o senhor(a) consegue realizar em diferentes exercícios de força, o peso vai sendo aumentado progressivamente até que não se consiga realizar o movimento completo.

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

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

-Teste de caminhada de seis minutos: O senhor(a) caminhará a maior distância possível dentro de um período de seis minutos, sendo avaliado durante todo o exame por médico ou fisioterapeuta e também com avaliação contínua da oxigenação e frequência cardíaca e da pressão arterial ao início e final do exame.

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

- Teste de exercício cardio-respiratório submáximo, com carga constante: O senhor (a) fará exercício com uma carga que será sempre a mesma em bicicleta ergométrica e será avaliado se o senhor (a) apresentará melhora na capacidade de exercício, após o programa de reabilitação

- Reabilitação pulmonar será realizada através de exercício físico em esteira e exercícios de musculação com pesos, supervisionado por um fisioterapeuta e individualizado conforme a capacidade de cada paciente. Se estiver no grupo controle o senhor realizará as mesmas avaliações descritas acima, porém não realizará a reabilitação (treinamento físico) e será observado durante o mesmo período. Após o final dos 3 meses de treinamento/observação os resultados dos 2 grupos serão comparado para saber se houve benefício da reabilitação.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados: Todos os procedimentos envolvidos no estudo são considerados rotineiros e suas descrições se encontram no item anterior.

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

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

5 – Benefícios para o participante: é possível que a reabilitação pulmonar leve a melhora de falta de ar, qualidade de vida e capacidade de exercício. Esses benefícios já foram demonstrados em outras doenças de comportamento parecido com a LAM.

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 Mariana Sponholz Araujo**, 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: cappesq@hcnet.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. **Mariana Sponholz Araujo** 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. Índice de Dispneia Basal (BDI)

1-DISPNEIA ATUAL

1.1- DISPNEIA EM ATIVIDADES DE TRABALHO

ATIVIDADE USUAL : _____ DOMÉSTICA : _____

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

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

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

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

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

_____ **W** **Quantidade** **incerta**

_____ **X** **Desconhecida**

_____ **Y** **Incapacidade por outras razões** (_____)

1.2 - DISPNEIA PARA ESFORÇOS FIXOS USUAIS

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

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

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

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

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

_____ **W Quantidade incerta**

_____ **X Desconhecida**

_____ **Y Incapacidade por outras razões (_____)**

1.3 - DISPNEIA PARA ESFORÇO MAIS INTENSO

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

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

_____ **Grau 3** É feita **lentamente** mas **sem pausas** ou sem parar para tomar respiração.

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

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

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

_____ **W Quantidade incerta**

_____ **X Desconhecida**

_____ **Y Incapacidade por outras razões (_____)**

4- ESCORE TOTAL DA DISPNEIA : _____

Anexo 3. Questionário respiratório de respiratório de St George's (SGRQ)

Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)*

* Esse questionário foi traduzido e validado no Brasil por Thais Costa de Sousa, José Roberto Jardim e Paul Jones

Este questionário nos ajuda a compreender até que ponto a sua dificuldade respiratória o perturba e afeta a sua vida. Nós o utilizamos para descobrir quais os aspectos da sua doença que causam mais problemas. Estamos interessados em saber o que você sente e não o que os médicos, enfermeiras e fisioterapeutas acham que você sente. Leia atentamente as instruções. Esclareça as dúvidas que tiver. Não perca muito tempo nas suas respostas.

Parte 1

- ◆ Nas perguntas abaixo, assinale aquela que melhor identifica seus problemas respiratórios nos últimos 3 meses.
- ◆ *Obs.: Assinale um só quadrado para as questões de 01 a 08:*

	Maioria dos dias da semana (5-7 dias)	Vários dias na semana (2-4 dias)	Alguns dias no mês	Só com infecções respiratórias	Nunca
1) durante os últimos 3 meses tossi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) durante os últimos 3 meses tive catarro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) durante os últimos 3 meses tive falta de ar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) durante os últimos 3 meses tive "chiado no peito"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Durante os últimos 3 meses, quantas vezes você teve crises graves de problemas respiratórios:					
mais de 3	3	2	1	nenhuma	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6) Quanto tempo durou a pior dessas crises? <i>(passe para a pergunta 7 se não teve crises graves)</i>					
1 semana ou mais	3 ou mais dias	1 ou 2 dias	menos de 1 dia		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
7) Durante os últimos 3 meses, em uma semana considerada como habitual, quantos dias bons (com poucos problemas respiratórios) você teve:					
nenhum dia	1 ou 2 dias	3 ou 4 dias	quase todos os dias	todos os dias	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8) Se você tem "chiado no peito", ele é pior de manhã?					
Não	Sim				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

• Parte 2

◆ Seção 1

A) Assinale um só quadrado para descrever a sua doença respiratória:

É o meu maior problema	Me causa muitos problemas	Me causa alguns problemas	Não me causa nenhum problema
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B) Se você já teve um trabalho pago, assinale um dos quadrados:

<i>(passe para a Seção 2, se você não trabalha)</i>	
- minha doença respiratória me obrigou a parar de trabalhar	<input type="checkbox"/>
- minha doença respiratória interfere (ou interferiu) com o meu trabalho normal ou já me obrigou a mudar de trabalho	<input type="checkbox"/>
- minha doença respiratória não afeta (ou não afetou) o meu trabalho	<input type="checkbox"/>

ã

ã ♦ Seção 2

As perguntas abaixo referem-se às atividades que normalmente têm provocado falta de ar em você nos últimos dias. Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
– sentado/a ou deitado/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– tomando banho ou vestindo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– caminhando dentro de casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– caminhando em terreno plano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– subindo um lance de escada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– subindo ladeiras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– praticando esportes ou jogos que impliquem esforço físico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

♦ Seção 3

Mais algumas perguntas sobre a sua tosse e a sua falta de ar nos últimos dias. Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
– minha tosse me causa dor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– minha tosse me cansa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– tenho falta de ar quando falo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– tenho falta de ar quando dobro o corpo para frente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– minha tosse ou falta de ar perturba meu sono	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– fico exausto/a com facilidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

♦ Seção 4

Perguntas sobre outros efeitos causados pela sua doença respiratória nos últimos dias. Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

	Sim	Não
– minha tosse ou falta de ar me deixam envergonhado/a em público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– minha doença respiratória é inconveniente para a minha família, amigos ou vizinhos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– tenho medo ou mesmo pânico quando não consigo respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– sinto que minha doença respiratória escapa ao meu controle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– eu não espero nenhuma melhora da minha doença respiratória	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– minha doença me debilitou fisicamente, o que faz com que eu precise da ajuda de alguém	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– fazer exercício é arriscado para mim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– tudo o que faço parece ser um esforço muito grande	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

♦ Seção 5

A) Perguntas sobre a sua medicação. Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, de acordo com o seu caso:

(passe para a Seção 6 se não toma medicamentos)

	Sim	Não
– minha medicação não está me ajudando muito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– fico envergonhado/a ao tomar medicamentos em público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– minha medicação me provoca efeitos colaterais desagradáveis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– minha medicação interfere muito com o meu dia-a-dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ã

ã ♦ Seção 6

As perguntas seguintes se referem às atividades que podem ser afetadas pela sua doença respiratória. Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* se pelo menos uma parte da frase corresponde ao seu caso; se não, assinale *Não*.

	Sim	Não
– levo muito tempo para me lavar ou me vestir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– demoro muito tempo ou não consigo tomar banho de chuveiro ou na banheira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– ando mais devagar que as outras pessoas, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– demoro muito tempo para realizar as tarefas como o trabalho da casa, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– quando subo um lance de escada, vou muito devagar, ou tenho que parar para descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– se estou apressado/a ou caminho mais depressa, tenho que parar para descansar ou ir mais devagar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: subir ladeiras, carregar objetos subindo escadas, dançar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldades para fazer atividades como: carregar grandes pesos, fazer “cooper”, andar muito rápido ou nadar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– por causa da minha doença respiratória, tenho dificuldade para fazer atividades como: trabalho manual pesado, correr, nadar rápido ou praticar esportes muito cansativos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

♦ Seção 7

A) Assinale com um “x” no quadrado de cada pergunta abaixo, indicando a resposta *Sim* ou *Não*, para indicar outras atividades que geralmente podem ser afetadas pela sua doença respiratória no seu dia-a-dia: (não se esqueça que *Sim só se aplica ao seu caso quando você não puder fazer* essa atividade devido à sua doença respiratória).

	Sim	Não
– praticar esportes ou jogos que impliquem esforço físico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– sair de casa para me divertir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– sair de casa para fazer compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– fazer o trabalho da casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– sair da cama ou da cadeira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B) A lista seguinte descreve uma série de outras atividades que o seu problema respiratório pode impedir você de realizar (você não tem que assinalar nenhuma das atividades, pretendemos apenas lembrá-lo das atividades que podem ser afetadas pela sua falta de ar).

– Passear a pé ou passear com o seu cachorro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– fazer o trabalho doméstico ou jardinagem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– ter relações sexuais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– ir à igreja, bar ou a locais de diversão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– sair com mau tempo ou permanecer em locais com fumaça de cigarro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– visitar a família e os amigos ou brincar com as crianças	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor, escreva qualquer outra atividade importante que sua doença respiratória pode impedir você de fazer:

C) Assinale com um “x” somente a resposta que melhor define a forma como você é afetado/a pela sua doença respiratória:

– não me impede de fazer nenhuma das coisas que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>
– me impede de fazer uma ou duas coisas que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>
– me impede de fazer a maioria das coisas que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>
– me impede de fazer tudo o que eu gostaria de fazer	<input type="checkbox"/>

Obrigado por responder ao questionário. Antes de terminar, verifique se você respondeu a todas as perguntas.

Anexo 4. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

Quadro 1 – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

- | | |
|---|---|
| <p>A 1) Eu me sinto tenso ou contraído:
3 () A maior parte do tempo
2 () Boa parte do tempo
1 () De vez em quando
0 () Nunca</p> <p>D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:
0 () Sim, do mesmo jeito que antes
1 () Não tanto quanto antes
2 () Só um pouco
3 () Já não sinto mais prazer em nada</p> <p>A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:
3 () Sim, e de um jeito muito forte
2 () Sim, mas não tão forte
1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
0 () Não sinto nada disso</p> <p>D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:
0 () Do mesmo jeito que antes
1 () Atualmente um pouco menos
2 () Atualmente bem menos
3 () Não consigo mais</p> <p>A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:
3 () A maior parte do tempo
2 () Boa parte do tempo
1 () De vez em quando
0 () Raramente</p> <p>D 6) Eu me sinto alegre:
3 () Nunca
2 () Poucas vezes
1 () Muitas vezes
0 () A maior parte do tempo</p> <p>A 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:
0 () Sim, quase sempre
1 () Muitas vezes
2 () Poucas vezes
3 () Nunca</p> <p>D 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
3 () Quase sempre
2 () Muitas vezes
1 () De vez em quando
0 () Nunca</p> | <p>A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:
0 () Nunca
1 () De vez em quando
2 () Muitas vezes
3 () Quase sempre</p> <p>D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:
3 () Completamente
2 () Não estou mais me cuidando como deveria
1 () Talvez não tanto quanto antes
0 () Me cuido do mesmo jeito que antes</p> <p>A 11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:
3 () Sim, demais
2 () Bastante
1 () Um pouco
0 () Não me sinto assim</p> <p>D 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:
0 () Do mesmo jeito que antes
1 () Um pouco menos do que antes
2 () Bem menos do que antes
3 () Quase nunca</p> <p>A 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
3 () A quase todo momento
2 () Várias vezes
1 () De vez em quando
0 () Não sinto isso</p> <p>D 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:
0 () Quase sempre
1 () Várias vezes
2 () Poucas vezes
3 () Quase nunca</p> |
|---|---|

Anexo 5. Escala de Borg modificada

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