

## O caminho à frente da linfangioleiomiomatose: um ensaio para cada paciente, cada paciente em um ensaio

The way forward in lymphangioleiomyomatosis: a trial for every patient, every patient in a trial

Francis X. McCormack

A linfangioleiomiomatose (LAM) é uma neoplasia metastática de baixo grau que afeta as mulheres e se associa a destruição cística pulmonar e a insuficiência respiratória progressiva.<sup>(1)</sup> A ocorrência de infiltrado pulmonar e remodelamento no pulmão de LAM é impulsionada por enzimas degradadoras de matriz que clivam o colágeno, a elastina e os proteoglicanos. Entre elas destacam-se as metaloproteinases (MMPs), uma grande família multigênica de endopeptidases dependentes de zinco que são coletivamente capazes de degradar todos os componentes de matriz conhecidos.<sup>(2)</sup> Foi relatado que, dentro das lesões de LAM, há expressão diferencial de certas MMPs e certos *tissue inhibitors of MMPs* (TIMPs, inibidores teciduais de metaloproteinases), incluindo MMP-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 e TIMP-3.<sup>(3)</sup> Utilizando ensaios imunológicos e zimografia, Odajima et al. demonstraram que o nível sérico de MMP-9 (mas não de MMP-2) é elevado em pacientes com LAM.<sup>(4)</sup>

A inibição das MMPs é um alvo atraente para a terapia em LAM. Teoricamente, o bloqueio da degradação proteolítica da matriz pulmonar por meio de infiltração de células de LAM pode estabilizar, se não melhorar, a função pulmonar. A doxiciclina é uma tetraciclina com propriedades de ligação de zinco que lhe permitiriam a ampla inibição da atividade funcional das MMPs degradadoras de matriz.<sup>(5)</sup> Vários estudos sugerem que a doxiciclina também afeta a degradação ou a síntese das MMPs, o que reduziria os níveis de séricos de MMP. Embora a doxiciclina seja o único inibidor de MMPs clinicamente disponível, ela não está atualmente aprovada para esse uso em nenhuma doença humana, e os ensaios clínicos com MMPs em câncer e artrite têm sido decepcionantes.<sup>(6)</sup> Um relato de caso sensacional publicado em 2006 mostrou que a doxiciclina tinha um efeito dramático na oxigenação e na tolerância ao exercício em um único paciente com LAM, resultando no

equivocado e generalizado uso não liberado da doxiciclina na comunidade de pacientes com LAM.<sup>(7)</sup> Tais estudos e relatos aumentaram a urgência de ensaios adequadamente conduzidos sobre inibidores de MMPs em LAM.

Nesse contexto, Pimenta et al. desenvolveram um ensaio piloto, intervencionista, aberto e de braço único sobre o uso da doxiciclina em pacientes com LAM que procuraram um único hospital em São Paulo (SP). Os resultados são apresentados nesta edição do *Jornal Brasileiro de Pneumologia*.<sup>(8)</sup> Os níveis séricos e urinários de MMP-2 e MMP-9 foram medidos por ELISA no momento basal e após seis meses. Os únicos outros resultados relatados foram desfechos de segurança baseados em sintomas; presumivelmente, seguir-se-ão dados de função pulmonar e de tolerância ao exercício. Os autores observaram que os níveis séricos e urinários de MMP-9 estavam elevados nos pacientes com LAM e que a doxiciclina reduziu esses níveis em 5% e 35%, respectivamente. Entretanto, tanto os níveis séricos quanto os níveis urinários de MMP-2 estavam abaixo do limite de detecção no momento basal, sendo, portanto, não informativos. O perfil de eventos adversos da doxiciclina nesse ensaio foi aceitável e incluiu apenas um afastamento em razão de efeitos colaterais. As limitações do ensaio incluíram seu delineamento aberto, uma taxa de perda de 17% e a falta de ensaios de função de MMPs.

Pimenta et al.<sup>(8)</sup> demonstraram a viabilidade de um ensaio unicêntrico e intervencionista para a avaliação de uma doença pulmonar rara que afeta apenas cerca de cinco pacientes por milhão.<sup>(9)</sup> Embora um conjunto notável de conhecimentos sobre a base molecular da doença tenha se acumulado nos últimos dez anos, não há modelos animais apropriados para testar terapias experimentais para a doença pulmonar em LAM, e ensaios em humanos são fundamentais para que haja progressos.<sup>(10)</sup> O ensaio de Pimenta et al.<sup>(8)</sup> e outros ensaios

pavimentam o caminho para futuros ensaios definitivos sobre a segurança e a eficácia, para o tratamento de pacientes com LAM, de drogas já aprovadas e comercialmente disponíveis para outras indicações.

Há uma necessidade particular de se testar terapias combinadas que possam aumentar a durabilidade das respostas obtidas com sirolimus no *Multicenter International Lymphangioliomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) Trial*<sup>(11)</sup> em termos de função pulmonar e de sintomas. O estudo MILES foi um ensaio placebo-controlado, randomizado e duplo-cego sobre o uso do sirolimus em pacientes com LAM. Os dados do MILES indicam que o sirolimus estabiliza a função pulmonar, assim como melhora o desempenho funcional e a qualidade de vida, por pelo menos um ano. Entretanto, observou-se que a função pulmonar voltou a diminuir quando a droga foi suspensa. Com base nesses resultados e nos de ensaios anteriores envolvendo pacientes com LAM,<sup>(12,13)</sup> podemos concluir que o sirolimus tem mais um efeito supressor do que um efeito indutor de remissão. Estudos piloto com recrutamento de candidatos para futuras terapias combinadas que possam complementar ou potencializar os efeitos do sirolimus são mais bem conduzidos em áreas do mundo onde grande número de pacientes com LAM se reuniu em grupos de apoio, como Brasil, Estados Unidos, Canadá, Japão, Coreia, China, Austrália, Alemanha, França, Itália, Espanha e Inglaterra. As pacientes com LAM certamente fizeram a sua parte ao se organizarem de uma forma que facilita as pesquisas e o recrutamento para ensaios. Mais investigadores de LAM devem seguir o exemplo de Pimenta et al.<sup>(8)</sup> e realizar ensaios de fase I/II sobre outras terapias para LAM.

Francis X. McCormack  
 “Taylor” Professor e Diretor,  
 Divisão de Terapia Intensiva e Pulmonar  
 e Medicina do Sono,  
 Faculdade de Medicina,  
 Universidade de Cincinnati,  
 Cincinnati, OH, EUA

## Referências

- McCormack FX. Lymphangioliomyomatosis: a clinical update. *Chest*. 2008;133(2):507-16.
- Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003;92(8):827-39.
- Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(2):267-75.
- Odajima N, Betsuyaku T, Yoshida T, Hosokawa T, Nishimura M. High levels of extracellular matrix metalloproteinase inducer are expressed in lymphangioliomyomatosis. *Hum Pathol*. 2010;41(7):935-43.
- Hanemaaijer R, Visser H, Koolwijk P, Sorsa T, Salo T, Golub LM, et al. Inhibition of MMP synthesis by doxycycline and chemically modified tetracyclines (CMTs) in human endothelial cells. *Adv Dent Res*. 1998;12(2):114-8.
- Sparano JA, Bernardo P, Stephenson P, Gradishar WJ, Ingle JN, Zucker S, et al. Randomized phase III trial of marimastat versus placebo in patients with metastatic breast cancer who have responding or stable disease after first-line chemotherapy: Eastern Cooperative Oncology Group trial E2196. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4683-90.
- Moses MA, Harper J, Folkman J. Doxycycline treatment for lymphangioliomyomatosis with urinary monitoring for MMPs. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2621-2.
- Pimenta SP, Baldi BG, Acencio MM, Kairalla RA, Carvalho, CR. Doxycycline use in patients with lymphangioliomyomatosis: safety and efficacy in metalloproteinase blockade. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):424-30.
- Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, Johnson J, Lazor R, Cohen MM, et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioliomyomatosis. *QJM*. 2011 Jul 15. [Epub ahead of print]
- Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ, Downey GP. Molecular pathogenesis of lymphangioliomyomatosis: lessons learned from orphans. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36(4):398-408.
- McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1595-606.
- Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):140-51.
- Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL, et al. Sirolimus Therapy for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis and Sporadic Lymphangioliomyomatosis: A Phase 2 Trial. *Clin Cancer Res*. 2011;17(12):4071-4081.