Ordem de resolução e recorrência de sintomas inflamatórios no lipedema: um estudo longitudinal com 1.300 pacientes

Amato ACM, Amato JLS, Benitti DA

Jornal Vascular Brasileiro, 2026;25:e20260056

Tradução para o português do artigo publicado em inglês, feita com auxílio de inteligência artificial. Não é a versão oficial: em caso de divergência, vale o texto publicado pela revista.

Para citar, use a referência da versão publicada:

Amato ACM, Amato JLS, Benitti DA. Order of resolution and recurrence of inflammatory symptoms in lipedema: a longitudinal study of 1,300 patients. Jornal Vascular Brasileiro. 2026;25:e20260056. doi:10.1590/1677-5449.202600562

Versão publicada: https://doi.org/10.1590/1677-5449.202600562

Esta tradução on-line: https://vascular.cc/artigos/order-of-resolution-and-recurrence-of-inflammatory-symptoms-in-lipedema-a-longitudinal-study-of-1300-patients/pt/

Publicado originalmente sob a licença CC BY 4.0. Esta tradução é distribuída sob a mesma licença; alteração feita: tradução do inglês para o português.

Resumo

O resumo em português a seguir é o publicado pela revista no artigo original.

Contexto: O Questionário de avaliação sintomática do lipedema (QuASiL) avalia 13 sintomas inflamatórios distintos do lipedema, porém desconhece-se se esses sintomas se resolvem e recidivam simultaneamente ou se seguem uma ordem consistente.

Objetivos: Caracterizar a hierarquia de persistência dos 13 sintomas inflamatórios do QuASiL em uma coorte retrospectiva de pacientes com lipedema submetidos a tratamento conservador heterogêneo, utilizando seis análises complementares de ordenação e testando a hipótese nula de que os sintomas são resolvidos com a mesma magnitude.

Métodos: Este estudo longitudinal retrospectivo foi desenvolvido com 1.300 pacientes com diagnóstico clínico de lipedema realizado por cirurgião vascular e que completaram o QuASiL em pelo menos duas ocasiões (intervalo mínimo de 14 dias; mediana de acompanhamento de 181 dias, intervalo interquartil de 92–380, máximo 1.787 dias). Uma classificação de consenso foi calculada a partir de todas as análises. Realizou-se uma análise de sensibilidade com a definição convencional T0 = primeira visita, T1 = última visita, e uma análise de sobrevida de Kaplan-Meier estimou o tempo (em dias absolutos) para uma redução ≥ 50% em relação ao valor inicial para cada sintoma.

Resultados: Os sintomas não cessaram simultaneamente (teste de Friedman χ^2 (12) = 168,08, p < 0,001). Todos os 13 sintomas apresentaram melhora durante o acompanhamento, exibindo uma ordem consistente nas seis análises. Identificou-se o grupo de resolução mais lenta: equimose (classificação de consenso 1,7), edema (2,0), sensibilidade ao toque (4,3), sensação de peso nas pernas (4,7) e fadiga (4,7). O outro grupo apresentou resposta rápida, irritação da pele (redução proporcional de 66,4%), prurido (62,0%) e dificuldade para caminhar (62,6%). Mesmo o sintoma mais resistente (equimose)

apresentou redução proporcional média de 39,1%, com metade dos pacientes atingindo uma melhora ≥ 50%. Durante episódios de piora, o edema e a sensação de pressão/tensão reapareceram primeiro. A análise de sensibilidade (T0 = primeira visita, T1 = última visita) produziu uma classificação essencialmente idêntica (ρ de Spearman = 0,945; $p < 10^{-5}$). A análise de Kaplan-Meier estimou uma mediana de 546 dias para a equimose e de 207 dias para o prurido até se atingir uma redução ≥ 50% em relação ao valor inicial (log-rank $\chi^2 = 44,6$; $p < 10^{-10}$); o sintoma com resolução mais rápida foi a sensação de calor/queimação, com 203 dias.

Conclusões: Nesta coorte retrospectiva de pacientes submetidos a tratamento conservador heterogêneo, os 13 sintomas da escala QuASiL apresentaram melhora seguindo uma ordem consistente nas seis análises independentes, sendo a equimose e o edema os sintomas mais persistentes.

Palavras-chave: lipedema; sintomas inflamatórios; ordem de resolução; equimose; desfechos relatados pelo paciente; estudo longitudinal.

Introdução

O lipedema é uma doença crônica e progressiva do tecido adiposo caracterizada por deposição de gordura bilateral, simétrica e desproporcional, que acomete principalmente os membros inferiores.[1,2] Com prevalência estimada entre 7% e 12% das mulheres, continua sendo frequentemente subdiagnosticado e confundido com obesidade simples ou linfedema.[2-4,5] Além das alterações morfológicas, os pacientes tipicamente apresentam uma constelação de sintomas inflamatórios e sensoriais, incluindo dor, tendência a equimoses, sensação de peso nas pernas, edema e sensibilidade ao toque, que afetam profundamente a qualidade de vida.[6-8]

A fisiopatologia do lipedema envolve inflamação crônica de baixo grau com infiltração de macrófagos, microvasos sanguíneos dilatados, angiogênese e aumento do líquido intersticial.[9,10] Estudos relataram vias de sinalização inflamatória alteradas nos adipócitos do lipedema, com predomínio de macrófagos de polarização M2, indicando inflamação crônica de baixo grau e remodelamento tecidual.[11,12] Esses processos inflamatórios manifestam-se clinicamente como o perfil sintomático diverso que define a condição.

Com base no *Questionnaire for measuring disorders of lipedema by visual analogue scales*, de Rapprich, Dingler & Podda,[13] o Questionário de avaliação sintomática do lipedema (QuASiL) foi desenvolvido e validado para avaliar sistematicamente essa carga sintomática multidimensional, que compreende 13 itens inflamatórios/sensoriais abrangendo os domínios dor/sensorial, vascular, inflamatório, cutâneo e funcional.[14,15] Embora esse instrumento e outros tenham sido usados para avaliar a resposta global ao tratamento,[16-18] nenhum estudo investigou se os sintomas individuais seguem uma ordem consistente de resolução durante o tratamento ou de recorrência durante a recidiva.

Compreender a sequência temporal da resolução dos sintomas tem implicações clínicas importantes. O tratamento conservador do lipedema, que inclui terapia compressiva, drenagem linfática manual e exercício, produz reduções mensuráveis da carga sintomática global,[19,20] mas a sequência em que os sintomas individuais respondem não foi caracterizada. A equimose é uma das características clínicas marcantes e um critério diagnóstico fundamental do lipedema, refletindo a fragilidade capilar característica da condição.[1,21,22] Szolnoky et al. demonstraram que a medida da fragilidade capilar pode diferenciar o lipedema da obesidade, sugerindo uma vulnerabilidade vascular distinta no tecido acometido.[23] Se essa fragilidade vascular se traduz em uma resposta diferencial ao tratamento em comparação com os demais sintomas ainda não foi investigado.

Neste estudo observacional retrospectivo, nossos objetivos foram: (1) caracterizar a hierarquia de persistência dos 13 sintomas inflamatórios do QuASiL integrando 6 análises complementares de ordenação, testando a hipótese nula de que os sintomas se resolvem com a mesma magnitude; (2) identificar quais sintomas envolvem a maior carga residual durante o acompanhamento e quais apresentam a maior redução proporcional; (3) determinar, em um subgrupo de pacientes com ≥ 4 visitas e uma fase de piora documentada, quais sintomas ultrapassam primeiro um limiar clínico pré-especificado durante a recidiva; e (4) testar a hipótese *a priori* de que a equimose, como marcador de fragilidade capilar, é o sintoma mais persistente. Como o estudo é observacional e o tratamento não foi padronizado, os achados são interpretados como exploratórios e geradores de hipóteses, e não como prognósticos.

Métodos

Desenho do estudo e população

Este estudo observacional longitudinal retrospectivo analisou dados de pacientes com lipedema que completaram o QuASiL em um centro vascular especializado. O estudo foi relatado seguindo as diretrizes STROBE.[24] A aprovação ética foi obtida do comitê de ética em pesquisa institucional (CAAE: 94620125.0.0000.5450; Parecer 8.163.019). Todos os procedimentos estavam de acordo com os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e com a Declaração de Helsinque de 1964 e suas emendas posteriores. A exigência de consentimento informado foi dispensada pelo comitê de ética em razão da natureza retrospectiva do estudo e do uso de dados anonimizados.

Todos os pacientes foram avaliados em um único centro terciário de cirurgia vascular. O lipedema foi diagnosticado clinicamente por um dos autores, cirurgião vascular, durante consulta médica e utilizando os critérios do Consenso Brasileiro,[5] antes da aplicação do QuASiL. Todos os pacientes receberam subsequentemente o tratamento conservador rotineiramente oferecido no serviço, incluindo terapia compressiva graduada, drenagem linfática manual, exercício supervisionado e orientação dietética, em regimes heterogêneos que refletem o julgamento clínico individual e a adesão do paciente, condizentes com a natureza retrospectiva do estudo. Protocolos específicos de tratamento, doses e adesão não foram registrados centralmente no banco de dados eletrônico. O estadiamento do lipedema não foi sistematicamente registrado no banco de dados e não pôde ser analisado como modificador, o que reconhecemos como limitação.

Os critérios de inclusão foram: (1) diagnóstico clínico de lipedema estabelecido por cirurgião vascular, com endereço de e-mail válido para identificação; (2) pelo menos 2 avaliações do QuASiL; e (3) intervalo mínimo de acompanhamento de 14 dias entre a primeira e a última avaliação. Foram excluídos os pacientes com uma única avaliação, acompanhamento < 14 dias ou que foram submetidos a intervenção cirúrgica (lipoaspiração) durante a janela de observação.

O intervalo de acompanhamento variou substancialmente entre os pacientes, como esperado em uma coorte retrospectiva. Para toda a coorte longitudinal (N = 1.300), o intervalo mediano entre a primeira e a última avaliação do QuASiL foi de 181 dias (IIQ 92–380; amplitude 14–1.787; mediana de ~6 meses, com máximo de ~4,9 anos). As distribuições de acompanhamento por subgrupo são apresentadas na Tabela Suplementar S1. O número mediano de visitas por paciente foi 2 (IIQ 2–4; amplitude 2–18), com 25,5% dos pacientes tendo ≥ 4 visitas.

Fonte de dados

O QuASiL é um questionário de autorrelato com 15 itens, desenvolvido e validado na instituição dos autores, pontuado em uma escala de 0–10. Inclui 13 itens inflamatórios/sensoriais (Q1–Q13: dor, sensibilidade ao toque, tendência a equimoses, pressão/tensão, calor/queimação, sensação de frio, cãibras,

peso nas pernas, fadiga, edema, irritação da pele, prurido, dificuldade para caminhar), 1 item de qualidade de vida (Q14) e 1 item de insatisfação estética (Q15).[14] O escore inflamatório (soma de Q1–Q13) varia de 0 a 130, com escores mais altos indicando sintomas piores. Apenas os 13 sintomas inflamatórios individuais foram considerados na presente análise.

Os itens Q14 (qualidade de vida global) e Q15 (insatisfação estética) não foram analisados aqui porque representam desfechos subjetivos globais, e não sintomas inflamatórios/sensoriais discretos; o comportamento temporal desses construtos compostos é conceitualmente distinto do dos sintomas individuais e não tem relação com a questão da hierarquia abordada neste estudo. Q14 e Q15 são o foco de um estudo complementar separado do nosso grupo.

Esses 13 sintomas foram agrupados em 5 subdomínios fisiopatológicos exploratórios: dor/sensorial (Q1: dor, Q2: sensibilidade ao toque), vascular (Q3: equimose, Q6: sensação de frio, Q7: cãibras), inflamatório (Q4: pressão/tensão, Q5: calor/queimação, Q8: peso nas pernas, Q10: edema), cutâneo (Q11: irritação da pele, Q12: prurido) e funcional (Q9: fadiga, Q13: dificuldade para caminhar).

Preparação dos dados longitudinais

Para cada paciente com múltiplas avaliações, os dados foram organizados em pontos temporais de linha de base (T0) e de acompanhamento (T1). Para os escores dos sintomas individuais, T0 foi definido como o escore máximo na primeira metade das visitas (pior estado inicial) e T1 como o escore mínimo na segunda metade (melhor estado alcançado após o tratamento). Essa estratégia captura a máxima melhora possível para cada paciente. Os escores de mudança foram calculados como T0 menos T1, com valores positivos indicando melhora.

Reconhecemos que essa definição pior-para-melhor enviesa o Δ para valores positivos por construção e pode superestimar a magnitude absoluta da melhora. Contudo, como todas as análises contrastam os sintomas entre si dentro do mesmo paciente, esse viés é compartilhado entre os sintomas e não distorce a ordenação. Ainda assim, para demonstrar que a hierarquia de persistência não depende dessa escolha, repetimos as 5 análises que utilizam o enquadramento T0/T1 (Análises 1, 2, 3, 5 e 6) com a definição convencional T0 = primeira avaliação disponível, T1 = última avaliação disponível (Análise de sensibilidade, abaixo). A Análise 4 (emergência) operou sobre as trajetórias brutas de múltiplas visitas e não dependeu da definição de T0/T1.

Análise de sensibilidade (T0 = primeira visita, T1 = última visita)

As 5 análises T0/T1 foram recalculadas usando a definição convencional primeira-para-última. Uma correlação de postos de Spearman comparou a classificação de consenso da análise de sensibilidade com a classificação de consenso primária (pior-melhor). O teste de Friedman foi reaplicado aos pacientes com todos os 13 sintomas ativos na primeira visita.

Análise de sobrevida (tempo até o evento em dias absolutos)

Para contornar a limitação das métricas de tempo normalizado (0–1) usadas nas Análises 3 e 4 e fornecer uma medida independente da convenção T0/T1, foi realizada uma análise de Kaplan-Meier para os pacientes com ≥ 4 visitas e escores de sintomas na linha de base ≥ 3. Dois eventos clinicamente significativos foram definidos por sintoma: (A) primeira visita em que o escore caiu para ≤ 50% da linha de base; e (B) primeira visita em que o escore caiu para ≤ 2 (leve/ausente). Os pacientes que não atingiram o limiar foram censurados na última avaliação. As funções de sobrevida foram estimadas com IC 95% de Greenwood; os tempos medianos em dias foram extraídos. Testes de log-rank pareados compararam sintomas extremos selecionados (equimose vs. prurido, equimose vs. irritação da pele, edema vs. dificuldade para caminhar).

Análise estatística

Seis abordagens analíticas complementares foram empregadas para determinar a ordem de resolução e de emergência dos sintomas:

Análise 1: Redução proporcional. Entre os pacientes com melhora inflamatória global significativa (redução do escore composto > 10 pontos), a redução proporcional de cada sintoma foi calculada por paciente como (T0 − T1)/T0 × 100 para cada paciente *i* que apresentava aquele sintoma na linha de base (escore ≥ 3), sendo depois calculada a média entre os pacientes. Sintomas com menor redução proporcional foram considerados mais resistentes ao tratamento. A taxa de resolução completa (T1 = 0) também foi calculada.

Análise 2: Carga residual. Entre os respondedores fortes (percentil 25 superior de melhora inflamatória), foram calculados, para cada sintoma, os escores médios em T1 e a proporção de pacientes que ainda pontuavam ≥ 3 (sintoma ativo) e ≥ 5 (sintoma intenso) no acompanhamento.

Análise 3: Tempo até a resolução de 50%. Para os pacientes com ≥ 4 visitas que melhoraram (redução do composto > 10), os valores dos sintomas foram normalizados em relação à linha de base (fração do escore inicial) e o tempo foi normalizado para 0–1 (da primeira à última visita). Identificou-se o ponto temporal em que cada sintoma caiu pela primeira vez abaixo de 50% da sua linha de base. Valores mais altos indicam resolução mais lenta.

Análise 4: Ordem de emergência dos sintomas. Para os pacientes com ≥ 4 visitas que apresentaram uma fase de piora (definida como um período de sintomas baixos seguido por aumento > 10 pontos no composto), registrou-se o ponto temporal em que cada sintoma excedeu pela primeira vez o escore 4 (a partir de um estado controlado de ≤ 2). Emergência mais precoce indica que o sintoma apareceu primeiro durante a recidiva.

Análise 5: Dominância de persistência pareada. Para cada par de sintomas, entre os pacientes que apresentavam ambos os sintomas na linha de base (escore ≥ 3 em cada um) e que melhoraram globalmente, calculou-se a proporção de casos em que o sintoma A teve escore em T1 maior que o sintoma B. Um escore médio de dominância foi calculado para cada sintoma em todos os 12 pareamentos.

Análise 6: Concordância da ordem de resolução. Para os pacientes em que todos os 13 sintomas estavam ativos na linha de base (escore ≥ 3 em cada um), os valores de redução proporcional foram ordenados dentro de cada paciente (posto 1 = menor redução, posto 13 = maior redução). O teste de Friedman foi usado para determinar se a ordenação era consistente entre os pacientes. Os postos médios foram calculados para cada sintoma.

Classificação de consenso: cada análise produziu uma classificação dos 13 sintomas do mais persistente (posto 1) ao menos persistente (posto 13). A classificação de consenso final foi calculada como o posto médio entre as 6 análises. Para avaliar a robustez dessa classificação, realizou-se um procedimento de *bootstrap* (10.000 iterações) reamostrando as 6 análises com reposição e recalculando o posto médio (uma abordagem de agregação de postos/tipo Borda[25,26]). Os IC 95% de *bootstrap* para o posto de consenso de cada sintoma foram derivados dos percentis 2,5 e 97,5 da distribuição de *bootstrap*. ICs não sobrepostos entre sintomas adjacentes na classificação foram usados para identificar limites de níveis estatisticamente sustentados.

Todas as análises foram realizadas em Python 3.12 com as bibliotecas Pandas, NumPy, SciPy e Matplotlib. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$ (bicaudal).

Referências metodológicas. O teste de Friedman para concordância de classificações pareadas seguiu Friedman 1937.[27] A abordagem de dominância pareada é uma comparação não paramétrica base-

ada em postos, conforme discutido em Conover 1999.[25] A agregação de postos (posto médio/contagem de Borda) seguiu Kendall 1975.[26] Os intervalos de confiança por *bootstrap* seguiram Efron & Tibshirani 1993.[28] O estimador produto-limite de Kaplan-Meier[29] e o teste de log-rank[30] foram implementados a partir dos princípios básicos com NumPy e SciPy.

Resultados

População do estudo

De 6.037 registros do QuASiL representando 3.206 pacientes, 1.856 foram excluídos por terem apenas uma visita e 50 foram excluídos por acompanhamento insuficiente, resultando em 1.300 pacientes para análise. Destes, 660 (50,8%) apresentaram melhora inflamatória significativa (redução do composto > 10 pontos) e foram utilizados nas análises de resolução. Um total de 335 pacientes (25,8%) foram respondedores fortes (percentil 25 superior, redução do composto ≥ 30 pontos). Para as análises de trajetória, 331 pacientes tinham ≥ 4 visitas, dos quais 196 apresentaram melhora.

A ordem de resolução não é aleatória

O teste de Friedman, aplicado a 117 pacientes nos quais todos os 13 sintomas estavam ativos na linha de base (escore ≥ 3), confirmou que a ordem de resolução entre os sintomas foi significativamente não aleatória (χ^2 [12] = 168,08, $p < 0,001$). Isso indica que, nesta coorte retrospectiva, os sintomas inflamatórios não se resolveram simultaneamente e seguiram uma ordem consistente nas análises realizadas, um padrão cujo valor prognóstico requer confirmação prospectiva.

Análise de redução proporcional

Entre os 660 pacientes que melhoraram, a redução proporcional variou amplamente entre os sintomas (Tabela 1). A equimose apresentou a menor redução proporcional média (39,1%) e a menor taxa de resolução completa (9,3%). A irritação da pele apresentou a maior redução proporcional (66,4%) e uma alta taxa de resolução completa (41,9%). A diferença entre o sintoma mais resistente (equimose, 39,1%) e o sintoma mais responsivo (irritação da pele, 66,4%) foi de 27,3 pontos percentuais, uma diferença de 1,7 vez na responsividade ao tratamento.

Carga residual após o tratamento

Entre os 335 respondedores fortes (Tabela 2), o edema e a equimose apresentaram os maiores escores residuais em T1 (ambos 3,9/10), com 67,2% e 62,7% dos pacientes ainda pontuando ≥ 3, respectivamente. Em contraste, a dificuldade para caminhar apresentou a menor carga residual (T1 médio = 1,1), com apenas 18,2% ainda pontuando ≥ 3. Notavelmente, a equimose também apresentou o maior escore residual entre os respondedores fortes (40,9% ainda ≥ 5), o que é compatível com sua base vascular estrutural, que responde de forma mais gradual do que os sintomas dependentes de mediadores inflamatórios, embora isso não indique ausência de efeito do tratamento.

Tempo até a resolução de 50%

Entre os 196 pacientes que melhoraram e tinham ≥ 4 visitas (Tabela 3), a equimose apresentou o tempo mais lento até a resolução de 50% (tempo normalizado médio = 0,727; mediana = 0,899): metade dos pacientes alcançou melhora ≥ 50%, embora isso tenha exigido uma fração maior do período de acompanhamento do que qualquer outro sintoma. Em contraste, o prurido foi o mais rápido a atingir 50% de resolução (média = 0,525), com 80,9% dos pacientes alcançando esse limiar. A análise de trajetória revelou que a equimose permaneceu consistentemente como o sintoma mais alto em relação à linha de base em todos os pontos temporais (Figura 1).

Ordem de emergência dos sintomas durante a piora

Entre os 145 pacientes com uma fase de piora identificável (Tabela 4), o edema foi o primeiro sintoma a reaparecer (tempo normalizado médio = 0,550, com 81,6% dos pacientes elegíveis apresentando ree - mergência), seguido de perto pela pressão/tensão (0,554; 72,7%) e pela equimose (0,606; 68,3%). A dificuldade para caminhar (0,846; 27,0%) e o prurido (0,843; 29,0%) foram os últimos a emergir du - rante a recidiva (Figura 2).

Posto	Sintoma (item do QuASiL)	Subdomínio	Média T0	Média T1	Redução proporcional (%)	Resolução completa (%)
1	Q3: Equimose	Vascular	7,9	4,7	39,1	9,3
2	Q10: Edema	Inflamatório	8,8	5,1	41,7	6,5
3	Q2: Sensibilidade ao toque	Dor/ Sensorial	7,6	4,1	45,3	13,8
4	Q1: Dor	Dor/ Sensorial	7,4	3,9	46,2	11,3
5	Q9: Fadiga	Funcional	8,5	4,6	46,8	10,0
6	Q8: Peso nas pernas	Inflamatório	8,5	4,5	47,1	12,1
7	Q4: Pressão/tensão	Inflamatório	7,9	4,0	48,9	13,1
8	Q7: Cãibras	Vascular	6,3	2,7	58,2	28,3
9	Q6: Sensação de frio	Vascular	6,6	2,8	58,8	37,8
10	Q12: Prurido	Cutâneo	6,4	2,5	62,0	32,8
11	Q13: Dificuldade para caminhar	Funcional	6,5	2,5	62,6	43,7
12	Q5: Calor/queimação	Inflamatório	7,1	2,6	64,4	35,2
13	Q11: Irritação da pele	Cutâneo	6,6	2,3	66,4	41,9

Tabela 1. Redução proporcional dos sintomas individuais entre os pacientes com melhora inflamatória (N = 660). População de análise: pacientes com melhora inflamatória global significativa (redução do escore composto > 10 pontos), N = 660 (50,8% da coorte longitudinal). Para cada sintoma, apenas os pacientes com escore ≥ 3 naquele sintoma na linha de base foram incluídos nas estatísticas por sintoma. Ordenado por redução proporcional (crescente); posto 1 = mais resistente ao tratamento. Redução proporcional calculada por paciente como (T0 − T1)/T0 × 100 e depois calculada a média entre os pacientes. Apenas os pacientes com escores ≥ 3 na linha de base para cada sintoma foram incluídos. T0 = linha de base (pior estado); T1 = acompanhamento (melhor estado alcançado).

Posto	Sintoma	Subdomínio	Média T0	Média T1	Ainda ativo ≥ 3 (%)	Ainda intenso ≥ 5 (%)
1	Q10: Edema	Inflamatório	9,0	3,9	67,2	40,0
2	Q3: Equimose	Vascular	7,8	3,9	62,7	40,9
3	Q9: Fadiga	Funcional	8,8	3,3	59,7	32,8
4	Q8: Peso nas pernas	Inflamatório	8,6	3,3	58,2	30,1
5	Q2: Sensibilidade ao toque	Dor/ Sensorial	7,5	3,2	58,2	30,4
6	Q4: Pressão/tensão	Inflamatório	8,2	3,0	54,0	26,3
7	Q1: Dor		7,4	3,0	53,7	26,0

Posto	Sintoma	Subdomínio	Média T0	Média T1	Ainda ativo ≥ 3 (%)	Ainda intenso ≥ 5 (%)
		Dor/ Sensorial				
8	Q6: Sensação de frio	Vascular	4,6	1,6	27,8	14,6
9	Q5: Calor/queimação	Inflamatório	6,0	1,5	24,8	11,6
10	Q7: Cãibras	Vascular	4,9	1,4	20,9	9,9
11	Q12: Prurido	Cutâneo	4,5	1,2	21,5	9,0
12	Q11: Irritação da pele	Cutâneo	5,0	1,2	22,1	9,3
13	Q13: Dificuldade para caminhar	Funcional	4,0	1,1	18,2	11,0

Tabela 2. Carga sintomática residual entre os respondedores fortes (N = 335). População de análise: respondedores fortes, definidos como o percentil 25 superior de melhora do composto inflamatório (Δ ≥ 30 pontos), N = 335 (25,8% da coorte longitudinal). Todos os 335 pacientes contribuem para cada linha de sintoma. Ordenado pelo escore médio em T1 (decrescente); empates resolvidos pela proporção ainda ativa (≥ 3), em ordem decrescente. Respondedores fortes definidos como o percentil 25 superior de melhora do composto inflamatório (Δ ≥ 30 pontos).

Posto	Sintoma	Subdomínio	N	Tempo normalizado médio	Tempo normalizado mediano	Nunca atingiu 50% (%)
1	Q3: Equimose	Vascular	172	0,727	0,899	49,4
2	Q2: Sensibilidade ao toque	Dor/ Sensorial	176	0,667	0,667	42,6
3	Q10: Edema	Inflamatório	192	0,650	0,667	40,1
4	Q1: Dor	Dor/ Sensorial	181	0,628	0,667	37,0
5	Q9: Fadiga	Funcional	191	0,622	0,625	36,1
6	Q8: Peso nas pernas	Inflamatório	184	0,619	0,600	36,4
7	Q4: Pressão/tensão	Inflamatório	184	0,598	0,571	27,7
8	Q6: Sensação de frio	Vascular	95	0,584	0,400	36,8
9	Q7: Cãibras	Vascular	124	0,568	0,429	31,5
10	Q11: Irritação da pele	Cutâneo	107	0,555	0,500	26,2
11	Q13: Dificuldade para caminhar	Funcional	99	0,533	0,400	22,2
12	Q5: Calor/queimação	Inflamatório	132	0,531	0,400	22,0
13	Q12: Prurido	Cutâneo	94	0,525	0,483	19,1

Tabela 3. Tempo até a resolução de 50% entre os pacientes com ≥ 4 visitas (N = 196). População de análise: pacientes com ≥ 4 avaliações do QuASiL E melhora global (Δ inflamatório > 10), N = 196 (15,1% da coorte longitudinal). Para cada sintoma, apenas os pacientes com escore ≥ 3 naquele sintoma na linha de base contribuem para o N por sintoma. Ordenado pelo tempo normalizado médio (decrescente); posto 1 = resolução mais lenta. Tempo normalizado: 0 = primeira visita, 1 = última visita. Apenas os pacientes com escores ≥ 3 na linha de base para cada sintoma foram incluídos.

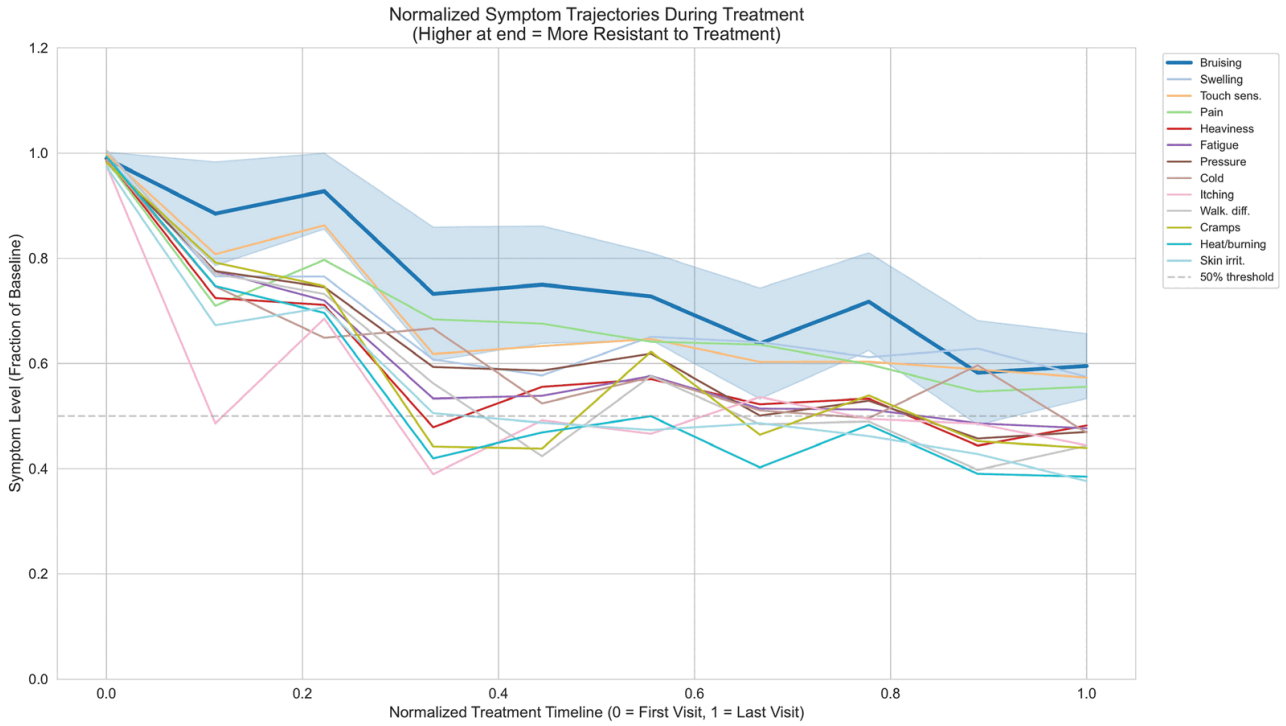


Figura 1. Trajetórias normalizadas dos sintomas durante o tratamento em pacientes com ≥ 5 visitas (N = 125). Cada linha representa a trajetória média de 1 sintoma, normalizada em relação à linha de base (1,0 = nível basal). A equimose (linha em negrito) apresentou consistentemente o maior nível residual ao longo de todo o período de tratamento. A linha horizontal tracejada indica o limiar de resolução de 50%.

Dominância de persistência pareada

A análise pareada confirmou a hierarquia de persistência (Tabela 5). O edema apresentou o maior escore global de dominância (0,635), o que significa que ele persistiu mais do que o outro sintoma em 63,5% das comparações diretas. A equimose ficou em segundo lugar (0,568). A dificuldade para caminhar apresentou o menor escore de dominância (0,220). O mapa de calor da dominância pareada (Figura 3) demonstrou uma clara estrutura em blocos, com um grupo central persistente (edema, equimose, fadiga, peso nas pernas) persistindo consistentemente mais do que um grupo responsivo (irritação da pele, prurido, dificuldade para caminhar, calor/queimação).

Posto	Sintoma	Subdomínio	N*	Tempo médio de emergência	Pacientes com emergência (%)
1	Q10: Edema	Inflamatório	38	0,550	81,6
2	Q4: Pressão/tensão	Inflamatório	77	0,554	72,7
3	Q3: Equimose	Vascular	60	0,606	68,3
4	Q1: Dor	Dor/ Sensorial	57	0,623	66,7
5	Q8: Peso nas pernas	Inflamatório	61	0,633	65,6
6	Q9: Fadiga	Funcional	54	0,676	61,1
7	Q5: Calor/queimação	Inflamatório	116	0,722	48,3
8	Q11: Irritação da pele	Cutâneo	110	0,740	45,5
9	Q2: Sensibilidade ao toque	Dor/ Sensorial	58	0,745	46,6
10	Q6: Sensação de frio	Vascular	106	0,788	37,7

Posto	Sintoma	Subdomínio	N*	Tempo médio de emergência	Pacientes com emergência (%)
11	Q7: Cãibras	Vascular	101	0,812	33,7
12	Q12: Prurido	Cutâneo	107	0,843	29,0
13	Q13: Dificuldade para caminhar	Funcional	111	0,846	27,0

*Tabela 4. Ordem de emergência dos sintomas durante as fases de piora (N = 145). População de análise: pacientes com ≥ 4 avaliações do QuASiL que apresentaram uma fase de piora (aumento do escore > 10 pontos no composto após um nadir), N = 145 (11,2% da coorte longitudinal). Ordenado pelo tempo médio de emergência (crescente); posto 1 = primeiro a aparecer durante a recidiva. Emergência definida como escore atingindo ≥ 4 a partir de um estado controlado (≤ 2). *N = número de pacientes com cada sintoma controlado (escore ≤ 2) no nadir da fase de piora, sendo assim elegíveis para a análise de emergência daquele sintoma específico; as porcentagens refletem a proporção de N que apresentou reemergência, e não a proporção do total de 145 pacientes.*

Posto	Sintoma	Subdomínio	Escore de dominância
1	Q10: Edema	Inflamatório	0,635
2	Q3: Equimose	Vascular	0,568
3	Q9: Fadiga	Funcional	0,540
4	Q8: Peso nas pernas	Inflamatório	0,521
5	Q2: Sensibilidade ao toque	Dor/Sensorial	0,484
6	Q4: Pressão/tensão	Inflamatório	0,462
7	Q1: Dor	Dor/Sensorial	0,451
8	Q6: Sensação de frio	Vascular	0,297
9	Q7: Cãibras	Vascular	0,270
10	Q5: Calor/queimação	Inflamatório	0,236
11	Q12: Prurido	Cutâneo	0,232
12	Q11: Irritação da pele	Cutâneo	0,224
13	Q13: Dificuldade para caminhar	Funcional	0,220

Tabela 5. Escores de dominância de persistência pareada. Escore de dominância = proporção média das comparações pareadas em que o sintoma persiste mais do que o outro sintoma em T1 (escores > 0,5 indicam que o sintoma é mais persistente do que a média).

Classificação de consenso

A classificação de consenso entre todas as 6 análises (Tabela 6, Figura 4) identificou uma hierarquia clara. Dois grupos distintos de sintomas emergiram:

- **Núcleo persistente (posto de consenso 1–7):** equimose (1,7), edema (2,0), sensibilidade ao toque (4,3), peso nas pernas (4,7), fadiga (4,7), dor (5,0) e pressão/tensão (6,0). Esses sintomas apresentaram reduções proporcionais médias de 39% a 49% e alta carga residual.
- **Periferia responsiva (posto de consenso 8–13):** sensação de frio (8,5), cãibras (9,7), calor/queimação (10,5), irritação da pele (10,8), prurido (11,5) e dificuldade para caminhar (11,7). Esses sintomas apresentaram reduções proporcionais médias de 58% a 66% e baixa carga residual.

A análise de *bootstrap* confirmou a robustez estatística dessa estrutura em 2 níveis. Os IC 95% para pressão/tensão (posto 7; IC 95% 4,33–7,00) e sensação de frio (posto 8; IC 95% 8,00–9,17) não se sobrepuseram, identificando o limite entre o núcleo persistente e a periferia responsiva como a única lacuna de nível estatisticamente sustentada na classificação. Dentro de cada nível, os sintomas adjacentes apresentaram ICs sobrepostos, indicando que as posições individuais dentro de um nível devem ser interpretadas como ordenações aproximadas, e não como postos ordinais precisos.

A equimose ficou em primeiro lugar em 3 das 6 análises individuais (redução proporcional, tempo até 50%, concordância), em segundo em outras 2 (carga residual, dominância pareada) e em terceiro na análise de emergência, alcançando o maior escore de persistência de consenso.

Análise de sensibilidade: consistência sob a definição convencional de T0/T1

Para verificar que a hierarquia de persistência não era um artefato da definição pior-para-melhor de T0/T1, as 5 análises T0/T1 foram recalculadas usando T0 = primeira visita e T1 = última visita (Tabela Suplementar S2, Figura Suplementar S1). Sob essa definição mais conservadora, 566 pacientes (vs. 660 na análise primária) atenderam ao critério de melhora. A classificação de consenso derivada da coorte de sensibilidade apresentou concordância muito estreita com a classificação primária: correlação de postos de Spearman $\rho = 0{,}945$ ($p = 1{,}1 \times 10^{-6}$), com deslocamento máximo de posto de 3 posições (Tabela Suplementar S3). A equimose permaneceu em 1º lugar e o edema em 2º em ambas as análises. O teste de Friedman para a coorte de sensibilidade também confirmou a resolução não simultânea (χ^2 [12] = 63,65, $p = 4{,}9 \times 10^{-9}$). Esses resultados indicam que a hierarquia observada é robusta à definição de T0/T1.

Análise de sobrevida: tempo absoluto até a resolução dos sintomas

Para expressar a cinética de resolução em unidades de tempo clinicamente interpretáveis, foram realizadas análises de Kaplan-Meier no subgrupo com ≥ 4 visitas e escore basal ≥ 3 (Tabela Suplementar S4, Figura Suplementar S2). O tempo mediano desde a linha de base até uma redução ≥ 50% variou substancialmente: 546 dias para a equimose (~18 meses), 381 dias para a sensibilidade ao toque, 368 dias para o edema, decrescendo para 203 dias para calor/queimação e 205 dias para sensação de frio, uma amplitude de 2,7 vezes. Os testes de log-rank pareados confirmaram resolução significativamente mais lenta para os sintomas de base estrutural: equimose vs. prurido χ^2 (1) = 44,57, $p = 2{,}5 \times 10^{-11}$; equimose vs. irritação da pele χ^2 (1) = 35,42, $p = 2{,}7 \times 10^{-9}$; e edema vs. dificuldade para caminhar χ^2 (1) = 13,35, $p < 0{,}001$. A Figura Suplementar S3 mostra as 2 curvas de sobrevida extremas com IC 95%.

Análise por subdomínio

Quando agrupados por subdomínio fisiopatológico, a hierarquia de persistência foi: os sintomas vasculares (equimose) e os sintomas inflamatórios centrais (edema, peso nas pernas, pressão) foram os mais persistentes; os sintomas de dor/sensoriais (sensibilidade ao toque, dor) foram intermediários; e os sintomas cutâneos (irritação, prurido) e os sintomas vasculares secundários (frio, cãibras) foram os mais responsivos. Notavelmente, os 3 sintomas do subdomínio vascular (equimose, frio, cãibras) apresentaram comportamento divergente: a equimose foi o mais persistente de todos os 13 sintomas, enquanto a sensação de frio e as cãibras estiveram entre os mais responsivos, sugerindo que esses sintomas refletem aspectos diferentes da patologia vascular.

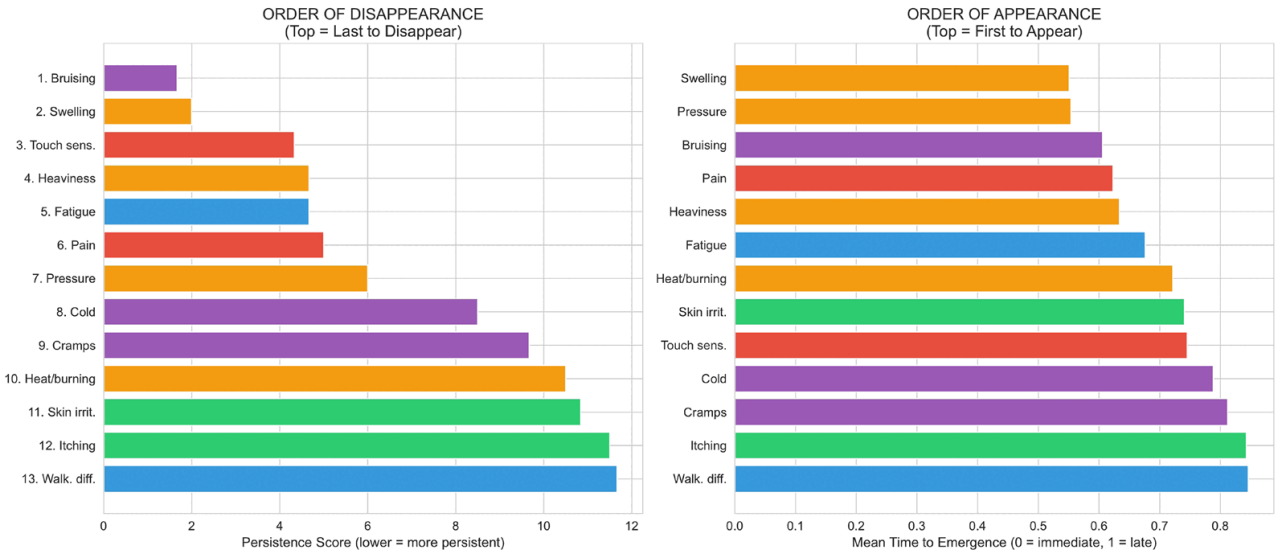


Figura 2. Comparação da ordem de desaparecimento (painel esquerdo) e da ordem de aparecimento (painel direito). O painel esquerdo mostra a classificação de consenso de persistência (menor = mais persistente). O painel direito mostra a ordem de emergência durante as fases de piora (menor = primeiro a aparecer). As cores indicam o subdomínio fisiopatológico (vascular: roxo; inflamatório: laranja; dor/sensorial: vermelho; funcional: azul; cutâneo: verde).

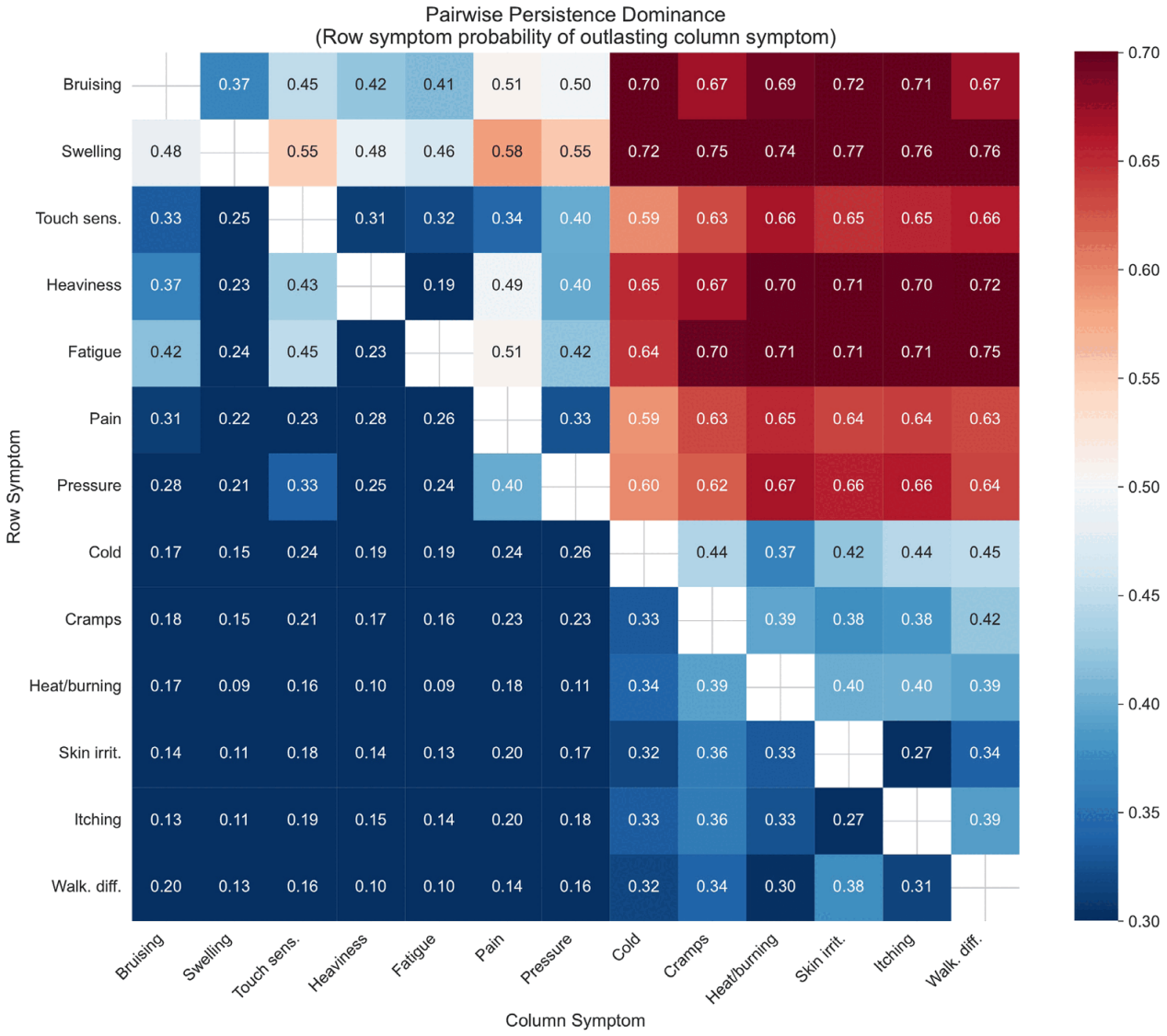


Figura 3. Mapa de calor da dominância de persistência pareada. Cada célula mostra a probabilidade de o sintoma da linha persistir mais do que o sintoma da coluna no acompanhamento. Valores > 0,5 (vermelho) indicam que o sintoma da linha é mais persistente. Uma clara estrutura em blocos separa os sintomas do núcleo persistente (superior esquerdo) dos sintomas da periferia responsiva (inferior direito).

Tabela 6. Classificação de consenso da persistência dos sintomas nas 6 análises

Posto de consenso	Sintoma	Subdomínio	Posto médio	IC 95%	Grupo
1	Q3: Equimose	Vascular	1,7	1,17–2,33	Núcleo persistente
2	Q10: Edema	Inflamatório	2,0	1,17–3,00	Núcleo persistente
3	Q2: Sensibilidade ao toque	Dor/Sensorial	4,3	2,67–6,50	Núcleo persistente
4	Q8: Peso nas pernas	Inflamatório	4,7	3,83–5,50	Núcleo persistente
5	Q9: Fadiga	Funcional	4,7	3,67–5,67	Núcleo persistente
6	Q1: Dor	Dor/Sensorial	5,0	4,17–6,00	Núcleo persistente
7	Q4: Pressão/tensão	Inflamatório	6,0	4,33–7,00	Núcleo persistente
LIMITE DE NÍVEL (IC de *bootstrap* não sobrepostos)					
8	Q6: Sensação de frio	Vascular	8,5	8,00–9,17	Periferia responsiva
9	Q7: Cãibras	Vascular	9,7	8,83–10,50	Periferia responsiva

Posto de consenso	Sintoma	Subdomínio	Posto médio	IC 95%	Grupo
10	Q5: Calor/queimação	Inflamatório	10,5	8,67–12,00	Periferia responsiva
11	Q11: Irritação da pele	Cutâneo	10,8	9,33–12,17	Periferia responsiva
12	Q12: Prurido	Cutâneo	11,5	10,67–12,33	Periferia responsiva
13	Q13: Dificuldade para caminhar	Funcional	11,7	10,33–12,67	Periferia responsiva

Posto de consenso calculado como o posto médio entre todas as 6 análises (redução proporcional, carga residual, tempo até 50%, ordem de emergência, dominância pareada e concordância de Friedman). Menor posto médio = mais persistente. Os IC 95% foram derivados de 10.000 iterações de bootstrap (reamostragem das análises). O limite de nível entre os postos 7 e 8, única lacuna não sobreposta na classificação, representa a separação estatisticamente sustentada entre os sintomas do núcleo persistente e os da periferia responsiva.

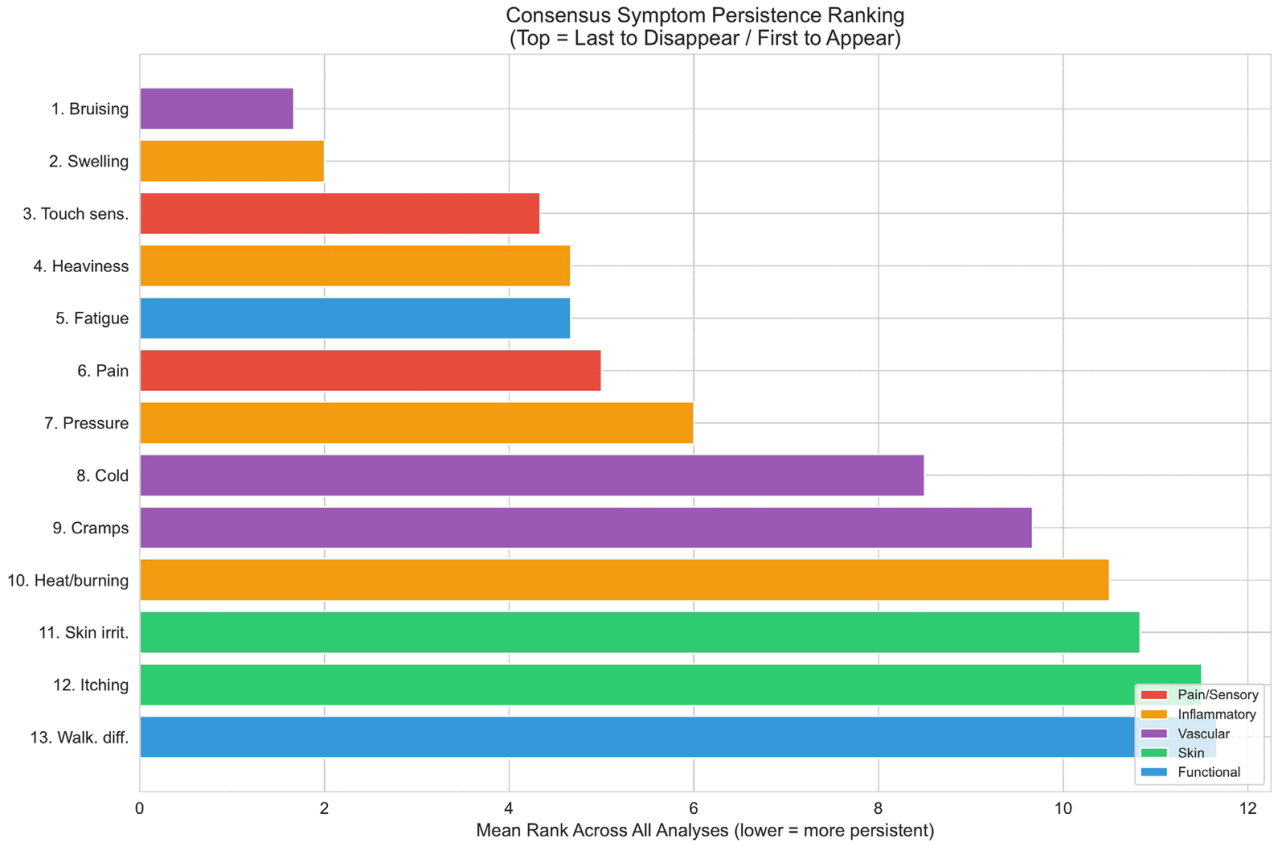


Figura 4. Classificação de consenso da persistência dos 13 sintomas inflamatórios do QuASiL. As barras representam o posto médio entre as 6 análises independentes. As cores indicam o subdomínio fisiopatológico. A equimose (posto 1,7) e o edema (posto 2,0) formam o par mais persistente, enquanto a dificuldade para caminhar (posto 11,7) e o prurido (posto 11,5) formam o par mais responsivo.

Discussão

Este estudo observacional retrospectivo descreve, pela primeira vez, que todos os 13 sintomas inflamatórios do lipedema melhoraram durante o manejo conservador heterogêneo e seguiram uma ordem de resolução consistente em 6 análises complementares nesta coorte. O teste de Friedman ($p < 0,001$) confirmou que essa ordenação é estatisticamente significativa e consistente entre os pacientes. Seis abordagens analíticas independentes convergiram para uma classificação notavelmente consistente: os sintomas cutâneos (irritação, prurido) e a dificuldade para caminhar respondem mais rapidamente, enquanto a equimose e o edema melhoram de forma mais gradual, mas melhoram de maneira signifi-

cativa. Uma análise de sensibilidade usando a definição convencional primeira-para-última de T0/T1 produziu uma classificação quase idêntica (ρ de Spearman = 0,945), e uma análise de Kaplan-Meier em tempo de calendário absoluto confirmou a mesma ordenação (mediana de 546 dias para a equimose vs. 203 dias para calor/queimação até atingir redução ≥ 50%). Esses 3 enquadramentos analíticos independentes, baseados em magnitude, em dominância pareada e em tempo até o evento, convergiram todos para a mesma hierarquia de persistência, sustentando sua validade interna.

A equimose como sintoma sentinela

O achado de que a equimose é o sintoma mais persistente (primeiro lugar na análise de consenso, com posto médio de 1,7) tem significado tanto fisiopatológico quanto clínico. No lipedema, a tendência a equimoses reflete a fragilidade capilar, que Szolnoky et al. demonstraram poder ser medida objetivamente e usada para diferenciar o lipedema da obesidade.[23] Estudos documentaram vasos sanguíneos dilatados e frágeis no tecido com lipedema, com evidência de angiogênese e aumento da permeabilidade vascular.[10] Al-Ghadban et al. descreveram microvasos sanguíneos dilatados e angiogênese com infiltração de macrófagos no tecido com lipedema,[10] sugerindo que as alterações vasculares estruturais subjacentes à equimose podem ser mais resistentes ao tratamento conservador do que os mediadores inflamatórios responsáveis por sintomas como calor/queimação ou irritação da pele.

A persistência da equimose provavelmente reflete a natureza estrutural da patologia subjacente: enquanto os mediadores inflamatórios (responsáveis pelo calor, prurido e irritação da pele) podem ser modulados de forma relativamente rápida, as alterações microangiopáticas responsáveis pela fragilidade capilar podem exigir maior duração do tratamento ou intervenções mais direcionadas para se resolver. Isso é compatível com a observação de que a equimose requer mais tempo para atingir 50% de melhora do que o prurido (tempo normalizado de trajetória 0,727 vs. 0,525), não porque deixe de responder, mas porque o remodelamento vascular estrutural segue um curso temporal mais lento do que a resolução da inflamação cutânea superficial.

Dois níveis distintos de sintomas

Nossa análise identificou uma dicotomia clara entre um núcleo persistente e uma periferia responsiva. O núcleo persistente (equimose, edema, sensibilidade ao toque, peso nas pernas, fadiga, dor e pressão/tensão) apresentou reduções proporcionais de 39%–49%, enquanto a periferia responsiva (frio, cãibras, calor/queimação, irritação da pele, prurido e dificuldade para caminhar) apresentou reduções de 58%–66%. Essa diferença de aproximadamente 1,4 a 1,7 vez na responsividade ao tratamento (médias dos grupos: 62% vs. 45%; par extremo: 66,4% vs. 39,1%) sugere mecanismos fisiopatológicos fundamentalmente diferentes. É importante ressaltar que a análise dos IC por *bootstrap* confirmou que essa estrutura em 2 níveis é estatisticamente sustentada: os IC 95% do posto 7 (pressão/tensão: 4,33–7,00) e do posto 8 (sensação de frio: 8,00–9,17) não se sobrepuseram, representando o único limite não sobreposto na classificação. Dentro de cada nível, os sintomas adjacentes apresentaram ICs sobrepostos, indicando que a pertinência ao nível é robusta, mas a ordenação precisa dentro do nível deve ser interpretada com cautela.

Os sintomas persistentes parecem refletir alterações teciduais estruturais: a equimose reflete a fragilidade capilar; o edema reflete a drenagem linfática comprometida e a homeostase alterada do sódio tecidual;[2] a sensibilidade ao toque e a dor refletem a sensibilização de nervos periféricos no tecido adiposo acometido;[31] o peso nas pernas e a fadiga refletem a carga crônica do acúmulo de líquido e da inflamação tecidual; e a pressão/tensão reflete a consequência mecânica do acúmulo de líquido intersticial e do remodelamento do tecido conjuntivo. Esses processos envolvem um remodelamento tecidual de reversão lenta.

Em contraste, os sintomas responsivos parecem refletir processos inflamatórios mais lábeis: o calor/queimação reflete vasodilatação aguda e liberação local de mediadores inflamatórios; a irritação da pele e o prurido refletem inflamação cutânea superficial; a sensação de frio e as cãibras refletem instabilidade vasomotora; e a dificuldade para caminhar reflete a consequência funcional da carga sintomática aguda. Esses processos podem responder mais rapidamente às intervenções anti-inflamatórias porque dependem de mediadores circulantes, e não de alterações teciduais estruturais.

Dois sintomas apresentaram dissociação notável entre a persistência na resolução e a cinética de reemergência. A sensibilidade ao toque (Q2) ficou em terceiro lugar entre os mais persistentes na hierarquia de resolução (posto de consenso 4,3), mas em nono na ordem de emergência (tempo médio de emergência 0,745), sugerindo que a sensibilização de nervos periféricos, uma vez suprimida pelo tratamento, demora a se reativar. Inversamente, a pressão/tensão (Q4), apesar de fazer parte do núcleo persistente (posto de consenso 7 de 13), apresentou responsividade ao tratamento substancialmente maior do que a equimose ou o edema (redução proporcional de 48,9% vs. 39–42% para os 2 primeiros), mas reemergiu como o segundo sintoma mais precoce durante as fases de piora (tempo de emergência 0,554; 72,7% dos pacientes elegíveis). Essa dissociação sugere que a pressão/tensão reflete uma resposta inflamatória de fase aguda altamente reativa: é mais suscetível à intervenção do que as alterações vasculares estruturais, mas se reativa rapidamente com a perda do controle inflamatório.

Até onde sabemos, nenhum estudo anterior caracterizou a ordem de resolução dos sintomas no lipedema no nível do sintoma individual. Estudos longitudinais anteriores, seja com tratamento conservador, seja com lipoaspiração,[32] relataram desfechos compostos (escores totais de sintomas, escalas de qualidade de vida, alterações de volume) sem a cinética de resolução sintoma a sintoma dentro do paciente. Nossa coorte retrospectiva acrescenta essa perspectiva complementar sob manejo conservador.

A resposta sintomática hierárquica é uma característica reconhecida das doenças inflamatórias crônicas. Na artrite reumatoide, os sintomas clínicos determinados pela sinovite ativa tipicamente respondem à terapia modificadora da doença em semanas, enquanto o dano estrutural radiográfico pode progredir mesmo após a remissão clínica ser alcançada, a dissociação clínico-radiográfica canônica documentada por Brown et al.[33] No linfedema secundário, o componente edematoso reduz substancialmente durante a fase descongestiva, ao passo que a fibrose subcutânea é mais resistente ao tratamento e tipicamente requer intervenções prolongadas de manutenção.[34] Nossos achados no lipedema, com resolução aproximadamente 1,4 a 1,7 vez mais rápida para os sintomas cutâneos e funcionais vs. os sintomas vasculares-estruturais, enquadram-se nesse padrão mais amplo de cinética determinada por mediadores vs. determinada por alterações estruturais.

Implicações clínicas geradoras de hipóteses

As implicações a seguir são padrões compatíveis com hipóteses derivados de uma coorte retrospectiva e devem ser consideradas exploratórias, aguardando confirmação em estudos prospectivos.

Primeiro, os clínicos podem considerar informar aos pacientes que os sintomas cutâneos (irritação, prurido) e a dificuldade para caminhar provavelmente melhorarão primeiro sob tratamento conservador, enquanto a equimose e o edema podem apresentar mudança mais gradual. Entre os respondedores fortes de nossa coorte, 37,3% alcançaram resolução completa ou quase completa da equimose, enquanto aqueles com equimose residual ainda apresentaram melhora global substancial. Esse padrão levanta a hipótese de que a persistência da equimose após semanas de tratamento conservador não deve ser interpretada como falha do tratamento.

Segundo, a ordem de emergência fornece marcadores de alerta precoce para a recidiva. Nossa análise mostrou que o edema e a pressão/tensão são os primeiros sintomas a reemergir durante as fases de pi-

ora, com 81,6% e 72,7% dos pacientes apresentando seu retorno, respectivamente. Essa hipótese requer avaliação prospectiva antes da adoção clínica.

Terceiro, o comportamento divergente dos sintomas do subdomínio vascular, com a equimose sendo o mais persistente enquanto o frio e as cãibras estão entre os mais responsivos, sugere que esses sintomas refletem aspectos diferentes da patologia vascular e não devem ser agrupados para fins de avaliação do tratamento. Revisões futuras da taxonomia de subdomínios do QuASiL poderiam considerar separar os itens de fragilidade capilar dos itens vasomotores.

Comparação com outras condições inflamatórias crônicas

Embora nenhum estudo anterior tenha examinado a ordem de resolução dos sintomas especificamente no lipedema, o conceito de resposta sintomática hierárquica é reconhecido nas condições inflamatórias crônicas: os sintomas determinados por mediadores circulantes tendem a responder mais rápido do que aqueles que refletem alterações teciduais estruturais. Nossos achados no lipedema são compatíveis com esse princípio, pois os sintomas determinados pela inflamação aguda (calor/queimação, irritação da pele, prurido) resolveram-se aproximadamente 1,4 a 1,7 vez mais rápido do que aqueles que refletem patologia estrutural (fragilidade capilar, drenagem linfática comprometida, sensibilização de nervos periféricos), e fornecem a primeira caracterização quantitativa dessa hierarquia em uma doença do tecido conjuntivo que acomete o tecido adiposo.

Pontos fortes e limitações

Este estudo tem vários pontos fortes, incluindo: (i) uma grande amostra (1.300 pacientes) obtida em um único centro especializado, o que garantiu uniformidade do diagnóstico clínico; (ii) 6 abordagens analíticas independentes produzindo resultados convergentes, reforçados por uma nova análise de sensibilidade sob a convenção T0/T1 (ρ de Spearman = 0,945 com a classificação primária) e por uma análise de Kaplan-Meier em tempo de calendário absoluto; (iii) dados longitudinais que permitem avaliar tanto os padrões de resolução quanto os de emergência; e (iv) intervalos de confiança por *bootstrap* em torno dos postos de consenso, que quantificam explicitamente a incerteza da classificação.

Cinco limitações principais restringem a interpretação desses achados: (i) o desenho observacional e o enquadramento T0/T1: o desenho retrospectivo impede a inferência causal, e a convenção primária pior-para-melhor de T0/T1 enviesa a magnitude da mudança em direção à melhora; embora a análise de sensibilidade tenha confirmado a robustez da classificação (ρ de Spearman = 0,945), as reduções proporcionais absolutas devem ser lidas como a melhor resposta dentro do paciente, e não como a melhora média; (ii) lacunas na caracterização clínica: todos os pacientes receberam tratamento conservador, mas os regimes específicos, a adesão e o estadiamento da doença não foram registrados centralmente no banco de dados eletrônico, de modo que não podemos avaliar se a modalidade de tratamento ou o estágio modificam a hierarquia; (iii) estrutura longitudinal: o critério de inclusão de ≥ 2 visitas é adequado para detectar mudança dentro do paciente, mas limitado para caracterizar a ordem temporal; por isso, as análises 3 e 4 e a análise de Kaplan-Meier foram restritas aos pacientes com ≥ 4 visitas; os intervalos de acompanhamento variaram amplamente (de 14 dias a ~4,9 anos; mediana de ~6 meses), refletindo a prática do mundo real; (iv) desfechos relatados pelo paciente: embora os escores do QuASiL sejam autorrelatados e sujeitos a vieses de memória e de resposta, eles permanecem, ainda assim, o instrumento validado para a avaliação dos sintomas do lipedema; (v) elementos exploratórios: a classificação em subdomínios fisiopatológicos é proposta pelos investigadores e a análise de emergência (N = 145) deve ser lida como geradora de hipóteses, e não como definitiva.

Estudos prospectivos futuros com protocolos de tratamento padronizados, intervalos de avaliação fixos e estadiamento documentado da doença são necessários para confirmar se a hierarquia de persistência

se traduz em orientação prognosticamente útil e se intervenções específicas atuam preferencialmente sobre os sintomas persistentes vs. responsivos.

Conclusões

Nesta coorte retrospectiva de 1.300 pacientes com diagnóstico clínico de lipedema sob manejo conservador heterogêneo, os 13 sintomas inflamatórios do QuASiL melhoraram seguindo uma ordem consistente em 6 análises complementares, em uma análise de sensibilidade sob a definição convencional primeira-para-última de T0/T1 (ρ de Spearman = 0,945 com a classificação primária) e em uma análise de sobrevida de Kaplan-Meier em tempo absoluto. A equimose e o edema emergiram como os sintomas mais persistentes, enquanto a irritação da pele, o prurido, a dificuldade para caminhar e o calor/queimação foram os mais responsivos. A análise de Kaplan-Meier expressou essas diferenças em unidades clinicamente interpretáveis: mediana de 546 dias para a equimose vs. 203 dias para calor/queimação até atingir redução ≥ 50% em relação à linha de base, com log-rank $p < 10^{-10}$ no par extremo.

Dado o desenho observacional, a ausência de um protocolo de tratamento padronizado ou de estadiamento sistemático da doença e a heterogeneidade dos intervalos de acompanhamento, esses achados devem ser interpretados como exploratórios e geradores de hipóteses. A sugestão de que os sintomas cutâneos e funcionais podem servir como indicadores precoces de resposta ao tratamento e de que o edema ou a pressão/tensão podem servir como marcadores precoces de recidiva requer confirmação em estudos prospectivos com intervenções padronizadas, cronogramas de avaliação fixos e estadiamento documentado antes da adoção clínica.

Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os pacientes que participaram das avaliações do QuASiL ao longo do tempo, tornando possível este estudo longitudinal.

Disponibilidade de dados

Os dados clínicos não são disponibilizados em razão de restrições éticas relativas à privacidade dos pacientes. O código de análise está disponível mediante solicitação ao autor correspondente.

Material suplementar

Este artigo é acompanhado de material suplementar.

- **Tabela S1.** Intervalo de acompanhamento (dias) por subgrupo de análise.
- **Tabela S2.** Análise de sensibilidade: classificação de consenso de persistência em que T0 = primeira visita e T1 = última visita. População de análise: pacientes com melhora (Δ inflamatório > 10 entre a primeira e a última visita), N = 566.
- **Tabela S3.** Concordância de postos: classificação de consenso primária (pior-melhor) vs. de sensibilidade (primeira-última).
- **Tabela S4.** Tempo mediano de Kaplan-Meier (dias) até os eventos clínicos por sintoma. População de análise: pacientes com ≥ 4 avaliações do QuASiL e escores de sintomas na linha de base ≥ 3. Evento A = primeira visita em que o escore caiu para ≤ 50% da linha de base. Evento B = primeira visita em que o escore caiu para ≤ 2 (leve/ausente). Os pacientes que não atingiram o limiar foram censurados na última avaliação.

- **Figura S1.** Análise de sensibilidade: comparação das classificações de persistência primária (pior-para-melhor) vs. convencional (primeira-para-última). Cada ponto representa 1 sintoma; a linha tracejada indica concordância perfeita; ρ de Spearman = 0,945.
- **Figura S2.** Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para todos os 13 sintomas inflamatórios do QuASiL (tempo até redução ≥ 50% em relação à linha de base). A equimose (curva superior) e o edema tiveram a resolução mais lenta, enquanto calor/queimação e sensação de frio tiveram a mais rápida. Teste de log-rank: equimose vs. prurido $\chi^2 = 44,57$, $p < 10^{-10}$.
- **Figura S3.** Curvas de Kaplan-Meier para os 2 sintomas extremos (equimose vs. prurido) com IC 95%. Tempo mediano até redução ≥ 50%: equimose 546 dias, prurido 207 dias.

Este material está disponível como parte do artigo original online em https://doi.org/10.1590/1677-5449.202600562.

Informações do artigo

Apoio financeiro: Nenhum.

Conflitos de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: 28 de março de 2026. **Aceito em:** 23 de junho de 2026.

O estudo foi realizado no Amato – Instituto de Medicina Avançada, São Paulo, SP, Brasil.

Aprovação do comitê de ética: Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto (CAAE 94620125.0.0000.5450, Parecer 8.163.019). O comitê dispensou a exigência de consentimento informado em razão da natureza retrospectiva do estudo, que envolveu dados anonimizados.

Contribuições dos autores: Concepção e desenho do estudo: ACMA. Análise e interpretação dos dados: ACMA. Coleta de dados: ACMA, JLSA. Redação do artigo: ACMA. Revisão crítica do texto: ACMA, JLSA, DAB. Aprovação final do artigo*: ACMA, JLSA, DAB. Análise estatística: ACMA. Responsabilidade geral pelo estudo: ACMA. *Todos os autores leram e aprovaram a versão final do artigo submetido ao J Vasc Bras.

Referências

1. Forner-Cordero I, Forner-Cordero A, Szolnoky G. Update in the management of lipedema. Int Angiol. 2021;40(4):345-57. https://doi.org/10.23736/S0392-9590.21.04604-6. PMid:33870676.
2. Duhon BH, Phan TT, Taylor SL, Crescenzi RL, Rutkowski JM. Current mechanistic understandings of lymphedema and lipedema: tales of fluid, fat, and fibrosis. Int J Mol Sci. 2022;23(12):6621. https://doi.org/10.3390/ijms23126621. PMid:35743063.
3. Poojari A, Dev K, Rabiee A. Lipedema: insights into morphology, pathophysiology, and challenges. Biomedicines. 2022;10(12):3081. https://doi.org/10.3390/biomedicines10123081. PMid:36551837.
4. Vignes S. Lipedema: a misdiagnosed entity. J Mal Vasc. 2012;37(4):213-8. https://doi.org/10.1016/j.jmv.2012.05.002. PMid:22698628.
5. Amato ACM, Peclat APRM, Kikuchi R, et al. Brazilian Consensus Statement on Lipedema using the Delphi methodology. J Vasc Bras. 2025;24:e20230183. PMid:39949954.

6. Dudek JE, Białaszek W, Gabriel M. Quality of life, its factors, and sociodemographic characteristics of Polish women with lipedema. BMC Womens Health. 2021;21(1):27. https://doi.org/10.1186/s12905-021-01174-y. PMid:33446179.
7. Dudek JE, Białaszek W, Ostaszewski P, Smidt T. Depression and appearance-related distress in functioning with lipedema. Psychol Health Med. 2018;23(7):846-53. https://doi.org/10.1080/13548506.2018.1459750. PMid:29614880.
8. Blome C, Augustin M, Heyer K, et al. Evaluation of patient-relevant outcomes of lymphedema and lipedema treatment: development and validation of a new benefit tool. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014;47(1):100-7. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.10.009. PMid:24239143.
9. Szél E, Kemeny L, Groma G, Szolnoky G. Pathophysiological dilemmas of lipedema. Med Hypotheses. 2014;83(5):599-606. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.08.011. PMid:25200646.
10. Al-Ghadban S, Cromer W, Allen M, et al. Dilated blood and lymphatic microvessels, angiogenesis, increased macrophages, and adipocyte hypertrophy in lipedema thigh skin and fat tissue. J Obes. 2019;2019:8747461. https://doi.org/10.1155/2019/8747461. PMid:30949365.
11. Cifarelli V. Lipedema: progress, challenges, and the road ahead. Obes Rev. 2025;26(10):e13953. https://doi.org/10.1111/obr.13953. PMid:40425048.
12. Grewal T, Kempa S, Buechler C. Lipedema: a disease triggered by M2 polarized macrophages? Biomedicines. 2025;13(3):561. https://doi.org/10.3390/biomedicines13030561. PMid:40149538.
13. Rapprich S, Dingler A, Podda M. Liposuction is an effective treatment for lipedema - results of a study with 25 patients. J Dtsch Dermatol Ges. 2011;9(1):33-40. https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07504.x. PMid:21166777.
14. Amato ACM, Amato FCM, Benitti DA, Amato LGL. Development of a questionnaire and screening model for lipedema. J Vasc Bras. 2020;19:e20200114. https://doi.org/10.1590/1677-5449.200114. PMid:34211528.
15. Amato ACM, Amato FCM, Benitti DA, Dos Santos RV. Translation, cultural adaptation, and validation of a lipedema symptoms questionnaire (QuASiL). J Vasc Bras. 2020;19:e20200049. https://doi.org/10.1590/1677-5449.200049. PMid:34178078.
16. Kirstein F, Hamatschek M, Knors H, et al. Patient-reported outcomes of liposuction for lipedema treatment. Healthcare (Basel). 2023;11(14):2020. https://doi.org/10.3390/healthcare11142020. PMid:37510461.
17. Klöppel M, Römich D, Machens HG, Papadopulos NA. Quality of life following liposuction for lipoedema: a prospective outcome study. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2024;91:70-8. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2024.02.048. PMid:38402815.
18. Baumgartner A, Hueppe M, Meier-Vollrath I, Schmeller W. Improvements in patients with lipedema 4, 8 and 12 years after liposuction. Phlebology. 2021;36(2):152-9. https://doi.org/10.1177/0268355520949775. PMid:32847472.
19. Atan T, Bahar-Ozdemir Y. The effects of complete decongestive therapy or intermittent pneumatic compression therapy or exercise only in the treatment of severe lipedema: a randomized controlled trial. Lymphat Res Biol. 2021;19(1):86-95. https://doi.org/10.1089/lrb.2020.0019. PMid:33297826.
20. Amato ACM, Benitti DA. Lipedema can be treated non-surgically: a report of 5 cases. Am J Case Rep. 2021;22:e934406. https://doi.org/10.12659/AJCR.934406. PMid:34871293.

21. Forner-Cordero I, Pérez-Pomares MV, Forner Á, Ponce-Garrido AB, Muñoz-Langa J. Prevalence of clinical manifestations and orthopedic alterations in patients with lipedema: a prospective cohort study. Lymphology. 2021;54(4):170-81. PMid:35073621.
22. Vazirnia A, Smart DR, Mohseni Y, Amron DM. Lipedema diagnosis, clinical manifestations, and therapeutics: a systematic review. Int J Dermatol. 2026;65(9):1811-9. https://doi.org/10.1111/ijd.70227. PMid:41498193.
23. Szolnoky G, Ifeoluwa A, Tuczai M, et al. Measurement of capillary fragility: a useful tool to differentiate lipedema from obesity? Lymphology. 2017;50(4):203-9. PMid:30248725.
24. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol. 2008;61(4):344-9. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008. PMid:18313558.
25. Conover WJ. Practical nonparametric statistics. 3rd ed. New York: Wiley; 1999
26. Kendall MG. Rank correlation methods. 4th ed. London: Charles Griffin; 1975.
27. Friedman M. The use of ranks to avoid the assumption of normality implicit in the analysis of variance. J Am Stat Assoc. 1937;32(200):675-701. https://doi.org/10.1080/01621459.1937.10503522.
28. Efron B, Tibshirani RJ. An introduction to the bootstrap. New York: Chapman & Hall; 1993. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-4541-9.
29. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc. 1958;53(282):457-81. https://doi.org/10.1080/01621459.1958.10501452.
30. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemother Rep. 1966;50(3):163-70. PMid:5910392.
31. Vargas D, Foureaux TO, Bianchin PRG, et al. The etiology of pain in lipedema is not yet fully understood. An integrative synthesis of inflammatory, hypoxic-hemorrhagic, adipomyofascial, and neuromolecular mechanisms based on histopathological evidences. J Biomed Sci Eng. 2026;19(3):129-40. https://doi.org/10.4236/jbise.2026.193011.
32. Amato AC, Amato JL, Benitti D. Efficacy of liposuction in the treatment of lipedema: a meta-analysis. Cureus. 2024;16(2):e55260. https://doi.org/10.7759/cureus.55260. PMid:38558609.
33. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008;58(10):2958-67. https://doi.org/10.1002/art.23945. PMid:18821687.
34. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. Lymphology. 2020;53(1):3-19. PMid:32521126.

Tradução não oficial — Amato ACM, Amato JLS, Benitti DA. Order of resolution and recurrence of inflammatory symptoms in lipedema: a longitudinal study of 1,300 patients. Jornal Vascular Brasileiro. 2026;25:e20260056. doi:10.1590/1677-5449.202600562 — https://vascular.cc/artigos/order-of-resolution-and-recurrence-of-inflammatory-symptoms-in-lipedema-a-longitudinal-study-of-1300-patients/pt/