

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é, provavelmente, o mais temido pelas mulheres, devido à sua alta frequência e, sobretudo, pelos seus efeitos psicológicos que afetam a percepção da sexualidade e a própria imagem pessoal. É relativamente raro antes dos 35 anos de idade, mas, acima desta faixa etária, sua incidência cresce rápida e progressivamente (INCA, 2010).

Nos países ocidentais, esse tipo de câncer representa uma das principais causas de morte entre as mulheres. As estatísticas indicam o aumento de sua frequência tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 60 e 70 registrou-se um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes (INCA, 2010).

No Brasil, o câncer de mama é o que mais causa mortes entre as mulheres. De acordo com a estimativa de incidência de câncer no Brasil para 2010, o câncer de mama será o segundo mais incidente, com 49.240 casos, com um risco estimado de 49 casos a cada 100 mil mulheres. Em Minas Gerais a taxa estimada é de 88,3 casos para cada 100.000 mulheres (INCA, 2010).

O tratamento do câncer de mama consiste na intervenção cirúrgica podendo ser radical, com ou sem reconstrução imediata ou conservadora; na quimioterapia, tratamento sistêmico, que reduz a taxa de progressão da doença e é, geralmente, oferecido às pacientes com maior risco de metástases (FURNIVAL, 1997; CONSENSO, 2004; LUINI *et al.*, 2007); na hormonioterapia, sendo recomendada para mulheres tanto na pré como na pós-menopausa desde que apresentem dosagem de receptor de estrógeno ou de progesterona positivos, oferecida durante 5 anos (SHENKIER *et al.*, 2004; GOLDBIRSCH *et al.*, 2007) e na radioterapia, responsável por uma significativa diminuição na taxa de recorrência local do câncer de mama, sendo o volume da mama a ser irradiado o considerado em risco de recorrência local (WHELAN *et al.*, 2000, LUINI *et al.*, 2007).

Pacientes em tratamento quimioterápico podem apresentar efeitos colaterais tais como dor, náusea, vômitos, queda de cabelo, mudanças de peso, depressão, alterações cognitivas, fadiga, ansiedade, severa aplasia medular, mucosites e toxicidade de órgãos como coração e pulmões. Complicações pulmonares são freqüentes em pacientes em quimioterapia. Tais complicações incluem toxicidade pulmonar, infecções, pneumonite radioativa, hemorragia alveolar aguda e o desenvolvimento de anormalidades pulmonares funcionais (FANFULLA *et al.*, 2000; JUNG *et al.*, 2004; RYAN *et al.*, 2007).

A radioterapia na mama, parede torácica e nos linfonodos regionais é comumente usada no tratamento do câncer de mama. Durante esse tratamento, uma porção do pulmão é afetada podendo ocasionar prejuízos irreversíveis tanto radiológicos como funcionais sem associação com sintomas clínicos (TOKATLI *et al.*, 2005). Doses maiores de irradiação geralmente resultam em melhor controle tumoral local, assumindo que todo o tumor residual se encontra no volume da mama tratado (MOTWANI *et al.*, 2006). Os sintomas pulmonares decorrentes da radioterapia ocorrem em aproximadamente 1-8% das pacientes irradiadas devido ao câncer de mama (MCDONALD *et al.*, 1995).

As lesões pulmonares são classificadas em pneumonite ou fibrose, sendo a pneumonite a anormalidade mais freqüente (JÄRVENPÄÄ *et al.*, 2006). A pneumonite actínica classicamente pode ocorrer durante ou algumas semanas após a finalização das sessões de quimioterapia e radioterapia e sua repercussão depende da intensidade da agressão, do volume pulmonar afetado e da reserva pulmonar preexistente. Os sinais clínicos de pneumonite podem surgir durante o tratamento quimioterápico ou alguns meses após o seu término e entre três e vinte semanas após o término do tratamento radioterápico (PEREIRA, 2000). Clinicamente, são referidas dispnéia aguda, subaguda ou aos esforços, aparecimento de tosse, geralmente irritativa ou exacerbação de tosse preexistente, febrículas vespertinas e de duração prolongada (WILCZYNSKI *et al.*, 1998; OOI *et al.*, 2001). Se o limiar da potencial restituição completa é ultrapassado, a pneumonite evolui para fibrose pulmonar. Esta pode ocorrer de 24 – 48 semanas após a quimioterapia e radioterapia, sendo considerada uma fase crônica. Ao exame radiológico, fibrose pulmonar é vista em mais de 87% das mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama (DÖRR *et al.*, 2005; JÄRVENPÄÄ *et al.*, 2006).

Algumas das alterações pulmonares decorrentes da radioterapia no câncer de mama são anormalidades radiológicas com aumento da densidade, pneumonite radioativa sintomática

(tosse, febre e dispnéia), aumento do *clearance* pulmonar e redução quantitativa nos testes de função pulmonar (MARKS *et al.*, 1997; FAN *et al.*, 2001; WENNBORG *et al.*, 2002; TOKATLI *et al.*, 2005; YÜKSEL *et al.*, 2005).

Atualmente, não há medidas capazes de prever as mudanças de função pulmonar decorrentes dos tratamentos sistêmicos ou loco regionais acuradamente. Avaliações alternativas de toda a função pulmonar devem ser mais funcionalmente relevantes à paciente, assim como a tolerância ao exercício. Dessa forma, Ming Fan *et al.* consideram necessária a modificação de protocolos para incluir medidas mais fisiológicas e funcionais que auxiliam na predição das mudanças de função pulmonar decorrentes desses tratamentos (FAN *et al.*, 2001).

Durante o acompanhamento fisioterápico de mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama realizado no projeto de extensão Câncer de mama: Abordagem multidisciplinar, várias complicações como linfedema e perda de função do membro afetado são detectadas e tratadas. No entanto, observamos que muitas das mulheres acompanhadas relatam alguns sintomas como dispnéia, cansaço e limitações ao realizarem as atividades de vida diária que realizavam antes de iniciarem o tratamento para o câncer de mama, principalmente após serem submetidas à quimioterapia e à radioterapia. Assim, a partir das queixas dessas mulheres e da dificuldade encontrada em avaliá-las do ponto de vista respiratório através de exames padrão-ouro como a espirometria consideramos a necessidade de estabelecer um protocolo de avaliação a acompanhamento da função pulmonar dessas mulheres.

Nesse sentido, a detecção das alterações pulmonares funcionais através de instrumentos clínicos mais acessíveis e de uso rotineiro ainda não foi realizada. Sendo assim, este estudo teve sua importância no sentido de avaliar as alterações pulmonares funcionais e alterações de teste funcional quando comparados a valores normativos, em resposta aos tratamentos sistêmicos realizados pré radioterapia. Esses achados podem subsidiar a prática clínica de fisioterapeutas envolvidos na reabilitação dessa clientela auxiliando-os na determinação de novos protocolos de avaliação, tratamento e prevenção, tornando o acompanhamento dessas mulheres facilitado e mais completo. Além disso, este estudo complementou a literatura no sentido de auxiliar a prática clínica fisioterápica baseada em evidência.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

A Organização Mundial da Saúde estima que, por ano, ocorram mais de 1.050.000 casos novos de câncer de mama em todo o mundo, o que o torna o câncer mais comum entre as mulheres (CONSENSO, 2004).

Internacionalmente, tem-se observado em alguns países desenvolvidos, como é o caso dos Estados Unidos, um aumento na incidência do câncer de mama acompanhado de uma redução da mortalidade por esse câncer, o que está associado à detecção precoce por meio da introdução da mamografia para rastreamento e à oferta de tratamento adequado. Em outros países, como no caso do Brasil, o aumento da incidência tem sido acompanhado do aumento da mortalidade, o que pode ser atribuído, principalmente, a um retardo do diagnóstico e da instituição de terapêutica adequada (CONSENSO, 2004).

A profunda revolução que o tratamento cirúrgico do câncer de mama vivenciou nos últimos trinta anos tem levado a uma progressiva redução da extensão da cirurgia, com menor mutilação. Como consequência, a qualidade de vida tem melhorado e agora as mulheres são motivadas a seguir programas de rastreamento para o diagnóstico precoce da doença (LUINI *et al.*, 2007).

Sendo assim, para detecção precoce do câncer de mama recomenda-se:

- Rastreamento anual, por meio do exame clínico da mama, em todas as mulheres a partir dos 40 anos de idade. Este procedimento é ainda compreendido como parte do atendimento integral à saúde da mulher, e deve ser reavaliado em todas as consultas clínicas, independente da faixa etária;
- Rastreamento por mamografia em mulheres com idade entre 50 e 69 anos, com intervalo máximo de dois anos entre os exames;
- Exame clínico da mama e mamografia anual, a partir dos 35 anos, nas mulheres pertencentes a grupos populacionais com risco elevado de desenvolver câncer de mama;
- Garantia de acesso ao diagnóstico, tratamento e seguimento para todas as mulheres com alterações nos exames realizados (CONSENSO, 2004).

O câncer de mama deve ser abordado por uma equipe multidisciplinar visando o tratamento integral da paciente. As modalidades terapêuticas disponíveis atualmente são a cirúrgica e a radioterápica para o tratamento locorregional, e a hormonioterapia e a quimioterapia para o tratamento sistêmico (CONSENSO, 2004). A correta associação de cirurgia, tratamentos sistêmicos e radioterapia desempenham um importante papel no controle local do câncer de mama e na sobrevida (LEITE, 1999).

A indicação de diferentes tipos de cirurgia depende do estadiamento clínico e do tipo histológico do tumor, podendo ser conservadora, fazendo-se a ressecção de um segmento da mama (engloba setorectomia, tumorectomia alargada e quadrantectomia), ou não conservadora (mastectomias) associadas à retirada dos gânglios axilares ou linfonodo sentinela (técnica baseada na retirada do primeiro linfonodo a receber células metastáticas do tumor primário) (CONSENSO, 2004; LUINI *et al.*, 2007; ACS, 2009). Se células cancerosas são encontradas nas margens do tecido mamário removido, tem-se margem positiva. Quando estas células não são encontradas, tem-se margem negativa. A presença de margem positiva significa que algumas células cancerosas podem não ter sido retiradas durante a cirurgia. Sendo assim, é necessário um novo tempo cirúrgico e para conseguir uma margem cirúrgica negativa pode vir a ser necessária a realização de uma mastectomia (ACS, 2009). As mastectomias ainda são os tratamentos mais utilizados no Brasil, devido ao grande número de casos diagnosticados em estágios mais avançados. Estas envolvem a remoção de todo o tecido mamário, incluindo o mamilo, e a musculatura peitoral tende a ser preservada. As principais indicações para extirpação da mama recaem sobre tumores extensos (maiores do que 3 a 4 cm, ou quando a relação entre tamanho do tumor e da mama não permite resultados estéticos adequados), tumores multifocais, presença de microcalcificações que se estendem além de um quadrante, ou de condições que contra-indiquem o tratamento radioterápico adjuvante à cirurgia conservadora como gravidez e colagenoses (VERONESI *et al.*, 1993; BRORSON, 1998; ACS, 2009).

Há muito se sabe que o câncer de mama é uma doença local que se sistematiza muito rapidamente. Por isso, o conhecimento dessa modalidade de tratamento é hoje de importância vital no manejo da patologia. As indicações de terapia sistêmica se ampliam cada vez mais e vão desde um tratamento com intenção meramente paliativa, na doença disseminada, até curativa, como adjuvante, nos casos de pacientes com doença localizada, porém com alto risco de recidiva (BRANDÃO, 1999). Pacientes que não apresentam câncer detectável após a

cirurgia são frequentemente submetidas à terapia sistêmica adicional. Acredita-se que em alguns casos, células cancerosas podem se metastatizar inclusive nos estágios iniciais da doença. Estas células metastáticas não causam sintomas, mas podem dar origem a novos tumores em outros órgãos ou nos ossos. Sendo assim, o objetivo dessa terapia é eliminar estas células (ACS, 2009).

A quimioterapia é um tratamento com drogas capazes de eliminar células cancerosas e pode ser ministrada de forma endovenosa ou oral. Na maioria dos casos, é mais efetiva quando combinações de mais de uma droga são utilizadas. É ofertada em ciclos, sendo que cada período de tratamento é seguido por um período de recuperação de duas a três semanas dependendo da combinação. O tempo total da terapia pode variar de três a seis meses quando ofertada de forma adjuvante e pode ser prolongado em caso de doença mais avançada. Muitas combinações têm sido utilizadas e, clinicamente, ainda não é bem claro qual dessas combinações é a melhor. Algumas das combinações mais comuns no tratamento do câncer de mama:

CMF: ciclofosfamida (Cytosan), metotrexato (Amethopterin, Mexate, Folex) e 5-fluorouracil (Fluorouracil, 5-FU, Adrucil),

CAF (FAC): ciclofosfamida, doxorubicina (Adriamycin), e 5-fluorouracil,

AC: doxorubicina (Adriamycin) e ciclofosfamida,

EC: epirubicina (Ellence) e ciclofosfamida,

CEF (FEC): ciclofosfamida, epirubicina e 5-fluorouracil (pode ser seguido por docetaxel),

TC: docetaxel (Taxotere) e ciclofosfamida (ACS,2009).

A terapia adjuvante sistêmica segue-se ao tratamento cirúrgico instituído. Sua recomendação deve basear-se no risco de recorrência. Mulheres com indicação de mastectomia como tratamento primário, podem ser submetidas à quimioterapia neoadjuvante, seguida de tratamento cirúrgico conservador, complementado por radioterapia. A quimioterapia está recomendada nos tumores negativos para receptores hormonais, nos casos de doença visceral sintomática ou extensa e quando há progressão após curto intervalo de manipulação hormonal prévia (4 meses). Para aquelas que apresentarem receptores positivos (estrógeno e progesterona), a hormonioterapia, também está recomendada. Esta é mais frequentemente utilizada como terapia adjuvante para ajudar a reduzir a chance de recorrência da doença após a cirurgia e atua bloqueando os efeitos de crescimento do estrógeno ou diminuindo os níveis do mesmo (CONSENSO, 2004; ACS, 2009).

As drogas quimioterápicas atacam células que se dividem rapidamente. Assim, essas drogas atacam não só as células cancerosas como demais células do organismo que também se dividem rapidamente como as células da medula óssea, intestinais e folículos pilosos. Pacientes em tratamento quimioterápico podem, portanto, apresentar efeitos colaterais tais como dor, náusea, vômitos, queda de cabelo, mudanças de peso, depressão, alterações cognitivas, fadiga, ansiedade, severa aplasia medular, mucosites, risco aumentado de infecções, mudanças no período menstrual, menopausa precoce, infertilidade e toxicidade de órgãos como coração e pulmões. Complicações pulmonares são frequentes em pacientes em quimioterapia. Tais complicações incluem toxicidade pulmonar, infecções, pneumonite radioativa, hemorragia alveolar aguda e o desenvolvimento de anormalidades pulmonares funcionais (FANFULLA *et al.*, 2000; JUNG *et al.*, 2004; RYAN *et al.*, 2007; ACS, 2009).

Vários agentes quimioterápicos têm sido associados com efeitos tóxicos sobre os pulmões dentre os quais citam-se a bleomicina, nitrosuréias, ciclofosfamida, mitomicina, metotrexato e outros. O que se observa à microscopia eletrônica é uma diminuição dos pneumócitos tipo I e alterações nos pneumócitos tipo II tendo como resultado final da agressão ao parênquima do órgão a fibrose pulmonar (FILHO *et al.*, 2000).

Clinicamente, os pacientes referem tosse improdutiva, acompanhada por dispnéia aos esforços. Os sintomas podem aparecer durante o tratamento, ou alguns meses após seu término (WILCZYNSKI *et al.*, 1998; FILHO *et al.*, 2000).

Radiologicamente observa-se nas fases iniciais um tênue infiltrado intersticial nas bases, que pode evoluir para um infiltrado interstício-alveolar, correspondentes à pneumonite actínica, ou ainda para uma consolidação pulmonar (FILHO *et al.*, 2000; SENKUS-KONEFKA *et al.*, 2006).

A pneumonite actínica pode ser de início recente ou tardio. Quando de início recente ocorre durante ou algumas semanas após a quimioterapia. O quadro se inicia por tosse seca e dispnéia, com duração de uma a duas semanas antes do diagnóstico. Os sintomas melhoram prontamente após a interrupção do tratamento e, às vezes, com o emprego de corticosteróides. As alterações pulmonares são reversíveis e podem melhorar no decurso de duas semanas a quatro meses após a interrupção da droga. Quando de início tardio os pacientes referem tosse e dispnéia lentamente progressivas. As alterações radiológicas pulmonares encontradas são

acrescidas de importante espessamento pleural bilateral e os testes de função pulmonar evidenciam padrão restritivo severo e de natureza progressiva (MALIK *et al.*, 1996).

A radioterapia é utilizada com o objetivo de destruir as células remanescentes após a cirurgia ou para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia. Após cirurgias conservadoras, deve ser aplicada em toda a mama da paciente, independente do tipo histológico, idade, uso de quimioterapia ou hormonioterapia ou mesmo com margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico (CONSENSO, 2004).

A radiação ionizante, quando atinge um material biológico, pode ser absorvida por qualquer estrutura celular, causando inúmeras reações físicas e químicas. Como consequência dessas reações, as células podem sofrer um dano letal, morrendo, ou um dano subletal, sobrevivendo sem capacidade reprodutiva, ou ainda podem recuperar-se inteiramente. Podem ocorrer efeitos carcinogênicos ou mutagênicos, assim como diminuição da função celular (LEITE, 1999; SOARES, 2000; MOTWANI, 2006).

A radiação retira elétrons dos átomos e das moléculas formando radicais livres. Estes desorganizam o metabolismo celular, destruindo as membranas celulares, enzimas e membranas transportadoras de íons e penetram no núcleo lesando o DNA (LEITE, 1999). A lesão do DNA pode ocorrer de duas formas: ação direta das radiações ionizantes sobre ele (mecanismo direto); ação indireta através da ação de radicais livres que se formam após interação da radiação com a água intracelular (mecanismo indireto) (SOARES, 2000; MOTWANI, 2006).

Esta ação atinge indistintamente células normais e tumorais. A ação terapêutica das radiações ocorre porque as células neoplásicas têm seus mecanismos de reparo e repopulação alterados com menor capacidade de se recuperarem dos danos radiogênicos não letais do que as células normais (LEITE, 1999; SOARES, 2000).

Os efeitos dessa radiação na mama dependem de diversos fatores. Entre eles, estão os níveis de oxigenação e a fase do ciclo celular em que a célula se encontre. Com algumas exceções, as células são mais sensíveis à radiação quanto maior a sua atividade mitótica (LEITE, 1999; SOARES, 2000; MOTWANI, 2006).

Devido à sensibilidade do tecido normal a radiação, nem sempre é possível administrar-se a dose necessária para a erradicação das células clonogênicas de um dado tumor. No planejamento radioterápico, deve-se conhecer o tamanho, localização do tumor, tipo histológico, estadiamento, via de disseminação, estado geral e idade do paciente. Além disso, devem-se levar em conta, quais estruturas encontram-se à volta do tumor e qual a dose máxima que essas estruturas podem receber sem sofrerem danos que possam, eventualmente, causar seqüelas consideráveis para o indivíduo (SOARES, 2000).

Deve-se sempre considerar que quanto maior o volume pulmonar irradiado, menor a tolerância do tecido à irradiação. Esse fato é de extrema importância principalmente ao incluírem-se órgãos vitais no campo a ser irradiado (SOARES, 2000).

A radioterapia pode ser dividida em teleterapia e braquiterapia. Na teleterapia, a fonte de irradiação encontra-se a 20 cm ou mais do paciente; na braquiterapia, a fonte encontra-se em contato (moldes) ou inserida no tecido tumoral (implantes). A radiação decai no espaço com o inverso do quadrado da distância (SOARES, 2000; MOTWANI, 2006). Na teleterapia, o tratamento é feito de forma fracionada no intuito de permitir que haja regeneração das células normais, repopulação tecidual, reoxigenação celular, redistribuição das células no ciclo celular em direção a fases mais sensíveis à radiação (M e G2) e recrutamento das células quiescentes para divisão (SOARES, 2000).

O volume tratado deve sempre englobar o tumor com suas prováveis extensões e a margem de tecido normal à volta que para carcinoma é de aproximadamente 2 cm, sendo denominado volume-alvo (SOARES, 2000).

Durante a radioterapia, radiografias são realizadas no intuito de checar a precisa localização da área a ser irradiada, sempre protegendo o máximo de tecido normal à volta, sem, contudo, comprometer o volume-alvo. Deve-se sempre ter cuidado ao associar quimioterápicos à radiação devido aos efeitos aditivos esperados (SOARES, 2000).

A unidade terapêutica básica de radiação absorvida por unidade de massa de tecido é o Gray (Gy), que corresponde à energia de um Joule em um quilograma de tecido. Emprega-se sua subunidade, o centiGray (cGy), e aplicam-se, geralmente, doses de 180 a 200 cGy por dia, em um total de 5.000 a 6.000 cGy, seguida de dose de reforço no quadrante de onde o tumor foi

ressecado: 1.000 cGy em campos localizados O reforço da dose no leito tumoral (boost), está indicado nas pacientes com carcinoma ductal infiltrante, principalmente naquelas com idade inferior a 50 anos (LEITE, 1999; CONSENSO, 2004; MOTWANI, 2006).

Os casos de carcinoma ductal *in situ*, quando tratados por meio da cirurgia conservadora, devem ser submetidos à radioterapia adjuvante em toda a mama. A presença de um dos fatores listados a seguir é suficiente para a indicação de radioterapia após a mastectomia:

- tumores com diâmetro igual ou maior que cinco centímetros (somar com o tamanho do fragmento de biópsia prévia);
- pele comprometida pelo tumor;
- dissecação inadequada da axila;
- margem comprometida;
- quatro ou mais linfonodos comprometidos;
- não houve consenso quanto à indicação de realizar radioterapia quando há de um a três linfonodos comprometidos, devendo considerar outros fatores de risco para recidiva (CONSENSO, 2004).

Existindo mais de quatro linfonodos axilares comprometidos e em tumores centrais ou mediais, pode se incluir a cadeia mamária interna, principalmente nos três primeiros espaços intercostais, uma vez que a possibilidade de comprometimento é de 30% (CONSENSO, 2004).

Para o tratamento dos tumores de mama, a radioterapia emprega irradiação externa proveniente de dois aparelhos, o telecobalto ou o acelerador linear. O telecobalto utiliza como fonte de radiação o isótopo radioativo cobalto 60, emitindo raios gama e o acelerador linear é um complexo equipamento eletroeletrônico que produz radiação artificial, emitindo raios X e elétrons (LEITE, 1999).

As reações à radioterapia podem ser agudas ou crônicas. Os efeitos agudos são muito freqüentes, auto-limitados e com resolução completa. Podem ser sistêmicos ou localizados. As reações gerais mais comuns, embora raras, são perda do apetite, adinamia, em especial na parte da tarde, náuseas e irritabilidade e leve hiporexia. As reações locais decorrem da ação da radioterapia na área irradiada. Diversos tipos de reações de pele podem ocorrer. A partir da segunda semana, a paciente passa a apresentar hiperemia, epitelite seca descamativa,

hipercromia, hipersensibilidade e edema local. Essas reações obrigam a interrupção do tratamento apenas em cerca de 5% das pacientes (LEITE, 1999; MOTWANI, 2006).

Os efeitos colaterais crônicos são raros e de difícil resolução. Incluem a formação de telangiectasias, discreta fibrose e retração. Pneumonite actínica, uma alveolite exsudativa assintomática, é vista em 7% das pacientes que recebem irradiação na fossa supraclavicular. Todas as reações severas estão relacionadas com irradiação dos linfáticos periféricos. O edema de braço ocorre em 30% das mulheres nos casos de indicação de irradiação da axila operada, podendo ocorrer também plexopatia braquial. Em decorrência da irradiação da cadeia mamária interna, as pacientes podem apresentar alterações da onda T ao eletrocardiograma, em geral reversíveis. Ocorre também aumento do risco de infarto agudo do miocárdio em tumores do lado esquerdo, pela endarterite obliterante provocada na coronária descendente anterior esquerda. Fraturas de costelas acometem 4% das pacientes e cicatrizam espontaneamente. A incidência de sarcoma radioinduzido é de 21,9 casos por 100.000 pacientes por ano (LEITE, 1999; MOTWANI, 2006).

No seguimento das pacientes com câncer de mama após tratamento adjuvante devem-se proceder à história, exame físico, mamografia e exame ginecológico (CONSENSO, 2004).

Quadro 1: Recomendações para o seguimento de mulheres com câncer de mama

Recomendação	Tempo decorrido	Após o 5ºano
	1-5 anos	
História e exame físico	Semestral	Anual
Mamografia	Anual	Anual
Exame ginecológico (quando em uso de Tamoxifeno)	Anual	Anual

Fonte: CONSENSO 2004

As ações interdisciplinares na atenção ao câncer de mama devem ser iniciadas a partir do diagnóstico e devem fazer parte da atuação conjunta entre todos os profissionais de saúde, junto aos pacientes e familiares (CONSENSO, 2004).

As intervenções interdisciplinares têm como objetivo fazer uma junção entre conhecimentos e disciplinas, intercedendo efetivamente na qualidade de vida desta população após o tratamento, favorecendo, de forma prioritária, o seu retorno às atividades físicas, sociais e profissionais (CONSENSO, 2004).

A atuação do fisioterapeuta deve ser iniciada no pré-operatório, objetivando conhecer as alterações pré-existentes e identificar os possíveis fatores de risco para as complicações pós-operatórias. Quando necessário, deve ser instituído tratamento fisioterapêutico já nesta etapa, visando minimizar e prevenir as possíveis seqüelas. No pós-operatório imediato, objetiva-se identificar alterações neurológicas ocorridas durante o ato operatório, presença de sintomas algícos, edema linfático precoce e alterações na dinâmica respiratória (CONSENSO, 2004).

Durante a terapia adjuvante e no seguimento, deve-se priorizar a prevenção e minimização das complicações, sejam elas linfáticas, posturais, funcionais e/ou respiratórias (CONSENSO, 2004).

Considerando especificamente o sistema respiratório, o parênquima pulmonar é bastante suscetível à agressão de vários agentes e substâncias, querem irradiadas, inaladas ou injetadas na circulação sanguínea. Múltiplos mecanismos encontram-se relacionados ao processo de injúria do parênquima pulmonar e parece que, excluindo-se a lesão direta, o principal fator envolvido é o desequilíbrio entre os fatores de agressão e os mecanismos de defesa. Fisiologicamente, é sabido que os tecidos que se dividem ou regeneram mais rapidamente também estão mais sujeitos à atividade antiproliferativa. Esse é o caso do epitélio bronquioloalveolar (PEREIRA, 2000).

As toxicidades podem ser agudas se o efeito colateral ocorre poucas horas ou alguns dias após a aplicação do agente ou substância. Esse tipo de efeito colateral é, em geral, consequência de reações anafiláticas ou alérgicas. A toxicidade também pode se desenvolver de forma subcrônica ou crônica após várias semanas, meses ou mais tardiamente, no decorrer de muitos meses ou anos, após o contato do paciente com as drogas e agentes antineoplásicos (PEREIRA, 2000).

A radioterapia de tumores na região torácica pode associar-se a sintomas pulmonares agudos e crônicos induzidos pela radiação. Além do pulmão, coração e medula espinhal também estão

em risco. A probabilidade de efeitos adversos nesses órgãos é dose-limitante na radioterapia. O pulmão pode ser afetado diretamente pela irradiação no tratamento de neoplasias pulmonares ou indiretamente, no planejamento radioterápico do tratamento de outras neoplasias que envolvam as estruturas torácicas, como os tumores do mediastino, de esôfago, de mama e linfomas (PEREIRA, 2000; VAGANE *et al.*, 2009).

A frequência com que a lesão actínica se instala depende da dose total acumulada, da fração da dose diária e do esquema de fracionamento proposto e aplicado sobre o parênquima pulmonar, do volume irradiado e, principalmente, da integração radioterapia/quimioterapia, além da denominada sensibilidade individual à radiação. A técnica de hiperfracionamento, atualmente muito empregada, acentua o risco de lesão pulmonar, pela incompleta reparação tecidual durante o intervalo entre as aplicações. Além disso, estudo tem sugerido que a presença de citocinas interfere em um hormônio denominado fator de crescimento transformante  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), induzindo à fibrose pulmonar (HAYDONT *et al.*, 2008; PEREIRA, 2000).

As células pulmonares são capazes de produzir mediadores que amplificam as reações de toxicidade através de quimiotactismo positivo e ativação das células inflamatórias que os produzem (neutrófilos, eosinófilos e monócitos). Esse processo imunológico é naturalmente inibido por outros mediadores antagonistas produzidos pelos linfócitos pulmonares e macrófagos alveolares (PEREIRA, 2000).

Consideram-se fatores de risco para maior indução de dano celular por irradiação ionizante o baixo nível de desempenho funcional, mau estado nutricional, antecedentes de tabagismo, pneumopatias benignas concomitantes, baixa capacidade pulmonar e emprego de drogas citotóxicas com finalidade radiosensibilizante (PEREIRA, 2000).

Algumas das complicações pulmonares causadas pela radioterapia são definidas como pneumonite actínica, aumento do clearance pulmonar em não fumantes, pelo fato das pacientes fumantes apresentarem resposta inflamatória deprimida, redução quantitativa dos testes de função pulmonar, além de anormalidades radiológicas (MARKS *et al.*, 1997; FAN *et al.*, 2001; WENNBERG *et al.*, 2002; TOKATLI *et al.*, 2005; YÜKSEL *et al.*, 2005).

Radiologicamente, as lesões pulmonares são classificadas em pneumonite ou fibrose. A pneumonite actínica classicamente ocorre de 4 – 16 semanas após a finalização das sessões de radioterapia e sua repercussão depende da intensidade da agressão, do volume pulmonar agredido e da reserva pulmonar preexistente. Quando a radiação se limita aos campos mamários, atinge área pulmonar imediatamente subjacente às costelas. Quando se irradia também os linfáticos, amplia-se o volume de pulmão tratado; a irradiação da fossa supra clavicular atinge o ápice pulmonar e da cadeia mamária interna atinge a região peri hilar. Os sinais clínicos de pneumonite podem surgir entre três e vinte semanas após o término do tratamento radioterápico. Clinicamente, são referidas dispnéia aguda ou subaguda, aparecimento de tosse, geralmente irritativa ou exacerbação de tosse preexistente, febrículas vespertinas e de duração prolongada. Os sintomas, antes de começarem a melhorar, podem persistir por até 16 semanas, mesmo quando tratados (PEREIRA, 2000; OOI *et al.*, 2001; JÄRVENPÄÄ *et al.*, 2006; VAGANE *et al.*, 2009). Se o limiar da potencial restituição completa é ultrapassado, a pneumonite evolui para fibrose pulmonar. Esta ocorre de 24 – 48 semanas após a radioterapia, sendo considerada uma fase crônica. Ao exame radiológico, fibrose pulmonar é vista em mais de 87% das mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama (JÄRVENPÄÄ *et al.*, 2006).

A pneumonite actínica é uma complicação pulmonar precoce e a fibrose pulmonar tardia. Como todas as formas de lesão alveolar difusa, a lesão pulmonar causada pela irradiação pode ser dividida em três fases patológicas: exsudativa, proliferativa e fibrose crônica. Essas alterações resultam de dois mecanismos interrelacionados. O primeiro inclui as agressões aos microcapilares pulmonares levando à isquemia tissular e cicatrização fibrótica, e o segundo inclui danos aos pneumócitos tipo I e II, devido ao aumento da permeabilidade vascular, ocasionando alteração na produção de surfactante, atelectasia pulmonar, redução na ventilação e atrofia vascular secundária. (SENKUS-KONEFKA *et al.*, 2006).

As lesões pulmonares intersticiais nas pacientes recebendo radioterapia são localizadas subpleuralmente nas regiões pulmonares anterolateral ou anterior que recebem maior dosagem. Os achados radiológicos são mais frequentemente encontrados 16 semanas após a radioterapia (MARKS *et al.*, 1997; WENNBERG *et al.*, 2002, TOKATLI *et al.*, 2005). Algumas alterações encontradas na radiografia são anormalidades na pleura com elevação do diafragma, contornos difusos ou adesões no diafragma, reações pleurais e opacificações variando de difusas a densas e uniformes. Ao exame radiológico, fibrose pulmonar é vista em

mais de 87% das mulheres. Em geral, as reações pleurais e pulmonares são interconectadas (JÄRVENPÄÄ *et al.*, 2006; SENKUS-KONEFKA *et al.*, 2006).

Algum reparo das alterações pulmonares precoces (avaliadas pela ventilação, perfusão e Tomografia Computadorizada) pode ser encontrado 18 meses após a radioterapia, mas nenhuma melhora adicional é encontrada 48 meses após a radioterapia. A fibrose pulmonar aparece de 6 a 24 meses após a radioterapia, sendo detectada na Tomografia Computadorizada como um aumento na densidade pulmonar e, usualmente, mantém-se estável 2 anos após a radioterapia, sendo acompanhada por limitada, mas irreversível, mudança nos testes de função pulmonar (SENKUS-KONEFKA *et al.*, 2006; VAGANE *et al.*, 2009).

A incidência de pneumonite actínica parece se correlacionar com aumento da densidade pulmonar radiológica central e não apical. O prejuízo pulmonar apical parece ocasionar menores complicações por ter menor perfusão e ventilação, mas é a região com maior relação dose-resposta. Consequentemente, o ápice pulmonar apresenta pronunciado aumento de densidade quando comparado às demais regiões pulmonares (WENNBERG *et al.*, 2002; SENKUS-KONEFKA *et al.*, 2006; VAGANE *et al.*, 2009).

Ocasionalmente, pequenos derrames pleurais podem acompanhar a pneumonite aguda. Essas lesões podem gradualmente desaparecer completamente ou progredir para fibrose permanente, com áreas bem definidas de atelectasias com distorção parenquimal, regiões de bronquiectasias e desvio mediastinal (SENKUS-KONEFKA *et al.*, 2006).

Os prejuízos pulmonares causados pela irradiação são raros quando a dosagem é menor que 20 Gy, são comuns em áreas recebendo 30-40Gy e quase inevitáveis quando maior que 40 Gy. Além de estarem relacionados com a dose total, o fracionamento, o volume pulmonar irradiado e a heterogeneidade fisiológica das diferentes regiões pulmonares que acarretam em variações na resposta à irradiação (SENKUS-KONEFKA *et al.*, 2006; VAGANE *et al.*, 2009).

Mudanças na densidade pulmonar em curto período após a radioterapia e pneumonite sintomática estão associados à radioterapia locorregional com doses menores que 16-30 Gy, principalmente na região pulmonar central (WENNBERG *et al.*, 2002; VAGANE *et al.*, 2009).

A irradiação locorregional pode causar prejuízos nos testes de função pulmonar e alterações radiológicas sem sintomas clínicos associados, sendo que a inclusão da cadeia mamária interna na área irradiada está, geralmente, associada a um maior risco de complicações pulmonares e prejuízo de função pulmonar irreversível (OOI *et al.*, 2001; SENKUS - KONEFKA *et al.*, 2006). Tokatli *et al.* (2005) sugere que não há diferença estatística entre os lados tratados (direito ou esquerdo) após radioterapia na redução de qualquer medida pulmonar funcional e radiológica .

As pacientes com função pulmonar preservada pré-tratamento podem apresentar reserva adequada para compensar a injúria causada pela radiação. No entanto, o tratamento pode causar problemas para aquelas com doença pulmonar pré-existente que compromete sua função (OOI *et al.*, 2001).

Uma rara síndrome relacionada à irradiação pulmonar, e por razões desconhecidas, limitadas quase que exclusivamente a mulheres com câncer de mama, é a bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) (SENKUS-KONEFKA *et al.*, 2006). Como uma condição clinicamente similar à infecção pulmonar após radioterapia caracterizada por áreas de consolidação e densidade em “vidro fosco”, a BOOP pode ser confundida com infecção pulmonar e outras doenças pulmonares tanto clinica quanto radiologicamente. Clinicamente, se apresenta com febre, tosse, dispnéia e sintomas febris. Raramente, hemoptise e dor torácica pleurítica podem ser vistos. Anormalidades restritivas são encontradas em testes de função pulmonar. Existem muitas doenças e condições que podem ocasionar a BOOP secundariamente. Dentre elas, várias infecções, doença do colágeno, doenças hematológicas, condições de imunidade suprimida, citotoxicidade, alguns antibióticos e radioterapia. A BOOP é facilmente tratada com esteróides se diagnosticada corretamente e deve ser considerada em diagnóstico diferencial quando consolidações migratórias fora do campo irradiado são encontradas em pacientes que receberam radioterapia no tratamento do câncer de mama (ERDOGAN *et al.*, 2006).

O declínio da capacidade vital, do volume corrente e alterações do DLCO são indicativos de dano ao tecido pulmonar. Radiologicamente sabe-se que quanto maior for a densidade da imagem ao raio X maior será o dano celular. As imagens radiológicas podem ultrapassar o limite do campo irradiado, inclusive comprometendo o pulmão não exposto a irradiação,

através da estimulação de mecanismo imunológico de hipersensibilidade mediado por linfócitos T (PEREIRA, 2000).

As alterações pulmonares induzidas pela radiação não são específicas e, na maioria dos casos, os achados radiográficos são encontrados no campo da radiação. É importante diferenciá-los de infecções e metástases. (JÄRVENPÄÄ *et al*, 2006; SENKUS-KONEFKA *et al*, 2006).

### **3. HIPÓTESES**

- 1- Os tratamentos sistêmicos realizados pré radioterapia torácica decorrente do câncer de mama causam diminuição da capacidade inspiratória e da capacidade vital forçada interferindo no volume pulmonar;
- 2- Os tratamentos sistêmicos realizados pré radioterapia torácica decorrente do câncer de mama causam perda de força muscular respiratória.
- 3- Os tratamentos sistêmicos realizados pré radioterapia torácica decorrente do câncer de mama causam diminuição do pico de fluxo expiratório.
- 4- Os tratamentos sistêmicos realizados pré radioterapia torácica decorrente do câncer de mama causam piora funcional culminando com piora no desempenho em testes funcionais.

### **4. OBJETIVO GERAL**

O objetivo deste estudo foi detectar, através de instrumentos clínicos e teste funcional alterações pulmonares decorrentes dos tratamentos realizados pré radioterapia no tratamento do câncer de mama e compará-los.

## **5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Detectar alterações na capacidade vital forçada (CVF) e na capacidade inspiratória (CI) através da espirometria de incentivo em indivíduos que se submeteram a quimioterapia, hormonioterapia e cirurgia pré radioterapia para tratamento do câncer de mama;
- Detectar alterações na força muscular respiratória utilizando o manovacuômetro em indivíduos que se submeteram a quimioterapia, hormonioterapia e cirurgia pré radioterapia para tratamento do câncer de mama;
- Detectar alterações pulmonares obstrutivas utilizando o Peak-Flow em indivíduos que se submeteram a quimioterapia, hormonioterapia e cirurgia pré radioterapia para tratamento do câncer de mama;
- Detectar redução funcional global através do teste de caminhada de seis minutos;
- Comparar, em relação às variáveis analisadas, mulheres que foram ou não submetidas à hormonioterapia;
- Comparar, em relação às variáveis analisadas, mulheres que foram submetidas à quimioterapia adjuvante com aquelas submetidas à neoadjuvante.

## **6. MATERIAL & MÉTODOS**

### **6.1 - Desenho do estudo**

Um desenho transversal e comparativo, com base populacional na cidade de Belo Horizonte e região metropolitana, no período de março de 2008 a dezembro de 2009, foi utilizado neste estudo, que investigou as alterações pulmonares funcionais decorrentes do tratamento sistêmico pré radioterapia instituído no tratamento do câncer de mama.

## 6.2 - Amostra

Os participantes desse estudo foram 36 indivíduos adultos do sexo feminino, com diagnóstico documentado de câncer de mama, submetidas a tratamento cirúrgico, com proposta de radioterapia para tratamento adjuvante, após realização de quimioterapia e/ou hormonioterapia neoadjuvantes ou adjuvantes, nenhuma evidência clínica de passado ou presente de doença pulmonar benigna (doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquite, asma, enfisema) ou maligna baseada em acompanhamento oncológico e história pregressa, e capacidade cognitiva para a compreensão de ordens simples e execução das atividades solicitadas nos testes. Não participaram do estudo mulheres que fizeram radioterapia concomitante com a quimioterapia. Durante o estudo, as participantes não puderam se submeter à terapia para promoção de melhoras no desempenho pulmonar.

As participantes eram pacientes atendidas no serviço de Fisioterapia do Hospital das Clínicas UFMG. O consentimento livre e esclarecido foi obtido pelo pesquisador no momento do acolhimento do indivíduo, antes da realização de qualquer teste. O formulário de consentimento foi lido pelo indivíduo ou pelo pesquisador, sendo qualquer dúvida esclarecida pelo pesquisador responsável. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UFMG (COEP) sob o parecer ETIC 605/07 (Anexo 1) e foi aprovado seu desenvolvimento em âmbito institucional no Hospital das Clínicas UFMG sob o processo 044/08 (Anexo 2).

## 6.3 - Instrumentação e Procedimentos

Os dados foram coletados antes do início da radioterapia e os indivíduos não puderam realizar nenhuma outra terapia de reabilitação pulmonar. As coletas de dados incluíram parâmetros de capacidade respiratória, força muscular respiratória, padrão obstrutivo e capacidade funcional. Além disso, foi aplicado um questionário clínico antes do início da radioterapia para avaliar a situação e a inclusão de cada indivíduo (Anexo 3). As variáveis avaliadas de cada indivíduo foram comparadas aos respectivos valores normativos.

Todas as coletas do estudo foram realizadas no projeto de extensão do Hospital das Clínicas UFMG, “Câncer de mama: Abordagem Multidisciplinar” em parceria com o Laboratório de

Patologia Comparada – ICB/UFMG. O projeto de extensão atende mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama com uma equipe multidisciplinar composta por fisioterapeutas, acadêmicos de fisioterapia, terapeuta ocupacional, psicólogo, enfermeiro e mastologista. Após se submeterem à cirurgia, as pacientes são encaminhadas ao projeto por mastologistas e são avaliadas pelos fisioterapeutas que determinam o plano de tratamento. Além de receberem atendimento fisioterápico e de toda equipe multidisciplinar, essas mulheres recebem orientações de auto-cuidado e orientações quanto às terapias a que elas serão submetidas. Todos os profissionais envolvidos na reabilitação buscam melhorar a auto-estima e a reinclusão social dessas mulheres.

### *6.3.1 Capacidade Respiratória*

Os parâmetros de capacidade respiratória considerados foram capacidade inspiratória e capacidade vital forçada. A Capacidade Inspiratória (CI) é o volume máximo inspirado voluntariamente a partir do final de uma expiração espontânea (do nível expiratório de repouso). Compreende o volume corrente somado ao volume de reserva inspiratória e sua análise foi realizada através do espirômetro de incentivo (EI) a volume (Voldyne) que pode ser usado como uma forma simples de acompanhar a função pulmonar em indivíduos com respiração espontânea. A capacidade inspiratória corresponde a cerca de 50-55% da capacidade pulmonar total e a cerca de 60 a 70% da capacidade vital. (BASTIN *et al.*, 1997; BARRETO, 2002).

As mulheres foram orientadas a sentarem-se confortavelmente em cadeira com encosto e pés apoiados e, após uma expiração espontânea, foi instruído pelo fisioterapeuta a realizar uma inspiração lenta e o mais profunda possível no bocal do EI. Para atingir uma expiração até capacidade residual funcional foi solicitado que exalasse o ar dos pulmões sem que houvesse contração abdominal. Essa não contração abdominal foi garantida pelo avaliador através de palpação. Durante a inspiração, o indivíduo foi incentivado a manter o sinalizador amarelo entre duas marcas para garantir um fluxo constante.

A Capacidade Vital Forçada (CVF) é determinada por meio de uma manobra de expiração com esforço máximo, a partir de uma inspiração plena até uma expiração completa. Compreende a soma do volume de reserva expiratória, volume corrente e volume de reserva

inspiratória. É uma medida bastante reprodutível quando realizada em indivíduos cooperativos e pode ser muito útil na avaliação respiratória, sendo a matriz da espirometria expiratória forçada. Em indivíduos saudáveis seu valor é acima de 10ml/kg (LAWN *et al.*, 2001; BARRETO, 2002). Sua análise foi realizada através do espirômetro de incentivo (EI) a volume (Voldyne), e foi solicitado que, após uma expiração forçada até volume de reserva expiratória (expiração máxima), realizasse uma inspiração lenta e profunda no bocal até atingir volume de reserva inspiratória (inspiração máxima). As pacientes foram orientadas a sentarem-se confortavelmente e, após uma expiração máxima, foram instruídas pelo fisioterapeuta a realizar uma inspiração máxima no bocal do EI. Para garantir uma expiração máxima forçada foi solicitado que exalasses todo o ar do pulmão e a contração abdominal decorrente foi avaliada pelo examinador através de palpação.

Os volumes pulmonares variam em função de fatores como gênero, altura, peso, postura, atividade física e etnia (BARRETO, 2002). A unidade de medida utilizada nos EI é o mililitro (mL). O valor da EI usado para correlação com os testes de função pulmonar é o melhor de três medidas consecutivas, com variação menor que 10%, realizadas sob supervisão do examinador. É importante ressaltar que o estudo comprova que a EI tem boa correlação com a capacidade vital (R entre 0,667 e 0,870) principalmente devido a excelente correlação com o volume de reserva inspiratória (R entre 0,680 e 0,895) (BASTIN *et al.*, 1997).

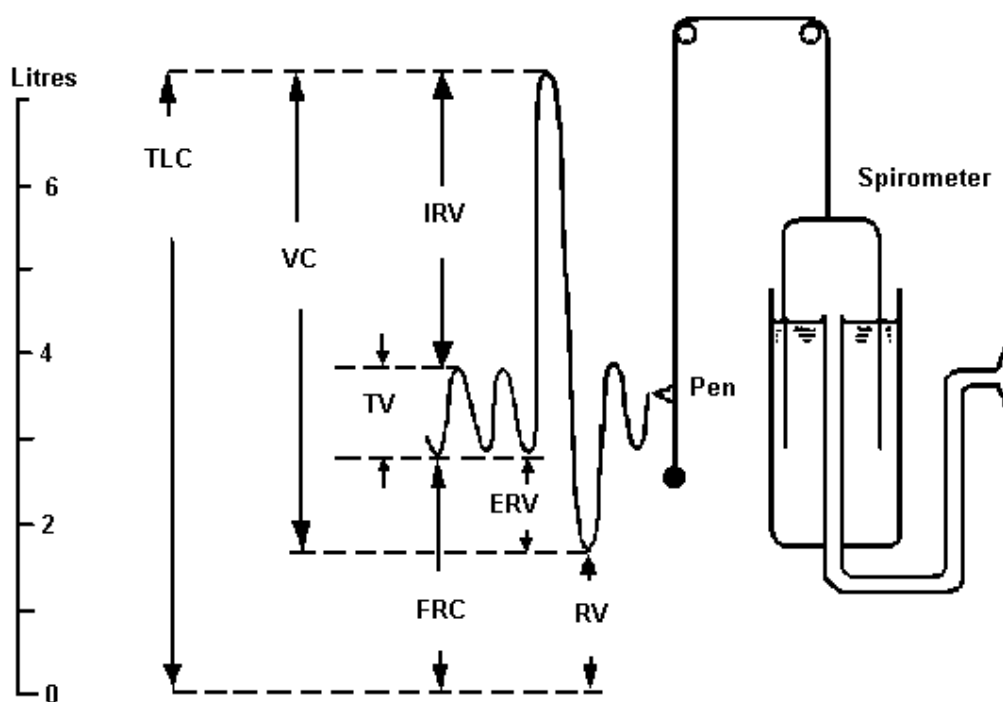


Figura 1: Volumes pulmonares

(TLC: Capacidade pulmonar total; VC: Capacidade vital; IRV: Volume de reserva inspiratória; TV: Volume corrente; VER: Volume de reserva expiratória; FRC: Capacidade residual funcional; RV: Volume residual)

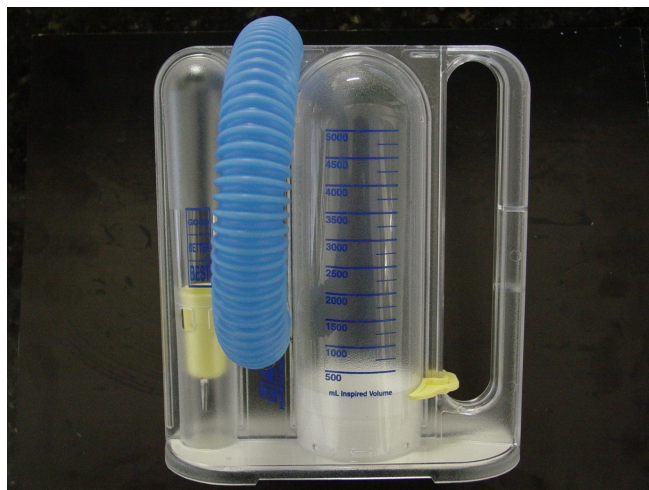


Figura 2: Espirômetro de Incentivo (Voldyne)

### 6.3.2 Força Muscular

A mensuração das pressões respiratórias estáticas máximas é um teste relativamente simples, rápido e não invasivo, que consiste em duas medidas. A pressão inspiratória máxima (Pimáx) que é um índice de força da musculatura inspiratória, e a pressão expiratória máxima (Pemáx) que é um índice de força dos músculos expiratórios. As medidas de Pimáx e Pemáx podem ser utilizadas para quantificar a força dos músculos respiratórios em indivíduos saudáveis de diferentes idades, em pacientes com distúrbios de diferentes origens, assim como para avaliar a resposta ao treinamento muscular respiratório. Tais medidas foram realizadas através de um instrumento denominado manovacuômetro (Comercial Médica, São Paulo, Brasil), utilizando um bocal de plástico rígido e clipe nasal. Este aparelho tem por finalidade medir pressões positivas  $P_e$  máx. (manômetro) e negativas  $P_i$  máx. (vacuômetro), com o intervalo operacional de  $\pm 240$  cm H<sub>2</sub>O. Um pequeno orifício, de aproximadamente 2,0 mm, no adaptador do bocal foi utilizado para evitar a contribuição indesejada da pressão gerada pela musculatura da cavidade oral. As pressões foram registradas, respectivamente, a partir de capacidade pulmonar total e volume residual e o indivíduo encontrava-se sentado confortavelmente em cadeira com encosto e pés apoiados, estando o tronco num ângulo de

90° com as coxas (NEDER *et al.*, 1999; RODRIGUES, 2000; SOUZA, 2002; PARREIRA *et al.*, 2007).

Para a medida da P<sub>máx</sub>. foi solicitado ao indivíduo que, após expirar todo o ar dos pulmões (expiração máxima), realizasse uma inspiração máxima no bucal do manovacuômetro contra a via aérea ocluída. E para a medida da P<sub>emáx</sub>. foi solicitado ao indivíduo que após uma inspiração máxima fosse realizada uma expiração máxima no bucal do aparelho contra a via aérea ocluída. Para garantir uma expiração máxima forçada foi solicitado ao indivíduo exalar todo o ar do pulmão com força. Tais esforços respiratórios máximos eram sustentados por pelo menos 1 segundo. A unidade de medida utilizada foi o centímetro de água (cmH<sub>2</sub>O). O maior valor de três medidas reprodutíveis, com valores que não difiram entre si por mais de 10% do valor mais elevado, foi considerado (RODRIGUES, 2000; SOUZA, 2002; PARREIRA *et al.*, 2007).



Figura 3: Manovacuômetro

### 6.3.3 Padrão Obstrutivo

O padrão obstrutivo foi avaliado através do pico de fluxo expiratório permitindo que fossem obtidos valores próximos aos aferidos na espirometria, com correspondência de 98%, além de obter curvas de boa qualidade em domicílio ou em ambulatório. A medida do pico de fluxo expiratório é dependente do esforço do paciente e reflete o fluxo de ar em vias aéreas superiores (MORTIMER *et al.*, 2003; JONES *et al.*, 1990). Tais medidas foram realizadas com aparelho portátil Mini-Wright Peak Flow Meter sob supervisão do fisioterapeuta responsável pela coleta.

O indivíduo encontrava-se em posição ortostática e, a partir de uma inspiração máxima, foi orientado a realizar uma expiração máxima forçada no bucal. Para garantir uma expiração máxima forçada foi solicitado ao indivíduo exalar todo o ar do pulmão e a contração abdominal decorrente foi avaliada pelo examinador através de palpação. A unidade de medida utilizada no Peak Flow foi Litros por minuto (L/min). O valor do fluxo expiratório máximo usado para correlação com os testes de função pulmonar foi o maior de três medidas consecutivas, com variação menor que 10 %, realizadas sob supervisão do examinador (NEPPELENBROEK *et al.*, 2005).

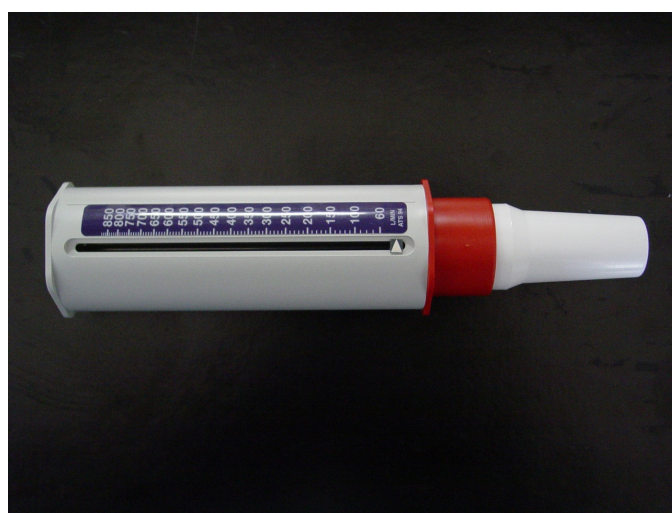


Figura 4: Mini Wright Peak Flow Meter

#### 6.3.4 Capacidade Funcional

O teste de caminhada de seis minutos é um teste seguro, de fácil aplicação, bem tolerado e reflete a capacidade funcional em nível submáximo tendo boa correlação com as atividades de vida diária. É um teste indicado para avaliar a evolução de indivíduos portadores de moderada a grave injúria pulmonar e cardíaca durante reabilitação. A caminhada de curta distância no teste é um fator preditivo bastante acurado de morbidade e mortalidade de doença cardíaca e pulmonar (ENRIGHT, 2003).

O teste foi realizado em corredor coberto do Laboratório do Movimento na Faculdade de medicina UFMG, com 24 metros de comprimento e foram feitas marcações a cada três metros. O início e o final do corredor foram demarcados por serem os pontos de virada durante o teste. Os testes foram realizados no mesmo período do dia para minimizar

variabilidades e não foi realizado o aquecimento. O indivíduo sentou-se em um banco localizado próximo da posição de início por no mínimo 10 minutos de descanso antes de iniciar o teste. Foram registrados os metros percorridos e avaliadas, antes e após o teste, a percepção subjetiva de esforço através da fadiga e dispnéia (escala de Borg graduada de 6 a 20), frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), obtida pelo oxímetro de pulso (*Handheld Pulse Oximeter* Modelo 9500, *Nonin Medical, Inc.*). Ao final do teste foi recordado ao indivíduo o valor dado para dispnéia e fadiga no início do teste e solicitada nova graduação. O avaliador demonstrou o teste a ser realizado e solicitou ao indivíduo caminhar pelo corredor a maior distância possível durante seis minutos sem correr. Durante os seis minutos foram utilizadas frases pré-determinadas de encorajamento que foram ditas sempre com o mesmo tom de voz (AMERICAN THORACIC SOCIETY STATEMENT, 2002):

Após o primeiro minuto: “Você está indo bem. Faltam cinco minutos”;

Após o segundo minuto: “Mantenha o bom trabalho. Faltam quatro minutos”;

Após o terceiro minuto: “Você está indo bem. Já completou metade do tempo”;

Após o quarto minuto: “Mantenha o bom trabalho. Faltam somente dois minutos”;

Após o quinto minuto: “Você está indo bem. Falta somente um minuto para finalizar”;

Ao restarem 15 segundos: “Em instantes, vou lhe pedir para parar. Quando eu disser, pare onde estiver que eu irei até você”.

Os critérios de interrupção foram: SpO<sub>2</sub> < 87%, vertigem, cefaléia, ânsia de vômito, angina significativa, dispnéia intensa, fadiga considerável e câimbras (AMERICAN THORACIC SOCIETY STATEMENT, 2002).

### 6.3.5 Valores de referência

Todas as medidas clínicas, incluindo os testes de função pulmonar, estão sujeitas a influências técnicas relacionadas ao instrumento e como o teste é realizado. No entanto, é importante avaliar a influência de fatores não técnicos, isto é, biológicos, sobre as diferenças observadas nas medidas em indivíduos ou populações (PEREIRA, 2002).

A seleção dos valores de referência levou em consideração que a população de referência representasse apropriadamente os pacientes testados e que as medidas espirométricas e metodologias fossem comparáveis (PEREIRA, 2002).

A população de referência e a estudada foram compostas por brasileiros, as medidas espirométricas utilizadas obtidas através de instrumentos de fácil acesso e de uso rotineiro apresentam boa correlação com as medidas realizadas por espirometria e as metodologias foram comparáveis.

As equações espirométricas de referência utilizadas foram determinadas por Neder *et al.*, 1999 e Pereira, 2002 para população brasileira saudável do sexo feminino.

CVF: estatura X 0,0433 – idade X 0,0164 – 2,967

Limite inferior = previsto – 0,556

CI: - 0,012 X idade (anos) + 1,71 X estatura (m) + 0,019 X peso (Kg) - 1,0

Limite = previsto – 0,95

FEFmáx.: estatura (cm) X 0,0557 – idade X 0,0286 – 1,140

(corresponde ao pico de fluxo expiratório)

Pimáx.: 110,5 – idade X 0,49

Limite inferior = previsto – 15

Pemáx.: 115,7 – 0,62 X idade

Limite inferior = previsto – 18

A equação de referência utilizada para a distância percorrida de acordo com gênero no teste funcional aplicado foi determinada por Enright e Sherrill, 1998.

TC6 = (2,11 X estatura (cm)) – (2,29 X peso (kg)) – (5,78 X idade) + 667m

Cada variável foi avaliada por um mesmo examinador durante todo o período do estudo.

#### 6.4 - Análise estatística

Os dados coletados foram tabulados e submetidos a análises uni- e bi-variadas com o auxílio do *software SPSS (Statistical Package for the Social Science)*, com o intuito de elaborar o tratamento estatístico para responder as questões levantadas pela pesquisa.

A análise dos dados iniciou-se com a utilização de técnicas de análise descritiva, contendo a frequência absoluta e relativa e medidas resumo como média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo para a identificação das principais características das pacientes e do tratamento (TRIOLA, 1998; MAGALHÃES, 2002).

A avaliação das condições pulmonares das pacientes pré radioterapia foi realizada através da comparação dos valores observados com os esperados para as pacientes estudadas. Tanto os valores observados quanto os esperados foram resumidos através da média, mediana e de seu desvio padrão. A comparação desses valores foi realizada através do teste não paramétrico de comparação de medianas de dois grupos dependentes de Wilcoxon. A utilização deste teste se deve a não normalidade dos dados na maioria dos parâmetros utilizados para avaliar as condições pulmonares e tendo em vista que a eficiência deste teste é bem próxima a dos testes paramétricos (TRIOLA, 1998; MAGALHÃES, 2002).

Para comparação das condições pulmonares das pacientes de acordo com o uso ou não de hormonioterapia, e o tipo de tratamento realizado, inicialmente utilizou-se medidas descritivas como média, mediana e desvio padrão. Já para determinar a existência de diferença estatisticamente significativa, foi utilizado o teste não paramétrico de comparação de medianas de dois grupos independentes de Mann-Whitney. Esse teste foi utilizado pelos mesmos motivos levantados para a utilização do teste de Wilcoxon (TRIOLA, 1998; MAGALHÃES, 2002).

Para determinar se as diferenças encontradas são estatisticamente significativas, utilizou-se o nível de significância de 5%. Assim, consideraram-se como significativas, as diferenças cuja probabilidade de significância do teste, p-valor, é menor ou igual a 0,05.

## 7. RESULTADOS

A amostra foi composta por 36 pacientes dos quais foram avaliadas características físicas, clínicas, do tratamento, hábito de vida e as condições pulmonares pré-radioterapia para o tratamento do câncer de mama e os valores de referência para cada paciente.

As características físicas levantadas foram idade, peso, altura e índice de massa corporal (IMC). As características clínicas e do tratamento foram o estado menopausal, o estadiamento, a lateralidade da mama afetada, o tipo de cirurgia efetuada, necessidade ou não de hormonioterapia e momento em que o tratamento quimioterápico foi realizado: neoadjuvante ou adjuvante. O hábito de vida considerado foi o tabagismo. As condições pulmonares avaliadas pré-radioterapia e as referências utilizadas foram caracterizadas pela Capacidade Inspiratória (CI), pela Capacidade Vital Forçada (CVF), pela Pressão Inspiratória Máxima (Pi max.), pela Pressão Expiratória Máxima (Pe max.) e pelo Fluxo Expiratório Máximo (PFE).

### 7.1. Caracterização da Amostra:

#### 7.1.1 Caracterização das Pacientes:

A análise descritiva da amostra foi feita através da análise univariada das informações referentes às características físicas das pacientes. A Tabela 1, apresentada a seguir mostra a distribuição das pacientes segundo a idade.

**Tabela 1: Distribuição etária das pacientes.**

<b>Faixa Etária</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>	<b>Percentual Ac.</b>
Menos de 41 anos	5	13,9	13,9
De 41 a 50 anos	15	41,7	55,6
De 51 a 60 anos	11	30,6	86,1
De 61 a 70 anos	3	8,3	94,4
Mais de 70 anos	2	5,6	100,0
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>	<b>-</b>

Observou-se que 41,7% dos pacientes possuem entre 41 e 50 anos e que mais de 85% possuem menos de 61 anos. Já as pacientes com menos de 41 anos representaram apenas 13,9%.

A seguir foi feita a caracterização das pacientes segundo idade, peso, altura e índice de massa corporal (IMC) através das Tabelas 2 e 3.

**Tabela 2: Análise descritiva da Idade, Peso e Altura.**

Variável	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	51,8	50,0	10,1	35	77
Peso (Kg)	73,6	73,5	16,1	37	113
Altura (m)	1,60	1,60	0,06	1,49	1,77

**Tabela 3: Distribuição das pacientes de acordo com o IMC.**

Classificação	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Frequência	Percentual
Baixo peso	<18,5	1	2,77
Normalidade	18,5 – 24,9	9	25,0
Pré Obesidade	25,0 – 29,9	11	30,55
Obesidade Classe I	30,0 – 34,9	10	27,8
Obesidade Classe II	35,0 – 39,9	4	11,11
Obesidade Classe III	>40,0	1	2,77
<b>Total</b>	-	36	100,0

Notou-se que a idade média foi de 51,8 anos, valor bem próximo da mediana que foi 50 anos. O desvio padrão observado foi de 10,1 anos com mínimo de 35 e máximo de 77 anos. A partir do desvio padrão e da média foi possível estimar o coeficiente de variação (percentual de variação em torno da média) que foi de 19%, valor considerado baixo.

O peso das pacientes variou de 37 Kg (min.) a 113 Kg (máx.) com média de 73,6 Kg, valor muito próximo da mediana que foi de 73,5 Kg. O desvio padrão obtido foi de 16,1 Kg e o respectivo coeficiente de variação de cerca de 22%, mostrando uma variabilidade relativamente baixa.

Observou-se ainda que a altura média das pacientes foi de 1,60 m, mesmo valor observado para mediana. Com relação à variabilidade, temos que o mínimo foi de 1,49 m (min.) a 1,77 m (máx.), um desvio padrão de 0,06 m e, conseqüentemente, um coeficiente de variação de 4%, configurando assim uma baixa dispersão dos dados em torno da média.

Ao considerar a classificação do índice de massa corporal (IMC) preconizado pela Organização Mundial de saúde (WHO, 1998), observou-se que 30,55% das pacientes avaliadas eram pré obesas e que a maioria delas, 41,68%, eram obesas variando de classe I a III. Vinte e cinco por cento das pacientes se encontravam na faixa da normalidade e somente uma delas foi classificada como baixo peso.

Na tabela 4 temos a distribuição das pacientes segundo ao hábito de fumar.

**Tabela 4: Distribuição segundo tabagismo.**

<b>Fuma</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Não	32	88,9
Sim	4	11,1
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>

A análise da Tabela 4 permitiu perceber que aproximadamente 89% das pacientes não fumam, sendo que os outros 11% fumam.

### **7.1.2 Caracterização Clínica e do Tratamento:**

A etapa seguinte foi descrever as pacientes segundo o estado menopausal, o estadiamento, a lateralidade da mama afetada, o tipo de cirurgia realizada, se foi necessária a utilização de hormonioterapia e o esquema de quimioterapia realizado. A tabela 5 mostra a distribuição das pacientes segundo o estado menopausal.

**Tabela 5: Distribuição segundo o estado menopausal.**

<b>Menopausa</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Pré	9	25,0
Pós	27	75,0
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>

Notou-se que 25% das pacientes se encontravam na pré menopausa e 75% delas se encontravam na menopausa. Na tabela 6, temos a distribuição das pacientes de acordo com o estadio da doença.

**Tabela 6: Distribuição das pacientes de acordo com o Estadiamento.**

<b>Classificação</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>	<b>Percentual Ac.</b>
0	1	2,77	2,77
IA	2	5,55	8,32
IB	3	8,33	16,65
IIA	5	13,9	30,55
IIB	9	25,0	55,55
IIIA	5	13,9	69,45
IIIB	6	16,67	86,12
IIIC	4	11,11	97,23
IV	1	2,77	100,0
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>	<b>-</b>

De acordo com a classificação do estadiamento proposta pela ACS, 2009, observou-se que a maioria das pacientes, 55,5%, foram classificadas em estadio igual ou menor que IIB e 44,45% delas foram classificadas em estadio III ou IV. É importante ressaltar que somente uma das pacientes foi classificada em estádio IV e que a metástase dessa era hepática.

A Tabela 7 mostra a distribuição dos pacientes segundo a lateralidade da mama afetada.

**Tabela 7: Distribuição segundo a lateralidade da mama afetada.**

<b>Mama</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Esquerda	17	47,2
Direita	16	44,4
Bilateral	3	8,3
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>

Observou-se, a partir da Tabela 7, que o tumor afeta quase que igualmente as duas mamas, apresentando 17 casos na esquerda (47,2%) e 16 casos na direita (44,4%) sendo que existem 3 casos onde o tumor se encontrava nas duas mamas (8,3%). A seguir, na Tabela 8, tem-se a descrição do tipo de cirurgia realizada.

**Tabela 8: Distribuição dos pacientes segundo o tipo de cirurgia.**

<b>Cirurgia</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Mastectomia	20	55,5
Conservadora	15	41,7
Conservadora / Mastectomia	1	2,8
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>

Notou-se, a partir da Tabela 8, que mais da metade das pacientes (55,5%) foram submetidas à mastectomia, 41,7% das pacientes foram submetidas ao tratamento cirúrgico conservador e somente uma paciente (2,8%) foi submetida a ambos os tipos de cirurgia. A Tabela 9 apresenta a distribuição dos pacientes segundo a utilização de hormonioterapia.

**Tabela 9: Distribuição dos pacientes segundo utilização de hormônio.**

<b>Hormônio</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Sim	28	77,8
Não	8	22,2
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>

Dentre as 36 pacientes avaliadas, 28 delas foram submetidas à hormonioterapia, o que representa 77,8% da amostra em estudo. As outras 8 (22,2%) não utilizaram hormônio no tratamento. Para descrever a distribuição do tipo quimioterapia realizada, foi criada a Tabela 10, apresentada a seguir.

**Tabela 10: Distribuição dos pacientes segundo terapia.**

<b>Terapia</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Adjuvante	20	55,6
Neoadjuvante	13	36,1
Nenhuma	2	5,6
Ambas	1	2,8
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100,0</b>

A partir da análise da Tabela 10 observou-se que mais da metade das pacientes, 20 delas, seguiram a terapia adjuvante (55,6%). Já 13 pacientes (36,1%) foram submetidas à terapia neoadjuvante. Duas pacientes não foram submetidas nenhum tipo de quimioterapia e somente uma delas se submeteu aos dois tipos de terapia.

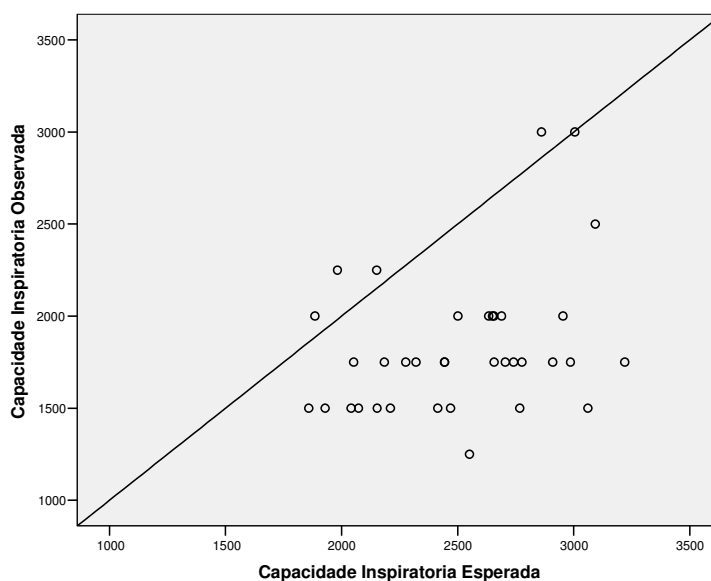
## 7.2 Avaliação das Condições Pulmonares Pré-Radioterapia:

A avaliação das condições pulmonares das pacientes pré-radioterapia foi feita através da comparação dos valores observados com os valores esperados. As condições pulmonares foram avaliadas através da capacidade inspiratória (CI), da capacidade vital forçada (CVF), da pressão inspiratória máxima (Pi máx.), da pressão expiratória máxima (Pe máx.), do fluxo expiratório máximo (PFE) e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

Os valores esperados foram calculados segundo fórmulas apresentadas em Enright e Sherrill (1998), Neder (1999) e Pereira (2002), dadas algumas características como idade, altura e peso. A análise iniciou-se com a avaliação da capacidade inspiratória (CI).

### 7.2.1- Capacidade Inspiratória (CI):

O primeiro passo foi a análise descritiva da capacidade inspiratória com enfoque na comparação dos valores observados com os valores esperados, feita através do gráfico de dispersão. Importante salientar que caso os valores observados fossem similares aos esperados, os pontos do gráfico estariam muito próximos a linha de 45 graus. O Gráfico 1, descrita a seguir, apresenta esse resultado.



**Gráfico 1: Dispersão da CI (Capacidade Inspiratória) Observado x Esperado.**

A análise do Gráfico 1 permite perceber que a capacidade inspiratória observada para os pacientes apresenta valores bem diferentes do que é esperado. Observou-se ainda que os valores observados estavam muito abaixo do esperado. Como a análise gráfica é um tanto quanto subjetiva, foi feito o teste não paramétrico de Wilcoxon para comparação dos valores de CI medianos observados e esperados. A Tabela 11, contendo a média, a mediana, o desvio padrão e a probabilidade de significância do teste de Wilcoxon é apresentada a seguir.

**Tabela 11: Comparação da capacidade inspiratória observada x esperada.**

<b>Capacidade Inspiratória (ml)</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>P-valor</b>
Observado	1833,3	1750,0	387,3	< 0,001
Esperado	2508,4	2526,0	380,1	

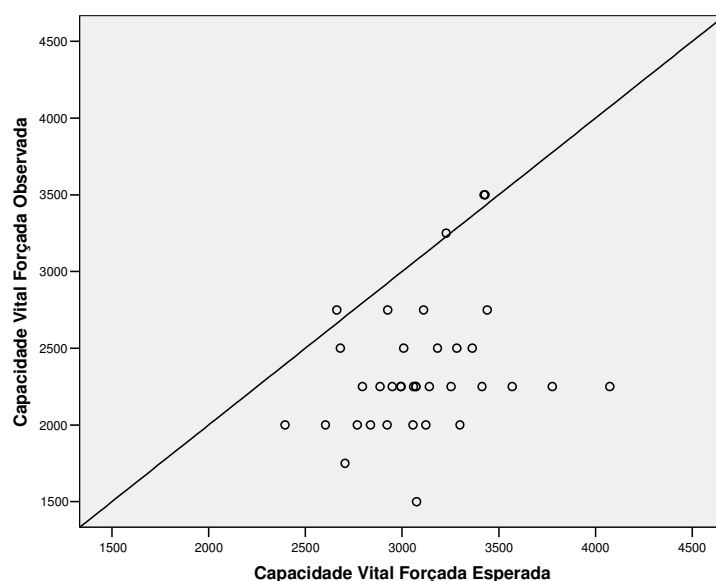
\* Teste de Wilcoxon para comparação das medianas de grupos dependentes

Observou-se que a média e a mediana da capacidade inspiratória observada estão bem abaixo das mesmas estatísticas esperadas para essas pacientes. Notou-se ainda que a variabilidade foi semelhante.

A partir do teste de Wilcoxon para comparação de dois grupos dependentes, concluiu-se que existe diferença significativa entre as medianas dos mesmos no que diz respeito a capacidade inspiratória, de acordo com a probabilidade de significância do teste, p-valor (<0,001), sendo os valores observados bem menores que os esperados para esse grupo de pacientes.

#### 7.2.2- Capacidade Vital Forçada (CVF):

Foi realizada a comparação dos valores observados para capacidade vital forçada com os valores esperados, avaliando se há diferença significativa entre os mesmos. Assim, iniciou-se essa determinação com a análise descritiva. Como no primeiro caso, essa foi feita através do gráfico de dispersão entre os valores observados e esperados. Assim, foi construído o Gráfico 2 que apresenta esses resultados.



**Gráfico 2: Dispersão da CVF (Capacidade Vital Forçada) Observado x Esperado.**

A capacidade vital forçada observada parece apresentar valores menores que o esperado para essas pacientes. Para confirmar essa suspeita, foi feito o teste não paramétrico de Wilcoxon para comparação dos valores de CVF medianos observados e esperados. A média, a mediana, o desvio padrão e a probabilidade de significância do teste de Wilcoxon são apresentados a seguir, pela Tabela 12.

**Tabela 12: Comparação da capacidade vital forçada observada x esperada.**

Capacidade Vital Forçada (ml)	Média	Mediana	Desvio Padrão	P-valor
Observado	2347,2	2250,0	427,9	< 0,001
Esperado	3099,1	3071,0	336,0	

\* Teste de Wilcoxon para comparação das medianas de grupos dependentes

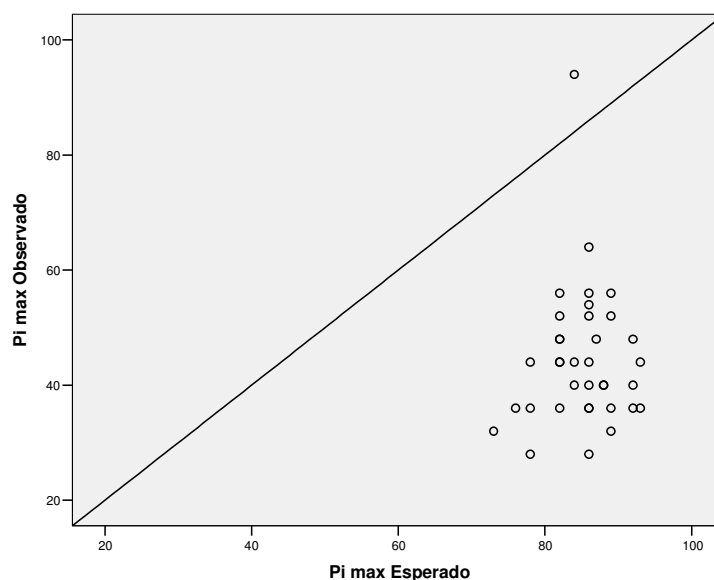
Notou-se que a média e a mediana da capacidade vital forçada observada são menores que os valores esperados das mesmas estatísticas. Com relação à variabilidade, percebe-se que os valores observados da capacidade vital forçada apresentam maior dispersão que os esperados.

Concluiu-se que existe diferença significativa entre a mediana da capacidade vital forçada observada e a esperada, de acordo como a probabilidade de significância do teste, p-valor

(<0,001). Observou-se ainda que a capacidade vital forçada apresenta mediana menor que a esperada para estas pacientes.

### 7.2.3- Pressão Inspiratória Máxima (Pi máx):

Foram comparados os valores observados e os esperados da Pi máx, através de análise descritiva e do teste de Wilcoxon. Para tanto, foi feita a análise descritiva dos resultados, focando na comparação dos valores observados e esperados. Assim, construiu-se o Gráfico 3.



**Gráfico3: Dispersão da Pi Max (Pressão Inspiratória Máxima) Observado x Esperado.**

Os valores observados parecem apresentar valores menores do que o esperado. Assim, foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon para comparação dos valores medianos de Pi máx observados e esperados. A Tabela 13 apresenta a média, a mediana, o desvio padrão e a probabilidade de significância do teste de Wilcoxon.

**Tabela 13: Comparação da pressão inspiratória máxima observada x esperada.**

Pi máx. (cm H <sub>2</sub> O)	Média	Mediana	Desvio Padrão	P-valor
Observado	44,4	44,0	12,0	< 0,001
Esperado	85,1	86,0	4,8	

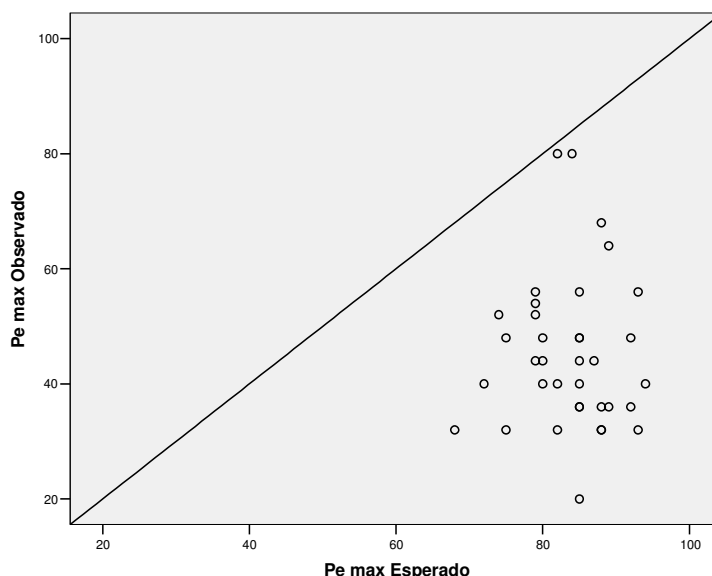
\* Teste de Wilcoxon para comparação das medianas de grupos dependentes

A média e a mediana da Pi máx observada apresentaram resultados menores que o esperado para esses pacientes. Notou-se que os valores observados apresentam variabilidade aproximadamente 3 vezes maior que o esperado.

A partir da Tabela 13, é possível concluir que existe diferença significativa entre a mediana da Pi máx observada e a esperada, de acordo com a probabilidade de significância do teste, p-valor ( $<0,001$ ). Importante salientar que a mediana observada é menor que a esperada para estes pacientes.

#### 7.2.4- Pressão Expiratória Máxima (Pe máx):

Inicialmente, foi realizada a análise descritiva dos resultados para comparação dos valores observados e esperados da Pe max. Para tanto, construiu-se o gráfico de dispersão 4.



**Gráfico 4: Dispersão da Pe Max (Pressão Expiratória Máxima) Observado x Esperado.**

Como para os parâmetros anteriores, os valores observados parecem ser menores do que os esperados para as pacientes avaliadas. Para confirmação dessa suspeita, criou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon para comparação dos valores medianos de Pe máx observados e esperados. A seguir foram apresentados os resultados para a média, a mediana, o desvio padrão e a probabilidade de significância do teste de Wilcoxon na Tabela 14.

**Tabela 14: Comparação da pressão expiratória máxima observada x esperada.**

<b>Pe máx.</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>P-valor</b>
Observado	45,2	44,0	13,2	< 0,001
Esperado	83,6	85,0	6,2	

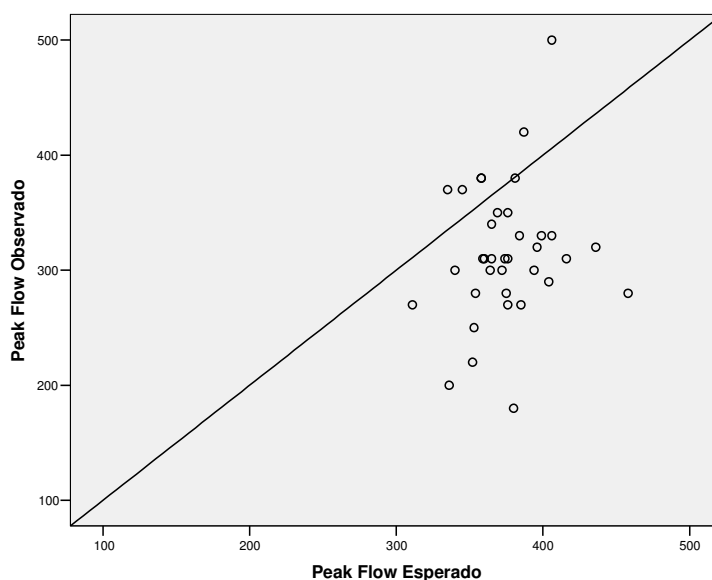
\* Teste de Wilcoxon para comparação das medianas de grupos dependentes

Percebeu-se que os valores da média e da mediana obtidos para a Pe máx observada são menores que o esperado para essas pacientes. A variabilidade dos valores observados é cerca de duas vezes menor que dos valores esperados.

Assim, de acordo com o teste de Wilcoxon, existe diferença significativa entre as medianas da Pe máx observada e esperada, de acordo como a probabilidade de significância do teste, p-valor (<0,001), sendo que os valores observados apresentam mediana inferior ao esperado para essas pacientes.

#### 7.2.5- Peak Flow (PFE):

A avaliação da existência de diferenças significativas entre os valores do PFE observado e do esperado para as pacientes avaliadas é apresentada a seguir. O primeiro passo foi realizar uma análise descritiva dos resultados, comparando os valores observados e esperados. Assim, foi construído o gráfico 5, descrito a seguir.



**Gráfico 5: Dispersão do PF (Peak Flow) Observado x Esperado.**

A análise do Gráfico 5 permitiu observar que os valores do Peak Flow obtidos parecem ser menores que os esperados para essas pacientes. Criou-se assim o teste não paramétrico de Wilcoxon para comparação dos valores medianos do Peak Flow observados e esperados, para confirmar ou não essa suspeita. Os resultados da média, a mediana, o desvio padrão e a probabilidade de significância do teste de Wilcoxon foram apresentados a seguir pela Tabela 15.

**Tabela 15: Comparação do Peak Flow observado x esperado.**

<b>Peak Flow (L/min)</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>P-valor</b>
Observado	314,4	310,0	59,5	< 0,001
Esperado	375,1	374,5	28,8	

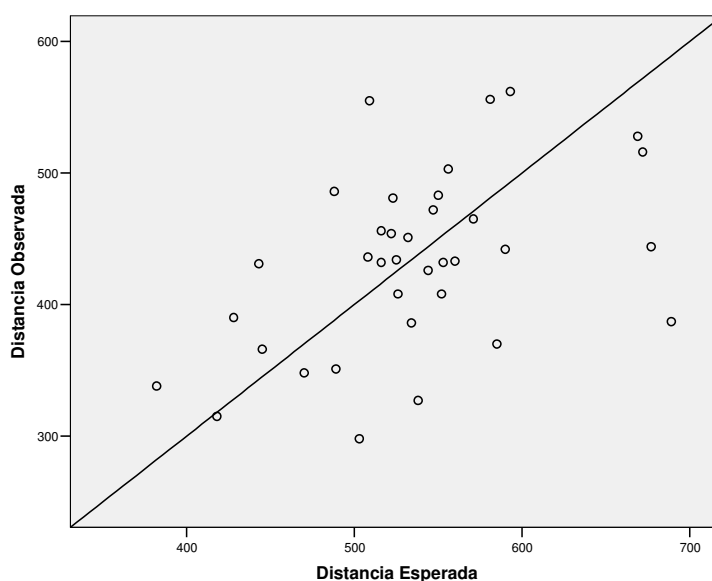
\* Teste de Wilcoxon para comparação das medianas de grupos dependentes

Observou-se que tanto a média quanto mediana obtidas para os valores de Peak Flow observados apresentaram valores menores que o esperado para essas pacientes. Com relação à variabilidade, notou-se que os valores observados tem dispersão aproximadamente 2 vezes maior que os valores esperados.

A partir do teste de Wilcoxon, concluiu-se que existe diferença significativa entre as medianas do Peak Flow observado e esperado, de acordo com a probabilidade de significância do teste, p-valor (<0,001). Os valores observados apresentam mediana inferior ao esperado para essas pacientes.

#### 7.2.6- Distância Percorrida no Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6):

Para avaliar a existência de diferenças significativas entre as distancias percorridas pelas pacientes e os valores preconizados, foi feita a análise descritiva. O gráfico 6, de dispersão, é apresentado a seguir.



**Gráfico 6: Dispersão da Distância Percorrida Observada x Esperada.**

A partir do Gráfico 6, foi possível perceber que os valores observados da distância percorrida parecem estar próximos dos valores esperados para esses pacientes. Para confirmar a análise descritiva, foi feito o teste não paramétrico de Wilcoxon para comparação dos valores medianos das distâncias observadas e esperadas. A Tabela 16 descreve os resultados da média, a mediana, o desvio padrão e da probabilidade de significância do teste de Wilcoxon.

**Tabela 16: Comparação da Distância observada x esperada.**

<b>Distância (m)</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>P-valor</b>
Observado	432,5	433,5	67,9	< 0,001
Esperado	536,2	533,0	70,2	

\* Teste de Wilcoxon para comparação das medianas de grupos dependentes

Observou-se que, ao contrário do que foi visto no gráfico, existe uma diferença entre os valores obtidos para média e mediana observada e esperados. Já as variabilidades observadas e esperadas são bem próximas.

Portanto, existe diferença significativa entre as medianas das distâncias percorridas pelas pacientes e as respectivas distâncias esperadas, de acordo com a probabilidade de significância do teste, p-valor ( $<0,001$ ). Os valores observados apresentam mediana inferior ao esperado para essas pacientes.

A partir desses resultados, foi possível observar que para todas as variáveis utilizadas na avaliação das condições pulmonares existe diferença em relação aos respectivos valores esperados. Assim, observou-se que existe diferença significativa das condições pulmonares observadas e as que são esperadas para essas pacientes, sendo que os valores observados estão bem abaixo dos esperados.

### ***7.3. Condições Pulmonares segundo o Tabagismo:***

É importante saber se existem diferenças entre as condições pulmonares para o grupo de fumantes se comparados ao grupo de não fumantes. Como descrito pela Tabela 4, percebe-se que dos 36 pacientes avaliados, 32 não são fumantes enquanto existem 4 que fumam. A tabela 17 apresenta a comparação dos dois grupos (fumantes e não fumantes) segundo as condições pulmonares.

**Tabela 17: Comparação das condições pulmonares segundo o tabagismo.**

<b>Variáveis</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>P-valor</b>
<b><i>CI (ml)</i></b>				
Fuma	1500,0	1500,0	204,1	0,028*
Não Fuma	1875,0	1750,0	386,3	
<b><i>CVF (ml)</i></b>				
Fuma	2125,0	2250,0	433,0	0,565
Não Fuma	2375,0	2250,0	426,0	
<b><i>Pi máx (cmH<sub>2</sub>O)</i></b>				
Fuma	54,5	42,0	26,4	0,525
Não Fuma	43,2	44,0	9,0	
<b><i>Pe máx (cmH<sub>2</sub>O)</i></b>				
Fuma	48,0	40,0	21,9	0,820
Não Fuma	44,8	44,0	12,2	
<b><i>PF (L/min)</i></b>				
Fuma	277,5	310,0	65,0	0,376
Não Fuma	319,1	310,0	58,2	
<b><i>TC6 (m)</i></b>				
Fuma	465,0	448,5	64,4	0,450
Não Fuma	458,4	433,5	68,2	

\* Teste de Mann-Whitney para comparação das medianas de grupos independentes

Notou-se que a capacidade inspiratória do grupo de pacientes que fumam apresentou valores de média e mediana inferiores aos dos pacientes que não fumam. O desvio padrão observado para o grupo que não fuma é quase o dobro do que fuma. A diferença observada entre as medianas dos dois grupos é estatisticamente significativa, de acordo com o teste de Mann-Whitney, cuja probabilidade de significância é de 0,028.

Já para a capacidade vital forçada, os grupos apresentaram valores de média um pouco diferente, porém as medianas são idênticas, sendo os valores de desvio padrão muito similares. A partir do teste de Mann-Whitney, concluiu-se que não existe diferença

significativa entre os dois grupos em relação à capacidade vital forçada, sendo a probabilidade de significância do teste igual a 0,565.

Os valores de Pi máx para os dois grupos apresentaram uma grande similaridade com relação as medianas, sendo que grupo que fuma apresentam média superior ao outro grupo, com desvio padrão quase 3 vezes maior. A probabilidade de significância do teste de Mann-Whitney foi de 0,658, mostrando que não existe diferença significativa entre os grupos com relação a Pi máx.

A Pe máx apresentou valores de média e mediana similares para os grupos, com um desvio padrão duas vezes maior para o grupo que fuma. O teste de comparação das medianas mostrou que não existe diferença significativa entre os grupos com relação a Pe máx mediana, já que a probabilidade de significância do teste é de 0,820.

Notou-se que em relação ao Peak Flow, os dois grupos apresentaram medianas iguais, sendo a média do grupo que fuma inferior e seu respectivo desvio padrão superior ao do grupo que não fuma. Concluiu-se que não existem diferenças significativas entre as medianas do grupo que fuma e do que não fuma, com uma probabilidade de significância de 0,376.

Ao final, avaliou-se a existência de diferenças significativas em relação às distâncias percorridas no teste de caminhada de 6 minutos. Observou-se que existe grande similaridade dos grupos em relação a média, a mediana e o desvio padrão observados. Assim, o teste de comparação de medianas mostrou que não existe diferença significativa entre os grupos no que diz respeito a mediana das distâncias percorridas, com probabilidade de significância igual a 0,450.

Em geral, observou-se que as condições pulmonares para o grupo que fuma e o que não fuma são similares tendo em vista que para todas as características avaliadas não se observou a existência de diferenças estatisticamente significativas. Exceção é observada para a capacidade inspiratória, onde o grupo que fuma apresenta baixa CI em comparação ao grupo que não fuma.

#### 7.4. Condições pulmonares segundo a utilização de hormônio:

Uma questão importante a ser respondida está relacionada à existência de diferença das condições pulmonares segundo a utilização de hormonioterapia ou não no tratamento. Como descrito pela Tabela 9, apresentada anteriormente, 28 pacientes realizaram hormonioterapia e 8 não realizaram.

A Tabela 18, descrita a seguir, apresenta os resultados observados das medidas descritivas, média, mediana e desvio padrão bem como a probabilidade de significância do teste de comparação das medianas para o grupo que utilizou e o que não utilizou hormônio no tratamento.

**Tabela 18: Comparação do Grupo segundo a utilização de Hormônio.**

Variáveis	Média	Mediana	Desvio Padrão	P-valor
<b><i>CI (ml)</i></b>				
Com Hormônio	1794,6	1750,0	366,8	0,115
Sem Hormônio	1968,8	1875,0	451,9	
<b><i>CVF (ml)</i></b>				
Com Hormônio	2330,4	2250,0	436,0	0,733
Sem Hormônio	2406,3	2250,0	421,3	
<b><i>Pi máx (cmH<sub>2</sub>O)</i></b>				
Com Hormônio	45,0	44,0	11,9	0,658
Sem Hormônio	42,5	40,0	13,0	
<b><i>Pe máx (cmH<sub>2</sub>O)</i></b>				
Com Hormônio	46,9	46,0	13,6	0,367
Sem Hormônio	39,3	42,0	10,1	
<b><i>PF (L/min)</i></b>				
Com Hormônio	317,9	310,0	57,0	0,826
Sem Hormônio	302,5	310,0	70,5	
<b><i>TC6 (m)</i></b>				
Com Hormônio	432,0	433,0	74,3	0,798
Sem Hormônio	434,1	434,5	47,2	

\* Teste de Mann-Whitney para comparação das medianas de grupos independentes

A partir da análise de Tabela 18, foi possível perceber que a capacidade inspiratória das pacientes que não utilizaram hormônio apresenta valores de média e mediana superior aos das pacientes que utilizaram. O desvio padrão observado é maior para o grupo que não utilizou o hormônio. Porém esta diferença não é estatisticamente significativa, de acordo com o teste de Mann-Whitney, cuja probabilidade de significância é de 0,115.

Com relação a capacidade vital forçada, os dois grupos apresentaram valores de média, mediana e desvio padrão muito similares. Concluiu-se, a partir do teste de Mann-Whitney, que não existe diferença significativa entre os dois grupos em relação a capacidade vital forçada, sendo a probabilidade de significância do teste igual a 0,733.

Para a Pi máx, também observou-se uma grande similaridade entre os grupos com relação a média, mediana e o desvio padrão. A partir do teste de comparação das medianas, concluiu-se que não existe diferença significativa entre os grupos com relação a Pi máx. A probabilidade de significância do teste é de 0,658.

Os valores de média, mediana e desvio padrão da Pe máx para o grupo que utilizou hormônio estão um pouco acima daqueles observados para o grupo que não utilizou. Já o teste de comparação das medianas, mostra que não existe diferença significativa entre os grupos com relação a Pe máx, já que a probabilidade de significância do teste é de 0,367.

Notou-se que os dois grupos apresentam valores de média, mediana e desvio padrão de Peak Flow muito similares. Assim, concluiu-se que não existem diferenças significativas entre o grupo que utilizou hormônio e o que não utilizou, com uma probabilidade de significância de 0,826.

Em relação às distâncias percorridas no teste de caminhada de 6 minutos, existe grande similaridade dos grupos em relação a média e mediana. Porém, o desvio padrão para o grupo que utilizou hormônio é bem maior. Já o teste de comparação de medianas mostra que não existe diferença significativa entre as mesmas no que diz respeito as distâncias percorridas, com probabilidade de significância igual a 0,798.

De uma forma geral, observou-se que as condições pulmonares para os dois grupos, que utilizou hormônio no tratamento ou não, são similares, tendo em vista que para todas as características avaliadas não se observou a existência de diferenças estatisticamente significativas.

#### **7.5. Condições Pulmonares segundo o tipo de Tratamento:**

Outro ponto importante levantado nesse estudo se refere à existência de diferença das condições pulmonares entre os grupos que tiveram tratamento quimioterápico adjuvante e neoadjuvante. Para obtenção dessa resposta, foram utilizadas as técnicas de análise descritiva e o teste de Mann-Whitney de comparação de medianas de dois grupos independentes.

De acordo com a Tabela 10, descrita anteriormente, é possível perceber que dos 36 pacientes avaliados, 20 tiveram a terapia adjuvante, 13 a neoadjuvante, 2 nenhum tipo de terapia e 1 ambas. A título de comparação das terapias, tanto os dois pacientes que não tiveram terapia quanto o que teve os dois tipos foram eliminados dessa análise.

Os resultados observados das medidas descritivas, média, mediana e desvio padrão bem como a probabilidade de significância do teste de comparação das medianas para os dois tipos de tratamento foram apresentados pela Tabela 19, descrita a seguir.

**Tabela 19: Comparação dos Grupos Segundo o Tipo de Tratamento.**

<b>Variáveis</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>P-valor</b>
<b><i>CI (ml)</i></b>				
Terapia Adjuvante	1900,0	1750,0	375,2	0,276
Terapia Neoadjuvante	1788,5	1750,0	431,2	
<b><i>CVF (ml)</i></b>				
Terapia Adjuvante	2412,5	2250,0	407,8	0,773
Terapia Neoadjuvante	2326,9	2250,0	482,9	
<b><i>Pi máx (cmH<sub>2</sub>O)</i></b>				
Terapia Adjuvante	47,8	44,0	14,6	0,065
Terapia Neoadjuvante	40,6	40,0	5,6	
<b><i>Pe máx (cmH<sub>2</sub>O)</i></b>				
Terapia Adjuvante	43,1	40,0	12,9	0,164
Terapia Neoadjuvante	49,5	48,0	14,2	
<b><i>PF (L/min)</i></b>				
Terapia Adjuvante	296,5	305,0	55,9	0,062
Terapia Neoadjuvante	343,9	350,0	60,6	
<b><i>TC6 (m)</i></b>				
Terapia Adjuvante	457,8	455,0	60,0	0,012*
Terapia Neoadjuvante	400,5	387,0	66,9	

\* Teste de Mann-Whitney para comparação das medianas de grupos independentes

A análise da Tabela 19 permite observar que a média e mediana da capacidade inspiratória dos pacientes não diferem para as terapias avaliadas. Porém o desvio padrão do grupo que teve tratamento neoadjuvante é superior. Concluiu-se, a partir do teste de comparação de medianas, que não existe diferença significativa entre os diferentes tratamentos no que diz respeito a capacidade inspiratória, com probabilidade de significância de 0,276.

A capacidade vital forçada, assim como a capacidade inspiratória, apresenta valores de média e mediana muito próximas sendo que o desvio padrão do grupo do tratamento neoadjuvante é maior. A partir do teste de Mann-Whitney, concluiu-se que não existe diferença significativa entre os dois grupos em relação a capacidade vital forçada, sendo a probabilidade de significância do teste igual a 0,773.

Os valores de média, mediana e desvio padrão observados para a  $P_i$  máx são relativamente diferentes, sendo que o grupo em que o tratamento utilizado foi o adjuvante apresenta valores de média e mediana mais elevados. Notou-se ainda que o desvio padrão do grupo cujo tratamento foi o adjuvante é aproximadamente 3 vezes o do grupo cujo tratamento foi o neoadjuvante. No entanto, observou-se que não existe diferença significativa entre os grupos com relação a  $P_i$  máx, a partir do teste de comparação das medianas, cuja probabilidade de significância do teste é de 0,065.

Percebeu-se que os valores de média, mediana e desvio padrão da  $P_e$  máx para o grupo cuja terapia foi a neoadjuvante estão um pouco acima daqueles observados para o grupo cuja terapia foi a adjuvante. Já o teste de comparação das medianas, mostra que não existe diferença significativa entre os grupos com relação a  $P_e$  máx, tendo em vista que a probabilidade de significância do teste é de 0,164.

Em relação ao Peak Flow, notou-se que o grupo cujo tratamento foi o neoadjuvante apresentaram valores mais elevados tanto de média e mediana quando do desvio padrão. No entanto, concluiu-se que não existem diferenças significativas entre esses grupos com relação ao Peak Flow, a partir da probabilidade de significância de 0,062.

Por fim, observou-se que as distâncias percorridas no teste de caminhada de 6 minutos para o grupo cujo tratamento foi o adjuvante apresenta valores mais elevados de média e mediana com um desvio padrão muito semelhante ao do outro grupo. Essa diferença observada é comprovada pelo teste de comparação de medianas, que mostra que existe diferença significativa entre os grupos no que diz respeito às distâncias percorridas, com probabilidade de significância igual a 0,012.

De uma forma geral, observou-se que as condições pulmonares para os dois grupos, neoadjuvante e adjuvante, são similares. Isso foi possível tendo em vista que para as

características avaliadas, exceto a distância percorrida no TC6, não se observou a existência de diferenças estatisticamente significativas. No entanto, ao considerar a distância percorrida, os pacientes que tiveram tratamento adjuvante apresentaram resultados mais satisfatórios.

## 8. DISCUSSÃO

Na análise descritiva das características físicas da amostra desse estudo, a idade das pacientes variou entre 36 e 77 anos, estando a maioria delas (86,1%) próximas ou no período do climatério. Assim, como anomalias congênitas e alterações funcionais benignas da mama são mais freqüentes na menacme, o carcinoma é mais diagnosticado no climatério e na senectude. A idade mais avançada, além da história familiar de primeiro grau, é um dos fatores de risco mais importantes para o câncer de mama (DOLL, 1980; GOMES *et al.*, 1999).

Além da idade, a obesidade também aumenta o risco para o câncer de mama, especialmente para mulheres na menopausa. Nesse estudo, 75% das mulheres avaliadas se encontravam na menopausa e a maioria delas, em torno de 72%, era sobrepeso ou obesas. Após a menopausa, quando os ovários param de produzir estrógeno, o mesmo passa a ser produzido pelo tecido adiposo. Portanto, mulheres na menopausa com sobrepeso ou obesidade têm maior risco de desenvolver o câncer de mama devido ao aumento dos níveis de estrógeno (ACS, 2009).

O hábito de vida considerado pelo estudo foi o hábito de fumar. Este foi escolhido por ser um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, além de ser um fator desencadeante de doenças e disfunções pulmonares. Neste estudo, apesar da maioria das pacientes avaliadas (88,9%) não ser tabagista, realizou-se uma comparação das variáveis pulmonares avaliadas entre as tabagistas e as não tabagistas. Observou-se que as condições pulmonares entre os grupos são similares, exceto em relação à capacidade inspiratória. O grupo das tabagistas apresentou uma capacidade inspiratória significativamente menor em comparação ao grupo das não tabagistas. A justificativa para tal fato pode estar relacionada à redução da capacidade pulmonar total que é inicialmente notada através da redução da capacidade inspiratória (OOI *et al.*, 2001). A similaridade entre os grupos para as demais variáveis pode ter ocorrido pelo fato do grupo das tabagistas ter sido pequeno em relação às não tabagistas.

As características clínicas e do tratamento consideradas foram a lateralidade da mama afetada, o tipo de cirurgia realizada, se foi necessária a utilização de hormonioterapia e o esquema de quimioterapia realizado. Com respeito à lateralidade do câncer de mama, o tumor se dividiu quase que igualmente entre as mamas, mostrando uma porcentagem ligeiramente maior na mama esquerda. Tal achado corrobora com a literatura que aponta haver predominância do tumor no lado esquerdo em aproximadamente quatro por cento. A justificativa para essa predominância ainda não está bem estabelecida. No entanto, há autores que supõem que tal explicação pode estar relacionada à maior massa tecidual apresentada pela mama esquerda (WEISS *et al.*, 1996; ONCOLINK, 2001).

O aumento da incidência do câncer de mama tem sido acompanhado do aumento da mortalidade, o que pode ser atribuído, principalmente, a um retardamento do diagnóstico e da instituição de terapêutica adequada (CONSENSO, 2004). As mastectomias ainda são os tratamentos mais utilizados no Brasil, devido ao grande número de casos diagnosticados em estágios mais avançados (BRORSON, 1998). Corroborando com a literatura, mais da metade das pacientes (55,5%) deste estudo foram submetidas à mastectomia como tratamento cirúrgico.

O tratamento adjuvante sistêmico é recomendado quando há risco de recorrência da doença. Este pode ser a hormonioterapia ou a quimioterapia. Alguns estudos sugerem que a hormonioterapia aumenta a secreção do hormônio denominado fator de crescimento transformante  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) que potencializa a fibrose pulmonar decorrente da radioterapia (BUTTA *et al.*, 1992; BENTZEN, *et al.*, 1996; HAYDONT *et al.*, 2008). No presente estudo, 77,8% das pacientes estavam sendo submetidas à hormonioterapia antes do início das sessões da radioterapia aumentando o risco de complicações pulmonares.

A quimioterapia, muitas vezes, tem sido associada a efeitos tóxicos sobre os pulmões. Tais complicações incluem toxicidade pulmonar, infecções, pneumonite radioativa, hemorragia alveolar aguda e o desenvolvimento de anormalidades pulmonares funcionais (FANFULLA *et al.*, 2000; FILHO *et al.*, 2000; JUNG *et al.*, 2004; RYAN *et al.*, 2007). Das pacientes avaliadas nesse estudo, 55,6% delas realizaram quimioterapia adjuvante, 36,1% realizou quimioterapia neoadjuvante e nenhuma delas realizou quimioterapia concomitante à radioterapia. A realização concomitante dessas terapias foi um dos critérios de exclusão do estudo, pois, ao

associar quimioterápicos à radiação, esperam-se efeitos aditivos que não permitem avaliar devidamente as alterações pulmonares decorrentes da radioterapia em si (PEREIRA, 2000).

As medidas de capacidade inspiratória, pressão inspiratória máxima, pressão expiratória máxima e pico de fluxo expiratório são medidas de função pulmonar que a literatura existente ainda não avaliou em relação às pacientes que já se submeteram à terapia sistêmica e que serão submetidas à radioterapia para tratamento do câncer de mama. No entanto, a avaliação destas variáveis é importante, pois, além da facilidade de avaliá-las, elas estabelecem relação com as demais variáveis, como a capacidade pulmonar total, a capacidade vital forçada e fluxo expiratório forçado máximo, já estudados através da espirometria. A redução da capacidade inspiratória corrobora com a redução da capacidade pulmonar total (OOI *et al.*, 2001), sendo essa avaliada de uma maneira menos dispendiosa. A avaliação das pressões respiratórias é importante tendo em vista que a capacidade vital só começa a reduzir quando há declínio da força dos músculos respiratórios de pelo menos 50% do valor previsto. Além disso, é necessária uma pressão expiratória máxima de pelo menos 40 cmH<sub>2</sub>O para promover tosse efetiva e eliminação de secreções (LAWN *et al.*, 2001). A avaliação do pico de fluxo expiratório é importante no intuito de detectar e acompanhar alterações obstrutivas como broncoconstrição (PEREIRA, 2002). No presente estudo, essas variáveis, capacidade inspiratória,  $P_i$  max.,  $P_e$  max., e pico de fluxo expiratório apresentaram valores significativamente menores do que os esperados para a população estudada, confirmando o que a literatura já coloca a respeito do desenvolvimento de anormalidades pulmonares funcionais decorrentes da quimioterapia (FANFULLA, 2000; FILHO *et al.*, 2000; JUNG *et al.*, 2004; RYAN *et al.*, 2007).

A capacidade vital forçada é uma medida de função pulmonar comumente utilizada em estudos que avaliam as alterações pulmonares funcionais decorrentes tanto da quimioterapia quanto da radioterapia no tratamento do câncer de mama, sendo que nestes estudos há uma redução estatisticamente significativa deste parâmetro (FANFULLA *et al.*, 2000; OOI *et al.*, 2001; TOKATLI *et al.*, 2005). Neste estudo, as pacientes apresentaram redução estatisticamente significativa desta variável quando comparada ao valor de referência, demonstrando que a terapia sistêmica levou a disfunções pulmonares importantes.

O teste de caminhada de seis minutos é um teste seguro, de fácil aplicação, bem tolerado e reflete a capacidade funcional em nível submáximo tendo boa correlação com as atividades de

vida diária (ENRIGHT, 2003). No presente estudo, as pacientes toleraram bem a realização do teste não necessitando interrompê-lo em nenhum momento e apresentaram redução estatisticamente significativa da distância percorrida quando comparada com valores de referência. Tal redução reflete piora na capacidade funcional dessas mulheres podendo acarretar limitações nas atividades de vida diária.

É importante ressaltar que os valores de referência utilizados no estudo são valores normativos para mulheres brasileiras saudáveis, sendo essa uma limitação do estudo, pois ao se comparar mulheres com câncer de mama com mulheres saudáveis já se espera diferenças entre os valores esperados e observados por existir uma doença independente do tratamento instituído. Essa limitação existiu pelo fato das pacientes em tratamento para o câncer de mama serem encaminhadas à reabilitação somente após a realização da quimioterapia e da cirurgia não sendo possível a realização de avaliações dessas mulheres antes que os tratamentos necessários sejam iniciados.

Ao se comparar as condições pulmonares entre as mulheres que foram submetidas à hormonioterapia com aquelas que não foram submetidas a essa terapia antes de iniciarem a radioterapia, observamos que para todas as características avaliadas não se observou a existência de diferenças estatisticamente significativas. Logo, a hormonioterapia realizada antes da radioterapia não pareceu ser um fator prejudicial à função pulmonar. Tal comparação após a realização da radioterapia deve ser feita no intuito de avaliar se a hormonioterapia associada à radioterapia realmente potencializa a disfunção pulmonar citada por alguns estudos (BUTTA *et al.*, 1992; BENTZEN *et al.*, 1996; HAYDONT *et al.*, 2008).

Quanto à quimioterapia, terapia sistêmica que pode ser realizada antes da cirurgia de forma neoadjuvante ou após a cirurgia de forma adjuvante, observou-se que as condições pulmonares, tanto para aquelas pacientes submetidas à terapia neoadjuvante quanto adjuvante, são similares tendo em vista que para as características avaliadas, exceto a distância percorrida no TC6, não se observou a existência de diferenças estatisticamente significativas. No entanto, ao considerar a distância percorrida no TC6, as pacientes que tiveram tratamento adjuvante apresentaram resultados significativamente mais satisfatórios. Nesse sentido, pode-se inferir que apesar de todas as pacientes terem percorrido distâncias inferiores às normativas, as pacientes que se submeteram à terapia adjuvante apresentaram uma capacidade funcional mais preservada. Isso se deve, talvez, tanto ao estadiamento mais avançado das

pacientes submetidas à terapia neoadjuvante quanto ao espaço de tempo entre cada terapia neoadjuvante ou adjuvante e o momento pré radioterapia em que essas pacientes foram avaliadas. As pacientes que foram submetidas à terapia neoadjuvante ficaram expostas aos efeitos da quimioterapia por mais tempo até o período pré radioterapia do que aquelas que foram submetidas à terapia adjuvante e logo em seguida foram avaliadas para iniciar a radioterapia.

Sendo assim, existe redução da função pulmonar e piora de desempenho em teste funcional em mulheres submetidas à quimioterapia no tratamento do câncer de mama. Tais disfunções pioram o prognóstico funcional dessas mulheres ao se submeterem à radioterapia.

## **9. CONCLUSÕES**

Diante das condições em que foi realizado o presente trabalho e de acordo com os resultados obtidos ao se comparar mulheres brasileiras em tratamento para o câncer de mama com mulheres brasileiras saudáveis, podemos concluir que:

- A quimioterapia realizada causa diminuição da capacidade inspiratória, da capacidade vital forçada, da força muscular respiratória e do pico de fluxo respiratório, culminando com disfunção pulmonar pré radioterapia.
- A quimioterapia realizada causa piora funcional, culminando com piora no desempenho em teste funcional que pode interferir na realização de atividades de vida diária.
- O tratamento quimioterápico neoadjuvante causa disfunção em teste funcional significativa quando comparado ao tratamento adjuvante.
- Não existe diferença entre o uso ou não de hormonioterapia antes da radioterapia na disfunção pulmonar e funcional.

## **10. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Considerando que o estudo realizado mostrou que as pacientes submetidas ao tratamento do câncer de mama sofrem perda de função pulmonar e piora no desempenho funcional decorrentes do tratamento sistêmico anterior à radioterapia e que a literatura aponta a radioterapia como um tratamento locoregional causador de disfunções pulmonares amplamente estudadas, iniciamos aqui uma linha de pesquisa, na qual a continuidade do acompanhamento dessas pacientes pós radioterapia se mostra extremamente necessário. Sendo assim, essas pacientes após serem submetidas ao tratamento de radioterapia têm sido acompanhadas mensalmente até completarem seis meses de acompanhamento pós radioterapia no intuito de verificar se essas alterações já detectadas pré radioterapia pioram após o tratamento e se ocorre alguma melhora com o passar do tempo. Além disso, estamos complementando o acompanhamento dessas pacientes com exames de imagem na tentativa de identificar se há correlação com a função pulmonar.

## 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMSON CANCER CENTER OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA. **Oncolink**. Philadelphia: Trustees of the University of Pennsylvania, 2001. Disponível em: <http://www.oncolink.org/experts/article.cfm?c=3&sz13&ss=22id=1206>. Acesso em: 31 jan. 2010.
2. AMERICAN CANCER SOCIETY. Detailed Guide: Breast Cancer. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2009.
3. AMERICAN THORACIC SOCIETY STATEMENT. Guidelines for the Six-Minute Walk Test. **Am. J. Respir. Crit. Care. Med.**, v. 166, p. 111-117, 2002.
4. BARRETO, S. S. M. Volumes pulmonares. **J. Pneumol.** v. 28, supl. 3, p. S83-94, 2002.
5. BASTIN, R.; MORAINÉ, J. J.; BARDOCKSKY, G.; KAHN, R. J.; MÉLOT, C. Incentive Spirometry Performance: a reliable indicator of pulmonary function in the early postoperative period after lobectomy? **Chest**, v. 111, p. 559-563, 1997.
6. BENTZEN, S. M.; SKOCZYLAS, J. Z.; OVERGAARD, M. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. **J Natl Cancer Inst**, v. 88, p. 918-922, 1996.
7. BRANDÃO, E. C. Tratamento do câncer de mama. In: CHAVES, I. G.; LEITE, M. T. T.; BRANDÃO, E. C.; SILVA, S. Z. C. Mastologia – Aspectos multidisciplinares. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. cap. 14. p. 185-211.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Controle do câncer de mama: documento consenso. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 2, p. 77-90, 2004.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **INCA**. Rio de Janeiro: INCA, 2010. Disponível em: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br). Acesso em: 26 jan. 2010.
10. BRORSON, H. Liposuction and controlled compression therapy in the treatment of arm lymphedema following breast cancer, from the Department of Plastic and reconstructive surgery Lund University, Malmö University Hospital, Malmö, Sweden, 1998.
11. BUTTA, A.; MACLENNAN, K.; FLANDERS, K. C. Induction of transforming growth factor beta-1 in human breast cancer in vivo following tamoxifen treatment. **Cancer Res.** v. 52, p. 4261-4264, 1992.

12. DOLL, S. R. The epidemiology of cancer. *Cancer*. v. 45, n. 2, p. 475-485, 1980.
13. DÖRR, W.; BERTMANN, S.; HERRMANN, T. Radiation induced lung reactions in breast cancer therapy. Modulating factors and consequential effects. *Strahlenther Onkol*. v. 181, n. 9, p. 567-73, 2005.
14. ENRIGHT, P. L. The Six-Minute Walk Test. *Respiratory Care*. v. 48, n. 8, p. 783-785, 2003.
15. ENRIGHT, P. L.; SHERRILL, D. L. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med*.v. 158, p 1384–1387,1998.
16. ERDOGAN, E.; DEMIRKAZIK, F. B.; EMRI, S.; FIRAT, P. Organizing pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *Chest Imaging*. v. 12, p. 121-124, 2006.
17. FAN, M.; MARKS, L. B.; LIND, P.; HOLLIS, D.; ROXANNE, T.; *et al.* Relating radiation-induced regional lung injury to changes in pulmonary function tests. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 51, n. 2, p. 311-317, 2001.
18. FANFULLA, F.; PEDRAZZOLI, P.; DA PRADA, G. A.; BRUSCHI, C.; DACOSTO, E.; ZAMBELLI, A.; DELLA CUNA, G. R.; RAMPULLA, C. Pulmonary function and complications following chemotherapy and stem cell support in breast câncer. *Eur Respir J*. v. 15, p. 56-61, 2000.
19. FILHO, W. J. D.; EYLL, B. M. H. Complicações do tratamento clínico do câncer. In: BARACAT, F. F.; JÚNIOR, H. J. F.; SILVA, M. J. *Cancerologia Atual – um enfoque multidisciplinar*. São Paulo: Roca, 2000. cap. 13. p. 271-276.
20. FURNIVAL, C. M. Breast cancer: current issues in diagnosis and treatment. *Aust. N Z J Surg*. v. 67, p. 47-58, 1997.
21. GOLDBIRSCHE, A.; WOOD, W. C.; GELBER, R. D.; COATES, A. S.; THÜRLIMANN, B.; SENN, H. J. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. v. 18, p. 1133-1144, 2007.
22. GOMES A. L.; GOMES, C. C. Mastologia – Aspectos multidisciplinares (Indelécio Garcia Chaves, Miguel Torres Teixeira Leite, Eduardo Carvalho Brandão, Soraya Zhouri Costa e Silva) ED. Medsi, 1999 p. 93-107, cap. 9 Epidemiologia.
23. HAYDONT, V.; RISER, B. L.; AIGUEPERSE, J.; BROTONS, M. C. V. Specific signals involved in the long-term maintenance of radiation-induced fibrogenic differentiation: a role

for CCN2 and low concentration of TGF- $\beta$ 1. **Am J Physiol Cell Physiol.** v. 294, n. 6, p. C1332-1341, 2008.

24. JÄRVENPÄÄ, R.; HOLLI, K.; PITKÄNEN, M.; HYÖDYNMAA, S.; RAJALA, J.; LAHTELA, S. L.; OJALA, A. Radiological pulmonary findings after breast cancer irradiation: A prospective study. v. 45, p. 16-22, 2006.

25. JONES, K. P.; MULLEE, M. Measuring peak expiratory flow in general practice: comparison of mini-Wright peak flow meter and turbine spirometer. **B.M.J.**, v. 300, p. 1629-1631, 1990.

26. JUNG, J. I.; KIM, H. H.; PARK, S. H.; SONG, S. W.; CHUNG, M. H.; KIM, H. S.; KIM, K. J.; AHN, M. I.; SEO, S. B.; HAHN, S. T. Thoracic manifestations of breast cancer and its therapy. **Radiographics.** v. 24, n. 5, p. 1269-1285, 2004.

27. LAWN, N. D.; FLETCHER, D. D.; HENDERSON, R. D. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. **Arch Neurol** . v. 58, p. 893-898, 2001.

28. LEITE, M. T. T. Tratamento do câncer de mama. In: CHAVES, I. G.; LEITE, M. T. T.; BRANDÃO, E. C.; SILVA, S. Z. C. Mastologia – Aspectos multidisciplinares. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. cap. 14. p. 172-183.

29. LUINI, A.; GATTI, G.; ZURRIDA, S.; TALAKHADZE, N.; BRENELLI, F.; GILARDI, D.; PAGANELLI, G.; ORECCHIA, R.; CASSANO, E.; VIALE, G.; SANGALLI, C.; BALLARDINI, B.; SANTOS, G. R.; VERONESI, U. The evolution of the conservative approach to breast cancer. **The Breast.** v. 16, p. 120-129, 2007.

30. MAGALHÃES, M. M.; Lima, A. C. P.; *Noções de Probabilidade e Estatística*; 6ª edição, IME-USP, ED. USP, 2002.

31. MALIK, S. W.; MYERS, J. L.; DEREMEE, R. A. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use two distinct patterns. **Am J Respir Crit Care Med.** v. 154, p. 1851-1856, 1996.

32. MARKS, L. B.; MUNLEY, M. T.; BENTEL, G. C.; ZHOU, S. M.; *et al.* Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 39, n. 3, p. 563-570, 1997.

33. MCDONALD, S.; RUBIN, P.; PHILLIPS, T. L.; *et al.* Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 31, p. 1187-1203, 1995.

34. MORTIMER, K. M.; FALLOT, A.; BALMES, J. R.; TAGER, I. B. Evaluating the use of a portable spirometer in a study of pediatric Asthma. **Chest**. v. 123, n. 6, p. 1899-1907, 2003.
35. MOTWANI, S. B. **Breast Cancer**. Chapter 22-Radiation therapy in early and advanced breast cancer, p. 353-379, 2006.
36. NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; LERARIO, M. C.; NERY, L. E. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz J Med Biol Res**. v. 32, n. 6, p. 719-727, 1999.
37. NEPPELENBROEK, G. A.; FILHO, F. M.; CUNHA, S. P.; DUARTE, G.; COSTA, A. G.; SPARA, P.; GELONEZI, G. M. Investigação do fluxo expiratório máximo em gestantes saudáveis. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 27, p. 37-43, 2005.
38. OOI, GC, Kwong DL, Ho JC, lock DT, Chan FL, Lam WK, Ngan H, Au G, Tsang KW. Pulmonary sequelae of treatment for breast cancer: a prospective study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;50(2):411-419.
39. PARREIRA, V. F.; FRANÇA, D. C.; ZAMPA, C. C.; FONSECA, M. M.; TOMICH, G. M.; BRITTO, R. R. Pressões respiratórias máximas: valores encontrados e preditos em indivíduos saudáveis. **Rev. bras. fisioter**. v. 11, n. 5, p. 361-368, 2007.
40. PEREIRA, J. R. *Cancerologia Atual – um enfoque multidisciplinar*. (Fausto Farah Baracat, Hélio Jadir Fernandes Jr., Maria José da Silva), Ed Roca, 2000, cap. 17 *Complicações Pulmonares*.
41. PEREIRA, C. A. C. Espirometria. *J Pneumol*. v. 28, supl. 3, p. S1-S82, 2002.
42. RODRIGUES, F.; BÁRBARA, C. Pressões máximas respiratórias: proposta de um protocolo de procedimentos. **Rev Port de Pneumol** .v. 6, p. 297-307, 2000.
43. RYAN, J.L.; CARROLL, J.K.; RYAN, E.P.; MUSTIAN, K.M.; FISCELLA, K.; MORROW, G.R. Mechanisms of cancer-related fatigue. **The Oncologist**. v. 12, p. 22-34, 2007.
44. SENKUS-KONEFKA, E.; JASSEM, J. Complications of breast cancer radiotherapy. **Clin. Oncol.**, v. 18, p. 229-235, 2006.

45. SHENKIER, T.; WEIR, L.; LEVINE, M. OLIVOTTO, I.; WHELAN, T.; REYNO, L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. **CMAJ**, v. 170, n. 6, p. 983-994, 2004.
46. SOARES, C. R. O tratamento radioterápico do câncer. In: BARACAT, F. F.; JÚNIOR, H. J. F.; SILVA, M. J. Cancerologia Atual – um enfoque multidisciplinar. São Paulo: Roca, 2000. cap. 03. p. 99-103.
47. SOUZA, R. B. Pressões respiratórias estáticas máximas. **J. Pneumol.** v. 28, supl. 3, p. S155-165, 2002.
48. TOKATLI, F.; KAYA, M.; KOCAK, Z.; TURE, M.; MERT, S.; UNLU, E.; ALKAYA, F.; CAKIR, B. Sequential pulmonary effects of radiotherapy detected by functional and radiological end points in women with breast cancer. **Clin Oncol**, v. 17, p. 39-46, 2005.
49. TRIOLA, M. F.; *Introdução à Estatística*. 7ª Edição, 1998. Addison Wesley Longman, Inc.
50. VAGANE, R.; DANIELSEN, T.; FOSSA, S. D.; LOKKEVIK, E.; OLSEN, D. R. Late regional density changes of the lung after radiotherapy for breast cancer. **Radiother Oncol.** v. 90, p. 148-152, 2009.
51. VERONESI, U.; LUINI, A.; DEL VECCHIO, M.; GRECO, M.; GALIMBERT, V.; MERSON, M.; RILKE, F.; SACCHINI, V.; SACCOZZI, R.; SAVIO, T. Radiotherapy after breast –preserving surgery in women with localized cancer of the breast. **N. Eng. J. Med.** v. 328, p. 1587-1591, 1993.
52. WEISS, H. A.; DEVESA, S. S.; BRINTON, L. A. Laterality of breast cancer in the United States. **Cancer Causes and Control.**, v. 7, p. 539-543, 1996.
53. WENNBERG, B.; GAGLIARDI, G.; SUNDBOM, L.; SVANE, G.; LIND, P. Early response of lung in breast cancer irradiation: radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 52, n. 5, p. 1196-1206, 2002.
54. WHELAN, T. J.; JULIAN, J.; WRIGHT, J.; JADAD, A. R.; LEVINE, M. L. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. **J Clin Oncol**, v. 18, p. 1220-1229, 2000.
55. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO, Geneva WHO/NUT/NCD/98.1, 1998.

56. WILCZYNSKI, S.W.; ERASMUS, J.J.; PETROS, W. P.; VREDENBURGH, J. J.; FOLZ, R. J. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. **Am J Respir Crit Care Med.** v. 157, n. 2, p. 565-573, 1998.

57. YÜKSEL, D.; SÜRENKOK, S.; ILGAN, S.; ÖZTÜRK, E.; PAK, Y. The effects of tangencial radiotherapy on lung clearance in breast cancer patients. **Radiot Oncol**, v. 77, p. 262-266, 2005.

## 12. ANEXOS

### 12.1. Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética:



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 605/07

**Interessado(a): Prof. Geovanni Dantas Cassali**  
**Departamento de Patologia Geral**  
**ICB - UFMG**

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 16 de abril de 2008, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Alterações pulmonares funcionais e radiológicas decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**

12.2. Anexo 2 – Aprovação em âmbito institucional no Hospital das Clínicas UFMG



**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Hospital das Clínicas**  
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

**UFMG**

Belo Horizonte, 30 de abril de 2008.

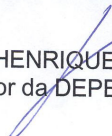
**PROCESSO Nº 044/08**

**TÍTULO: "ALTERAÇÕES PULMONARES FUNCIONAIS E RADIOLÓGICAS  
DECORRENTES DA RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE  
MAMA**

Sr(a) Pesquisador(a):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 16/04/2008, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE **relatório** parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,

  
Prof. Henrique Vitor Leite  
Diretor de Ensino, Pesquisa e Extensão HC/UFMG  
Insc: 14821-0/DAE 20249  
**PROF. HENRIQUE VITOR LEITE**  
Diretor da DEPE/HC-UFMG

Ao Sr.  
Prof. Geovanni Dantas Cassali  
Dpto. Patologia Geral  
Instituto de Ciências Biológicas/ UFMG

CGC: 17.217.985/0034-72 - Av. Prof. Alfredo Balena, 110 - 1º andar  
Bairro Santa Efigênia - CEP 30130-100 - Belo Horizonte - MG  
Telefone: (31) 3409-9379 - 3409-9375 - FAX: (31) 3409-9380 - [depe@hc.ufmg.br](mailto:depe@hc.ufmg.br)

3º 1º 374

12.3. Anexo 3 – Questionário Clínico

**QUESTIONÁRIO CLÍNICO**

1- Dados Pessoais

Nome:

Data de nascimento:

Endereço:

Tel:

Peso: \_\_\_\_\_

Altura: \_\_\_\_\_

2- Cirurgia

Mama: ( ) E ( ) D

Data da cirurgia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

( ) mastectomia radical ( ) mastectomia à Maden

( ) mastectomia à Patey ( ) quadrantectomia

( ) tumorectomia ( ) setorectomia

3- Quimioterapia

Concomitante à radioterapia ( ) não ( ) sim

Nº de ciclos: \_\_\_\_\_

Medicação:

4- Hormonioterapia

( ) não ( ) sim \_\_\_\_\_

5- Tabagista

( ) não ( ) sim - nº de cig/dia: \_\_\_\_\_

6- Patologias Pulmonares \_\_\_\_\_

---

#### 12.4. Anexo 4 – Produção científica relacionada à dissertação:

- Participação do Centenário de Nascimento de Luigi Bogliolo (17 e 18 de abril de 2008, UFMG – Belo Horizonte) com pôster:
  - “Alterações pulmonares funcionais e radiológicas decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama”

#### **Pôster selecionado no I encontro de pós graduação em Patologia da UFMG (Prêmio).**

- SCETTINO, K. C; SCETTINO, R. C.; CASSALI, G. D. Protocolo de testes avaliativos de alterações pulmonares decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama. In: XI Simpósio Mineiro de Oncologia, 2009, Belo Horizonte. Anais do evento, 2009. p. 43.
- SCETTINO, R. C.; SCETTINO, K. C; CASSALI, G. D. Avaliação das alterações pulmonares funcionais decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama: im estudo piloto. In: XI Simpósio Mineiro de Oncologia, 2009, Belo Horizonte. Anais do evento, p. 44, 2009.
- SCETTINO, K. C; SCETTINO, R. C.; CASSALI, G. D. Infarto Agudo do Miocárdio em paciente submetida à radioterapia devido a câncer de mama. In: Semana de extensão, ICB/UFMG, Belo Horizonte, 2009.
- Artigo completo submetido para publicação – **Revista Fisioterapia e Pesquisa:**  
**“Função pulmonar em pacientes com câncer de mama submetidas à radioterapia: Avaliação por Espirometria de Incentivo e Manovacuômetro”**

**Função pulmonar em pacientes com câncer de mama submetidas à radioterapia:  
Avaliação por Espirometria de Incentivo e Manovacuômetro**

**Pulmonary function in patients with breast cancer undergoing radiotherapy:  
Evaluation by Incentive Spirometry and Maximal Static Respiratory Pressures**

**Renata de Carvalho Schettino<sup>1</sup>, Lícia Maria Garcia Nogueira Jotta<sup>2</sup>, Geovanni Dantas Cassali<sup>3</sup>**

- 1- Mestranda em Patologia Geral pela Faculdade de Medicina da UFMG, MG, Brasil. [renataschettino@gmail.com](mailto:renataschettino@gmail.com)**
- 2- Especialista em Fisioterapia Respiratória pela Faculdade de Fisioterapia da UFMG, Fisioterapeuta do Hospital Felício Rocho, MG, Brasil. [liciajotta@oi.com.br](mailto:liciajotta@oi.com.br)**
- 3- Professor Associado do Departamento de Patologia Geral da UFMG, MG, Brasil. [geovanni.cassali@gmail.com](mailto:geovanni.cassali@gmail.com)**

**Hospital Felício Rocho, Laboratório de Patologia Comparada - Departamento de Patologia Geral ICB/UFMG**

**ALTERAÇÕES PULMONARES NO CÂNCER DE MAMA**

**Renata de Carvalho Schettino,  
Rua: Matipó, nº177, apto 202,  
Bairro: Santo Antônio,  
CEP: 30350-210  
Tel: (31) 33441161/ 91968527**

## RESUMO

O câncer de mama é provavelmente o mais temido pelas mulheres. Ele é relativamente raro antes dos 35 anos de idade, mas acima desta faixa etária sua incidência cresce rápida e progressivamente. O tratamento do câncer de mama consiste na intervenção cirúrgica, na quimioterapia, na hormonioterapia e na radioterapia, responsável por uma significativa diminuição na taxa de recorrência local do câncer de mama. O objetivo deste estudo foi detectar prospectivamente, através de instrumentos fisioterápicos de uso rotineiro, alterações pulmonares funcionais decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama. Participaram desse estudo 15 indivíduos adultos do sexo feminino, com diagnóstico documentado de câncer de mama. As medidas de função pulmonar avaliadas foram capacidade inspiratória e capacidade vital forçada utilizando o espirômetro de incentivo Voldyne; e força respiratória utilizando o manovacuômetro. Para análise estatística foi usado o teste não paramétrico de Wilcoxon. A diminuição das variáveis após a radioterapia não foi estatisticamente significativa, apesar de terem ocorrido. A amostra avaliada foi pequena para detectar tais alterações significativamente. As variáveis de função pulmonar podem ser avaliadas com instrumentos de uso rotineiro da fisioterapia permitindo a detecção de suas alterações de uma maneira precoce e viável.

**Palavras-chave:** Neoplasia da mama, radioterapia, função pulmonar.

## ABSTRACT

The breast cancer is probably the more dreaded by women. It is relatively rare before the 35 years elderly, but above from this age group it sweats incidency grows fast and progressively. The treatment of the breast cancer consists on surgical intervention, chemotherapy, hormoniotherapy and radiotherapy. This is responsible for a great decrease on rate of recorrency of the breast cancer. The objective of this study was detect prospectivity, using fisiotherapeutic instruments of use routine, pulmonary alterations it works current from radiotherapy into the treatment of the breast cancer. Participated in of this study 15 individuals adults of the female sex , with diagnostic documented of breast cancer. The assessments of function pulmonary appraised have been inspiratory capacity and vital forced capacity by using the incentive spirometer "Voldyne"; and respiratory straight by using the manovacuômetro. About to statistic analysis was used the no parametric test of Wilcoxon The decrease from the variables after the radiotherapy had no significance, in spite of have occurred. The sample appraised was small to detect one alterations significantly. The variables of function pulmonary can be appraised with instruments of use routine from physiotherapy by allowing the detection of its alterations from a way precocious and viable.

**Key Words:** Breast neoplasms, radiotherapy, pulmonary function.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é provavelmente o mais temido pelas mulheres, devido à sua alta frequência e, sobretudo pelos seus efeitos psicológicos que afetam a percepção da sexualidade e a própria imagem pessoal. Ele é relativamente raro antes dos 35 anos de idade, mas acima desta faixa etária sua incidência cresce rápida e progressivamente<sup>1</sup>.

Esse tipo de câncer representa nos países ocidentais uma das principais causas de morte entre as mulheres. As estatísticas indicam o aumento de sua frequência tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 60 e 70 registrou-se um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes<sup>1</sup>.

No Brasil, o câncer de mama é o que mais causa mortes entre as mulheres. De acordo com a estimativa de incidência de câncer no Brasil para 2010, o câncer de mama será o segundo mais incidente, com 49.240 casos. Em Minas Gerais a taxa estimada é de 42,46 casos para cada 100.000 mulheres<sup>2</sup>.

O tratamento do câncer de mama consiste na intervenção cirúrgica podendo ser radical, mioconservadora ou conservadora; na quimioterapia, tratamento sistêmico, que reduz a taxa de progressão da doença e é, geralmente, oferecido às pacientes com maior risco de metástases<sup>3</sup>; na hormonioterapia sendo recomendada para mulheres pré e pós-menopausa desde que hormônio responsivas durante 5 anos<sup>4</sup> e na radioterapia, responsável por uma significativa diminuição na taxa de recorrência local do câncer de mama<sup>5</sup>. A correta associação de cirurgia, tratamentos sistêmicos e radioterapia desempenham um importante papel no controle local do câncer de mama e na sobrevida<sup>6</sup>.

A radioterapia é utilizada com o objetivo de destruir as células remanescentes após a cirurgia ou para reduzir o tamanho do tumor antes da mesma. Após cirurgias conservadoras, deve ser aplicada em toda a mama da paciente, independente do tipo histológico, idade, uso de quimioterapia ou hormonioterapia ou mesmo com margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico<sup>7</sup>.

Os sintomas pulmonares decorrentes da radioterapia ocorrem em aproximadamente 1-8% das pacientes irradiadas devido a câncer de mama<sup>8</sup>. A irradiação na mama, parede torácica e nos linfonodos regionais é comumente usada no tratamento do câncer de mama. Durante esse tratamento, uma porção do pulmão é afetada podendo ocasionar prejuízos irreversíveis tanto radiológicos como funcionais sem associação com sintomas clínicos<sup>9</sup>. Sendo assim, o pulmão é um dos órgãos limitantes na determinação da dosagem de irradiação na radioterapia torácica<sup>10</sup>.

A injúria pulmonar induzida pela radioterapia é comum após tratamentos de tumores torácicos e próximos ao tórax<sup>10</sup>. Algumas das alterações pulmonares decorrentes no câncer de mama são anormalidades radiológicas com aumento da densidade, pneumonite radioativa sintomática (tosse, febre e dispnéia), aumento do *clearance* pulmonar e redução quantitativa nos testes de função pulmonar<sup>9, 10, 11, 12, 13</sup>.

Atualmente, não há medidas capazes de prever as mudanças de função pulmonar decorrentes da radioterapia acuradamente. Avaliações alternativas de toda a função pulmonar

devem ser mais funcionalmente relevantes à paciente, assim como a tolerância ao exercício. Dessa forma, Ming Fan *et al.* consideram a modificação de protocolos para incluir medidas mais fisiológicas e funcionais<sup>10</sup>.

Nesse sentido, a detecção das alterações pulmonares funcionais através de instrumentos de uso rotineiro e acessível ainda não foi realizada. Tal análise das alterações pulmonares funcionais em resposta à radioterapia decorrente do tratamento do câncer de mama pode subsidiar a prática clínica de fisioterapeutas envolvidos na reabilitação dessa clientela auxiliando na determinação de novos protocolos, tornando o acompanhamento desses indivíduos facilitado e complementar a literatura quanto às variáveis pulmonares e suas formas de avaliação capazes de detectar essas alterações pulmonares funcionais.

A radioterapia torácica decorrente do câncer de mama causa diminuição da capacidade inspiratória e da capacidade vital interferindo no volume pulmonar e diminuição da força muscular respiratória. Sendo assim, este estudo teve como objetivo principal detectar prospectivamente, através de instrumentos de uso rotineiro, alterações pulmonares funcionais decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Delimitação do estudo

Estudo prospectivo e comparativo, com base populacional no Hospital Felício Rocho situado na cidade de Belo Horizonte, MG, no período de junho a setembro de 2007, que investigou as alterações pulmonares funcionais em indivíduos tratados com radioterapia devido ao câncer de mama pelos departamentos de mastologia e radioterapia do mesmo. Este estudo piloto foi realizado no Hospital Felício Rocho e sua continuidade tem sido realizada no Hospital das Clínicas UFMG.

### Amostra

Os participantes incluídos nesse estudo foram 15 indivíduos adultos do sexo feminino, com diagnóstico documentado de câncer de mama, com proposta de radioterapia para tratamento adjuvante, nenhuma evidência clínica de passado ou presente de doença pulmonar e capacidade cognitiva para a compreensão de ordens simples e execução das atividades solicitadas nos testes. Foram excluídos do estudo os indivíduos que fizeram tratamentos neoadjuvantes. Durante o estudo, os participantes não foram submetidos a terapias para promoção de melhoras no desempenho pulmonar. Os indivíduos foram recrutados no serviço de radioterapia do Hospital Felício Rocho através de encaminhamento médico. O consentimento livre e esclarecido foi obtido pelo pesquisador no momento do encaminhamento do indivíduo, antes da realização de qualquer teste. O formulário de consentimento foi lido pelo indivíduo ou pelo pesquisador, sendo qualquer dúvida esclarecida pelo pesquisador responsável. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho CEP/HFR sob o nº 183/07.

Os dados foram coletados antes do início da radioterapia e após a realização das sessões determinadas. As coletas de dados incluíram parâmetros de capacidade inspiratória,

capacidade vital forçada e força muscular respiratória. Além disso, foi aplicado um questionário clínico antes do início da radioterapia para avaliar a situação e a inclusão de cada indivíduo. Todas as coletas do estudo foram realizadas no setor de fisioterapia respiratória do Hospital Felício Rocho.

#### **a) Capacidade Inspiratória**

A Capacidade Inspiratória corresponde ao volume corrente somado ao volume de reserva inspiratória e sua análise foi realizada através do espirômetro de incentivo (EI) a volume (Voldyne – HUDSON RCI – Temecula, CA 92589-9020 USA) que pode ser usado como uma forma simples de acompanhar a função pulmonar em indivíduos com respiração espontânea<sup>14</sup>. O indivíduo era orientado a sentar-se confortavelmente com encosto e pés apoiados e, após uma expiração até capacidade residual funcional, foi instruído pelo fisioterapeuta a realizar uma inspiração lenta e o mais profunda possível no bocal do EI. Para atingir uma expiração até capacidade residual funcional foi solicitado ao indivíduo que exalasse o ar dos pulmões sem que houvesse contração abdominal. Essa não contração abdominal foi garantida pelo avaliador através de palpação. Durante a inspiração, o indivíduo foi incentivado a manter o sinalizador amarelo entre duas marcas para garantir um fluxo constante. A unidade de medida utilizada nos EI é o mililitro (mL). O valor da EI usado para correlação com os testes de função pulmonar foi o melhor de três medidas consecutivas, com variação menor que 10%, realizadas sob supervisão do examinador<sup>14</sup>.

#### **b) Capacidade Vital Forçada**

A Capacidade Vital Forçada (CVF) corresponde à soma do volume de reserva expiratória, volume corrente e volume de reserva inspiratória. É uma medida bastante reprodutível quando realizada em indivíduos cooperativos e pode ser muito útil na avaliação respiratória. A CVF é uma medida espirométrica que consiste numa manobra de inspiração máxima, seguida por uma expiração máxima<sup>15</sup>. Em indivíduos saudáveis seu valor é acima de 10ml/kg. Sua análise também foi realizada através do espirômetro de incentivo (EI) a volume (Voldyne – HUDSON RCI – Temecula, CA 92589-9020 USA), na qual foi solicitado ao indivíduo que, após uma expiração forçada até volume de reserva expiratória (expiração máxima), realizasse uma inspiração lenta e profunda no bocal até atingir volume de reserva inspiratória (inspiração máxima). Para garantir uma expiração máxima forçada foi solicitado ao indivíduo que exalasse todo o ar do pulmão e a contração abdominal decorrente foi avaliada pelo examinador através de palpação.

#### **c) Força Muscular**

A força muscular foi avaliada medindo-se as pressões inspiratórias e expiratórias máximas através de um instrumento denominado manovacuômetro (Comercial Médica: Al. dos Nhambiquaras, 2090 Indianápolis – SP Brasil), utilizando um bocal e clipe nasal. As pressões foram registradas, respectivamente, a partir de volume residual e capacidade pulmonar total e o indivíduo estava sentado confortavelmente com encosto e pés apoiados<sup>16</sup>. Este aparelho tem por finalidade medir pressões positivas  $P_{m\acute{a}x}$  (manômetro) e negativas  $P_{i\acute{m}a}x$  (vacuômetro), com o intervalo operacional de 0 a 240 cm H<sub>2</sub>O. Um pequeno orifício, de aproximadamente 1,5 mm, no adaptador do bocal foi utilizado para evitar a contribuição indesejada da pressão gerada pela musculatura da cavidade oral na pressão inspiratória máxima ( $P_{i\acute{m}a}x$ ). Para a medida da  $P_{i\acute{m}a}x$  foi solicitado ao indivíduo que após expirar todo o ar dos pulmões que realizasse uma inspiração máxima no bocal do manovacuômetro. E para a medida da pressão expiratória máxima ( $P_{e\acute{m}a}x$ ) foi solicitado ao indivíduo que após uma inspiração máxima fosse realizada uma expiração máxima no bocal do aparelho e que sustentasse o esforço por

pelo menos 1 segundo. Para garantir uma expiração máxima forçada foi solicitado ao indivíduo que exalasse todo o ar do pulmão e a contração abdominal decorrente foi avaliada pelo examinador através de palpação. O melhor valor de três medidas reprodutíveis (variação menor que 10%) foi considerado<sup>16</sup>.

Cada variável foi avaliada por um mesmo examinador durante todo o período do estudo.

### **Análise estatística**

Por serem variáveis quantitativas e não apresentarem distribuição normal, o método estatístico utilizado para analisar os dados referentes às variáveis do estudo foi o teste não paramétrico de Wilcoxon para dados pareados. Significância estatística dos resultados foi dada por  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

Dos 15 indivíduos submetidos ao questionário clínico, cinco não puderam participar do estudo. Dois foram excluídos da amostra por apresentarem patologias pulmonares, outros dois por terem iniciado a quimioterapia concomitante à radioterapia e o último por não ter finalizado a coleta retornando para sua cidade de origem.

### **a) Questionário Clínico**

A idade das mulheres variou entre 48 e 84 anos de idade (M= 64,1; DP=  $\pm 11,74$ ) e a média foi de 33,1 sessões de radioterapia (DP=  $\pm 1,37$ ).

Setenta por cento (7/10) das mulheres que participaram do estudo foram submetidas a tratamento conservador e trinta por cento (3/10) delas foram submetidas à Mastectomia à Madden. Os tratamentos conservadores do carcinoma mamário operável foram progressivamente impostos pelos resultados favoráveis obtidos, visto que demonstraram um controle locorregional adequado da doença, além de poupar a estética mamária. Das três pacientes submetidas à Mastectomia à Madden, somente uma foi submetida à reconstrução mamária imediata tendo sido realizada com prótese de silicone. As demais não realizaram reconstrução mamária (90%). A maioria das pacientes (70%) apresentou tumor do lado esquerdo da mama.

Uma frequência de 50% das pacientes realizou quimioterapia antes da radioterapia. Quarenta por cento das pacientes estavam em uso de tamoxifeno ou semelhante.

Considerando o tabagismo como um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama<sup>17</sup> e causa de afecções pulmonares, nenhuma das pacientes era tabagista.

### **b) Parâmetros de função pulmonar**

Os parâmetros de função pulmonar avaliados foram capacidade inspiratória pré-radioterapia (M=1575mL, DP $\pm$ 426) e pós-radioterapia (M=1268mL, DP $\pm$ 536); capacidade vital forçada pré-radioterapia (M=2425mL, DP $\pm$ 528) e pós-radioterapia (M=2350mL, DP $\pm$ 555); pressão inspiratória máxima pré-radioterapia (M=96,8mmHg, DP $\pm$ 44,8) e pós-radioterapia (M=93mmHg, DP $\pm$ 45), pressão expiratória máxima pré-radioterapia (M=62,6mmHg, DP $\pm$ 23,96) e pós-radioterapia (M=57,6mmHg, DP $\pm$ 23,01). Não houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis estudadas entre os momentos pré e pós radioterapia (valor  $p > 0,05$ ). Os resultados obtidos estão representados nas figuras 1, 2, 3 e 4.

Inserir gráficos de 1 a 4

Esse estudo avaliou as variáveis de função pulmonar com instrumentos de uso rotineiro e acessível como o espirômetro de incentivo e o manovacuômetro. Observou-se redução das variáveis analisadas quando se comparou os valores pré e pós radioterapia na maioria dos indivíduos. No entanto, esta diminuição não foi confirmada estatisticamente devido o tamanho da amostra. Ao se realizar o cálculo de tamanho de amostra com power de 80% encontrou-se o valor ideal de uma amostra de 39 indivíduos.

## DISCUSSÃO

As anomalias congênitas e alterações funcionais benignas são mais frequentes na menacme e o carcinoma é mais diagnosticado no climatério e na senectude, a idade das pacientes deste estudo variou entre 48 a 84 anos estando todas elas próximas ou no período do climatério.

Sabendo-se que a radioterapia é um tratamento ambulatorial e diário, realizado nos cinco dias úteis da semana por cinco a seis semanas<sup>7</sup>, a média de sessões de radioterapia deste estudo foi de 33,1.

Noventa por cento das pacientes avaliadas não se submeteram à reconstrução mamária, esta alta taxa pode ser explicada pelo fato de que 70% delas foram submetidas à cirurgia conservadora que preserva a estética mamária. Tal tratamento cirúrgico é possível principalmente quando o tamanho do tumor a ser retirado é compatível com o tamanho da mama a ser tratada. Considerando a reconstrução mamária e as cirurgias conservadoras, 80% das pacientes avaliadas tiveram preservada a estrutura mamária que poderia conferir certa proteção pulmonar.

Apesar de 70% das pacientes avaliadas terem sido operadas e irradiadas no lado E, estudos comprovam que ao se comparar os efeitos pulmonares do tratamento de radioterapia entre os pacientes irradiados do lado E com os do lado D não há diferença estatisticamente significativa<sup>9, 18</sup>.

O tratamento adjuvante sistêmico é recomendado quando há risco de recorrência da doença. Este pode ser a quimioterapia ou a hormonioterapia. Das pacientes avaliadas, 50% delas realizaram quimioterapia antes da radioterapia, 50% não realizou quimioterapia e nenhuma delas realizou quimioterapia concomitante à radioterapia tendo sido este um dos critérios de exclusão, pois ao associarem-se quimioterápicos à radiação esperam-se efeitos aditivos não permitindo avaliar devidamente as alterações pulmonares decorrentes da radioterapia em si<sup>19</sup>.

Alguns estudos sugerem que a hormonioterapia potencializa a fibrose pulmonar decorrente da radioterapia enquanto outros não confirmam tal afirmação<sup>12, 20, 21</sup>, no entanto, quarenta por cento das pacientes deste estudo estavam em uso de tamoxifeno ou semelhante.

Como neste estudo nenhuma das pacientes avaliadas era tabagista, o fumo não pôde ser considerado como um fator a mais na indução de disfunções pulmonares durante a radioterapia.

Assim, dentre as variáveis analisadas somente o uso de tamoxifeno por quarenta por cento delas poderia ser um fator de confusão na análise das alterações pulmonares decorrentes da radioterapia considerando a corrente que relaciona o tamoxifeno à fibrose pulmonar durante a radioterapia<sup>20, 21</sup>.

Em relação aos parâmetros de função pulmonar avaliados nas pacientes submetidas à radioterapia, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa (valor  $p > 0,05$ ), observou-se uma diminuição das variáveis analisadas quando se compara os valores pré e pós radioterapia.

A capacidade vital forçada é uma medida de função pulmonar comumente utilizada em estudos que avaliam as alterações pulmonares funcionais decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama, sendo que nestes estudos há uma redução estatisticamente significativa deste parâmetro<sup>9, 22</sup>. Neste estudo, tal redução não teve significância estatística pelo fato da amostra ter sido pequena.

As medidas de capacidade inspiratória, pressão inspiratória máxima e pressão expiratória máxima são medidas de função pulmonar que a literatura existente ainda não avaliou em relação às pacientes submetidas à radioterapia para tratamento do câncer de mama. No entanto, a avaliação destas variáveis é importante tendo em vista a facilidade de avaliá-las e a relação que elas estabelecem com as demais variáveis já estudadas. A redução da capacidade inspiratória corrobora com a redução da capacidade pulmonar total<sup>22</sup>, sendo essa avaliada de uma maneira menos dispendiosa. A avaliação das pressões respiratórias é importante tendo em vista que a capacidade vital só começa a reduzir quando há declínio da força dos músculos respiratórios de pelo menos 50% do valor previsto. Além disso, é necessária uma pressão expiratória máxima de pelo menos 40 cmH<sub>2</sub>O para promover tosse efetiva e eliminação de secreções<sup>15</sup>.

Sendo assim, as alterações pulmonares funcionais decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama avaliadas neste estudo não tiveram significância estatística pelo fato do tamanho da amostra não ter sido suficiente. No entanto, redução destas variáveis foi demonstrada sugerindo que novos estudos e continuidade do mesmo no intuito de comprovar tais alterações são necessários, podendo assim, sugerir protocolos de avaliação e acompanhamento dessas pacientes.

## CONCLUSÃO

Nas condições em que foi realizado este estudo podemos concluir que variáveis de função pulmonar podem ser avaliadas com instrumentos de uso rotineiro e acessível como espirômetro de incentivo e manovacuômetro permitindo a detecção de suas alterações de uma maneira precoce e viável. As pacientes que se submeteram à radioterapia para tratamento do câncer de mama apresentaram redução de função pulmonar, sendo necessária a continuidade deste estudo com uma maior amostragem para confirmar esse achado.

## AGRADECIMENTOS

Aos médicos radiologistas (Dr. Leonardo, Dr. Gildásio V. Assumpção e Dr. Lourival –*in memoriam*) e funcionários do setor de Radioterapia do Hospital Felício Rocho que tornaram toda a parte experimental deste estudo possível.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde [serial online] 1996-2007 [citado 14 fevereiro 2007]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>
2. Ministério da Saúde [serial on line]. 1997-2008 [citado 17 abril 2009]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>
3. Furnival CM. Breast cancer: current issues in diagnosis and treatment. *Aust N Z J Surg* 1997;67:47-58.
4. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004;170(6):983-994.
5. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-1229.
6. Chaves IG, Leite MTT, Brandão EC, Silva SZC. Mastologia – Aspectos multidisciplinares. In: Leite MTT. Tratamento do câncer de mama. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p. 172-183.
7. Controle do câncer de mama – Documento de Consenso. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2004;50(2):77-90.
8. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1187-1203.
9. Tokatli F, Kaya M, Kocak Z, Ture M, Mert S, Unlu E, *et al.* Sequential pulmonary effects of radiotherapy detected by functional and radiological end points in women with breast cancer. *Clin Oncol* 2005;17:39-46.
10. Fan M, Marks LB, Lind P, Hollis D, Woel RT, Bentel GG, *et al.* Relating radiation-induced regional lung injury to changes in pulmonary function tests. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(2):311-317.
11. Marks LB, Munley MT, Bentel GC, Zhou SM. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(3):563-570.
12. Wennberg B, Gagliardi G, Sundbom L, Svane G, Lind P. Early response of lung in breast cancer irradiation: radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(5):1196-1206.

13. Yüksel D, Sürenkok S, Ilgan S, Öztürk E, Pak Y. The effects of tangencial radiotherapy on lung clearance in breast cancer patients. *Radiot Oncol* 2005;77:262-266.
14. Bastin R, Moraine JJ, Bardocky G, Kahn RJ, Melot C. Incentive Spirometry Performance: a reliable indicator of pulmonary function in the early postoperative period after lobectomy? *Chest* 1997;111:559-563.
15. Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD. Antecipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2001;58:893-898.
16. Rodrigues F, Bárbara C. Pressões máximas respiratórias: proposta de um protocolo de procedimentos. *Rev Port de Pneumol* 2000;6:297-307.
17. Boff RA, Wisintainer F. *Mastologia Moderna*. Caxias do Sul: Mesa Redonda, 2006.
18. Minor GI, Yashar CM, Spanos WJ, Jose BO, Silverman CL, Carrascosa LA, *et al*. The relationship of radiation pneumonitis to treated lung volume in breast conservation therapy. *Breast J*, v. 12, p. 48-52, 2006.
19. Baracat FF, Júnior HJF, Silva MJ. *Cancerologia Atual – um enfoque multidisciplinar*. In: Soares CR. *Complicações do tratamento radioterápico*. São Paulo: Roca; 2000. p. 296-313.
20. Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:918-922.
21. Butta A, MacLennan K, Flanders KC. Induction of transforming growth factor beta-1 in human breast cancer in vivo following tamoxifen treatment. *Cancer Res* 1992;52:4261-4264.
22. Ooi GC, Kwong DL, Ho JC, Lock DT, Chan FL, Lam WK, Ngan H, Au G, Tsang KW. Pulmonary sequelae of treatment for breast cancer: a prospective study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;50(2):411-419.

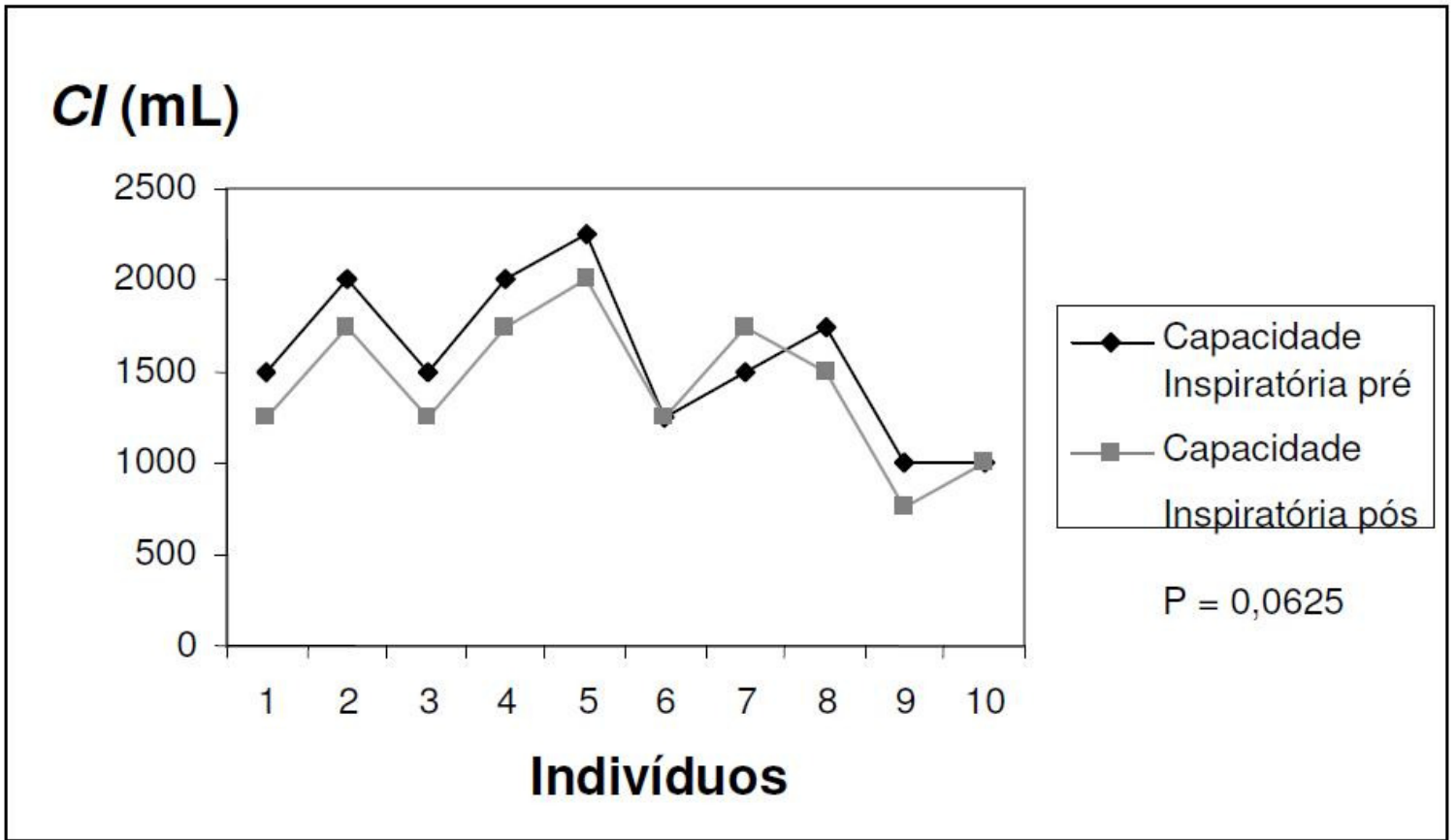


Figura 1: Variação da Capacidade Inspiratória (CI)

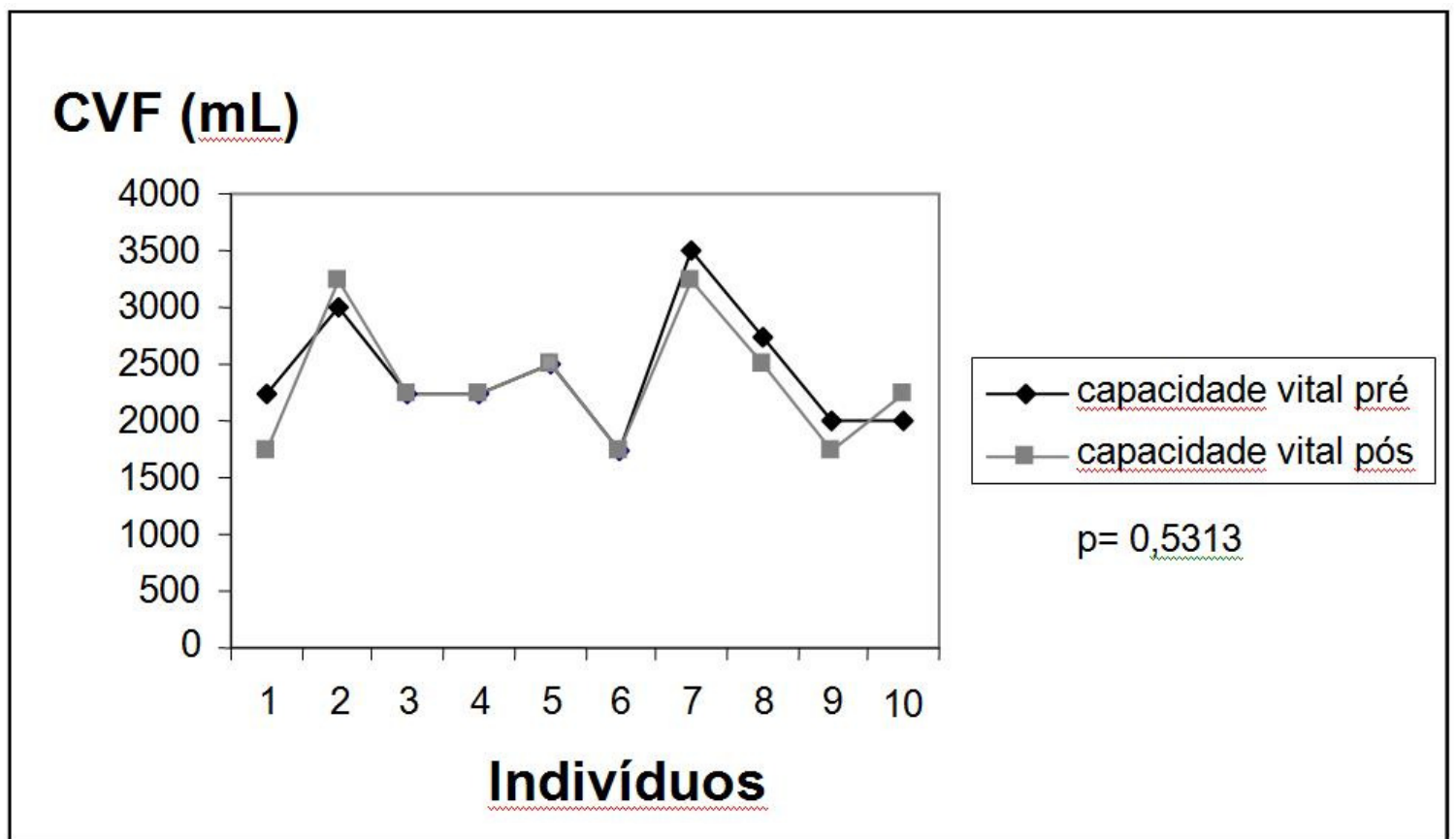


Figura 2: Variação da Capacidade Vital Forçada (CVF)

### Pi máx. (cm H<sub>2</sub>O)

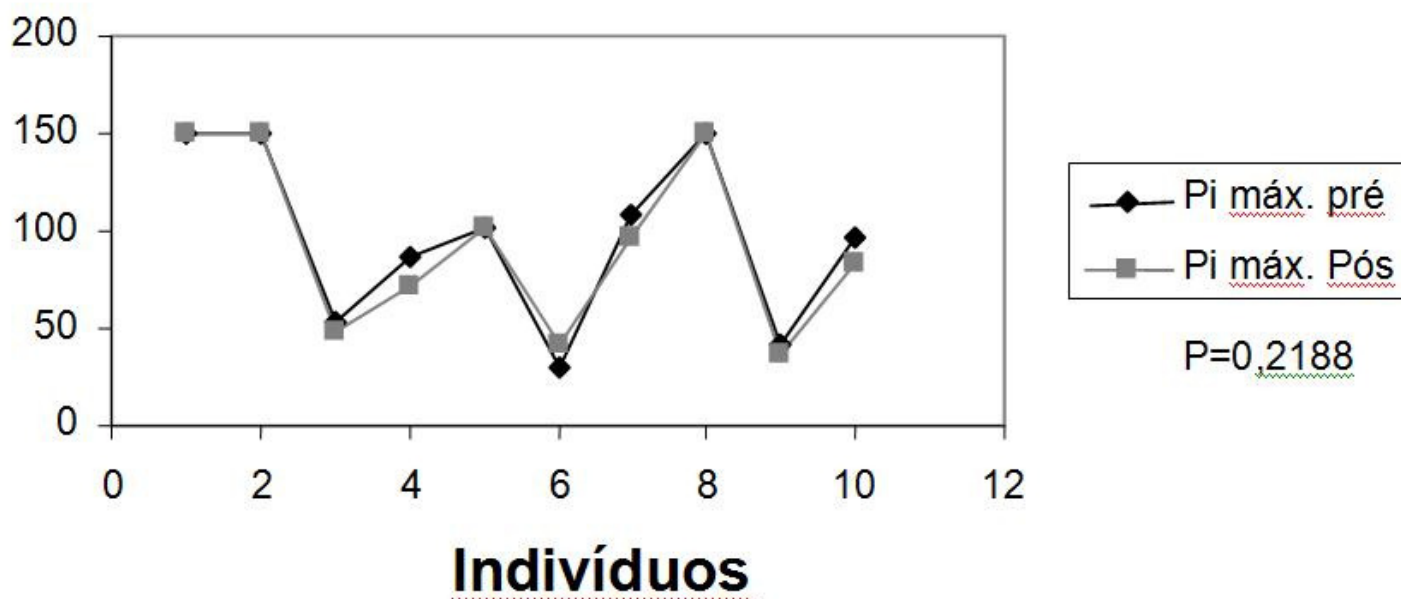


Figura 3: Variação da Pressão Inspiratória Máxima (Pi máx.)

### Pe máx. (cmH<sub>2</sub>O)

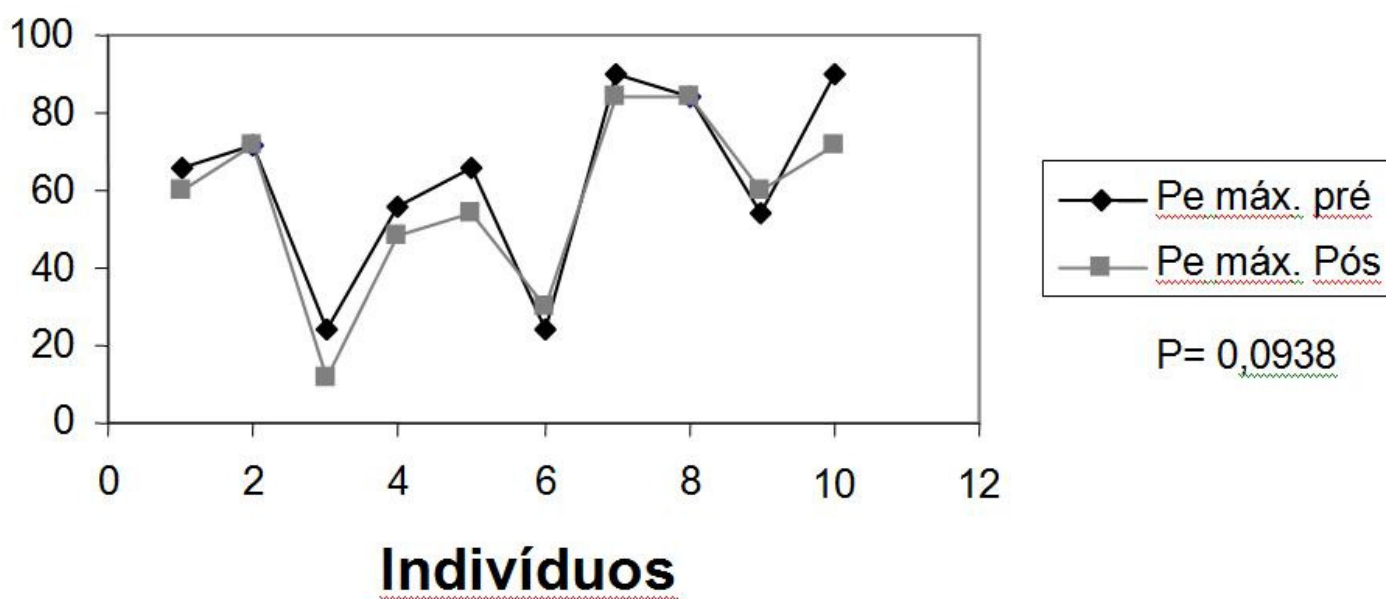


Figura 4: Variação da Pressão Expiratória Máxima (Pe máx.)

12.5. Anexo 5 – Produção científica não relacionada à dissertação no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009:

Artigo publicado:

➤ CASSALI, G. D.; SCHETTINO, R. C.; DUARTE, C. M. A.; SOLHA, L. D. F. G.; PAIM, C. R.; GOMES, N. F.; BARBOSA, S. D.; FERREIRA, P. C. A.; GARCIA, C. S.; SILVA, S. Z. C.; GUIMARÃES, W. LIMA, E. R. D. Câncer de mama: Abordagem multidisciplinar (Projeto de extensão) – Experiência do Hospital das Clínicas UFMG. Revista Prática Hospitalar, ano XI, n. 65, v. 60, p. 16-18, 2009.