

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Patologia

Renata de Carvalho Schettino

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

Belo Horizonte
2015

Renata de Carvalho Schettino

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

Versão Final

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Patologia Investigativa.

Orientador: Prof. Dr. Geovanni Dantas Cassali

Co-Orientador: Prof. Dr. Marcelo Velloso

Belo Horizonte
2015

Schettino, Renata de Carvalho.

SCH327a Alterações pulmonares funcionais e radiológicas decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama [manuscrito]. / Renata de Carvalho Schettino. - - Belo Horizonte: 2015.

112 f.: il.

Orientador (a): Giovanni Dantas Cassali.

Coorientador (a): Marcelo Velloso.

Área de concentração: Patologia Investigativa.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neoplasias da Mama. 2. Radioterapia Adjuvante/efeitos adversos. 3. Sistema Respiratório/efeitos de radiação. 4. Força Muscular. 5. Músculos Respiratórios. 6. Pico do Fluxo Expiratório. 7. Teste de Caminhada. 8. Dissertação Acadêmica. I. Cassali, Giovanni Dantas. II. Velloso, Marcelo. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WP 870



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA RENATA DE CARVALHO SCETTINO

Realizou-se, no dia 18 de dezembro de 2015, às 14:00 horas, Sala de Reuniões do Depto. de Patologia Geral - Terceiro andar, Bloco C, Sala 317, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada *ALTERAÇÕES PULMONARES FUNCIONAIS E IMAGINOLÓGICAS DECORRENTES DA RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA*, apresentada por RENATA DE CARVALHO SCETTINO, número de registro 2011660780, graduada no curso de FISIOTERAPIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em PATOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Geovanni Dantas Cassali - Orientador (UFMG), Prof(a). Marcelo Velloso (UFMG), Prof(a). Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo (Universidade Federal de Uberlândia), Prof(a). Débora Balabram (UFMG), Prof(a). Reginaldo Figueiredo (UFMG), Prof(a). Simone Nascimento Santos Ribeiro (HOSPITAL SOFIA FELDMAN).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 18 de dezembro de 2015.

Prof(a). Geovanni Dantas Cassali (Doutor)

Prof(a). Marcelo Velloso (Doutor)
Prof(a). Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo (Doutora)
Prof(a). Débora Balabram (Doutora)
Prof(a). Reginaldo Figueiredo (Doutor)
Prof(a). Simone Nascimento Santos Ribeiro (Doutora)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

UFMG

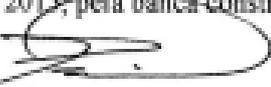
FOLHA DE APROVAÇÃO

ALTERAÇÕES PULMONARES FUNCIONAIS E IMAGINOLÓGICAS
DECORRENTES DA RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

RENATA DE CARVALHO SCHETTINO

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em PATOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em PATOLOGIA, área de concentração PATOLOGIA INVESTIGATIVA.

Aprovada em 18 de dezembro de 2015, pela banca-constituída pelos membros:


Prof(a). Geovanni Dantas Cassali - Orientador
UFMG


Prof(a). Marcelo Velloso
UFMG


Prof(a). Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo
Universidade Federal de Uberlândia


Prof(a). Débora Balabram
UFMG


Prof(a). Reginaldo Paquiere
UFMG


Prof(a). Simone Nascimento Santos Ribeiro
HOSPITAL SÓFIA FELDMAN

Belo Horizonte, 18 de dezembro de 2015.

Dedico este trabalho
ao meu pai Francisco, meu guia,
à minha mãe Daisy,
aos meus irmãos Francisco e Karla
e ao meu marido Daniel.

AGRADECIMENTOS

A Deus, sempre presente.

Ao Professor Geovanni Dantas Cassali, amigo, orientador no trabalho e na vida, por fazer parte desta e de tantas outras realizações em minha vida.

Ao Professor Marcelo Velloso, co-orientador, pelo carinho, por ser um exemplo profissional e por aceitar ser meu co-orientador!

Ao meu pai, Francisco Nicolau Schettino, exemplo de profissional e ser humano, meu maior incentivador na docência desde a minha infância, que estará sempre guiando meus passos.

À minha mãe Daisy Batista de Carvalho Schettino, por ser hoje “pãe”, pela paciência e apoio incondicionais e por compartilhar comigo as minhas conquistas.

À minha irmã querida Karla de Carvalho Schettino, que além de melhor amiga, esteve presente, ajudou nos trabalhos e compartilhou mais esta realização em minha vida.

Ao meu irmão querido Francisco de Carvalho Schettino por estar sempre presente e incentivar minhas aventuras acadêmicas.

Ao meu marido Daniel França Melo por ser meu amor, por estar sempre carinhosamente presente em minha vida e ser um admirador incentivador.

Aos meus cunhados, concunhadas e aos meus sogros pela convivência harmoniosa e agradável, mesmo que à distância, e pelo incentivo nessa jornada.

À minha família por se realizarem com as realizações de cada um e sempre torcerem uns pelos outros.

Ao queridíssimo amigo Nazir Felipe Gomes, por ser, desde sempre, meu tutor e exemplo maior como fisioterapeuta.

Aos colaboradores que tanto contribuíram para este trabalho: Reginaldo Figueiredo e José Nelson Mendes Vieira médicos radiologistas do Departamento de Anatomia e Imagem da Faculdade de Medicina da UFMG.

Aos participantes e às pacientes do projeto de extensão HC/UFMG que foram essenciais para que tudo fosse possível.

Aos colegas do Laboratório de Patologia Comparada – ICB.

A toda equipe de Fisioterapia do Hospital Sofia Feldman, pelo apoio, incentivo e trocas de plantão sempre que precisei.

Ao Hospital Sofia Feldman, por ser meu local de trabalho e por incentivar o estudo e a pesquisa como forma de crescimento profissional e humano.

A toda equipe do Nasf “modelo” de Contagem Ressaca II, por sermos uma grande equipe de trabalho a qual tenho tanto orgulho e por sempre incentivarem a minha jornada.

Às minhas queridas amigas, sempre presentes, por fazerem minha vida mais feliz.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho...

Muito obrigada!

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo.” (Albert Einstein)

RESUMO

O câncer de mama é o mais frequente e a principal causa de morte por câncer entre as mulheres no Brasil e no mundo. A radioterapia na mama e nos linfonodos regionais é comumente usada no tratamento do câncer de mama. As alterações pulmonares decorrentes da radioterapia são clinicamente assintomáticas na maioria das pacientes e muitas vezes subdiagnosticadas. Objetivo: avaliar e correlacionar as alterações pulmonares decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama por meio de instrumentos e testes de uso rotineiro e imagiológicos. Materiais e Métodos: participaram desse estudo prospectivo 41 mulheres com diagnóstico de câncer de mama e as coletas de dados foram realizadas, durante os anos de 2008 a 2010 no Hospital das Clínicas – UFMG, antes, após e mensalmente até seis meses pós-radioterapia. As imagens radiográficas foram realizadas pré-radioterapia, um mês e seis meses pós-radioterapia. Foram avaliadas medidas de capacidade respiratória (capacidade inspiratória e capacidade vital forçada), força muscular respiratória, pico de fluxo expiratório, teste de caminhada de seis minutos e radiografias convencionais do tórax. Resultados: observou-se que a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos tem associação direta com as medidas de força muscular e o índice de Borg para dispneia tem associação inversa com a pressão expiratória máxima e o pico de fluxo expiratório. Além disso, o Borg para dispneia e a distância percorrida apresentaram associação significativa com os achados radiográficos. A pressão inspiratória máxima apresentou redução significativa nos períodos imediatamente após a radioterapia e no primeiro mês pós-radioterapia e as pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante apresentaram valores do pico de fluxo expiratórios significativamente inferiores aos observados para o grupo neoadjuvante nos períodos pré-radioterapia e pós-radioterapia. Conclusão: mulheres submetidas à radioterapia no tratamento do câncer de mama apresentam redução da pressão inspiratória máxima no primeiro mês pós-radioterapia e o pico de fluxo expiratório é uma variável pulmonar que não sofre influência do tratamento radioterápico. A capacidade funcional avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos tem associação com as variáveis pulmonares e com as alterações pulmonares encontradas nas radiografias de tórax de mulheres submetidas ao tratamento radioterápico para o câncer de mama.

Palavras-chave: Neoplasias da mama. Radioterapia adjuvante/efeitos adversos. Sistema Respiratório/efeitos de radiação. Força Muscular. Músculos Respiratórios. Pico de Fluxo Expiratório. Teste de caminhada de seis minutos.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common and the leading cause of cancer death among women in Brazil and worldwide. Radiation therapy to the breast and regional lymph nodes is commonly used in the treatment of breast cancer. Pulmonary changes resulting from radiation therapy are clinically asymptomatic in most patients and often underdiagnosed. The objective of this study was to evaluate and correlate the pulmonary changes caused by radiotherapy in the treatment of breast cancer by means of instruments and routine and use imaging tests. Participated in this prospective study 41 women diagnosed with breast cancer and data collection were performed, during 2008 to 2010 at Hospital das Clínicas – UFMG, before, after and monthly up to six months after radiotherapy. Radiographs were taken before radiotherapy, one month and six months after radiotherapy. Respiratory capacity measures were evaluated (inspiratory capacity and forced vital capacity), respiratory muscle strength, peak expiratory flow, six-minute walk test and conventional chest X-rays. It was observed that the distance covered on the six-minute walk test has direct association with the muscular strength measurements and the Borg dyspnea index to have an inverse association with the maximal expiratory pressure and peak expiratory flow. In addition, the Borg dyspnoea and for the distance were significantly associated with radiographic findings. The maximal inspiratory pressure showed a significant reduction in the periods immediately after radiotherapy and in the first post-radiotherapy and patients undergoing adjuvant chemotherapy month showed expiratory flow peak values significantly lower than those observed for the neoadjuvant group in pre-and post-radiotherapy periods radiotherapy. Women undergoing radiation therapy in the treatment of breast cancer have reduced maximal inspiratory pressure in the first post-radiotherapy month and peak expiratory flow is a lung variable that is not influenced radiotherapy. The functional capacity measured by six-minute walk test is associated with pulmonary variables and pulmonary changes found in chest radiographs of women undergoing radiotherapy for breast cancer.

Keywords: Breast neoplasms. Adjuvant radiation therapy / adverse effects. Respiratory System / radiation effects. Muscle Strength. Respiratory muscles. Peak expiratory flow. Six-minute walk test.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:	Volumes pulmonares.....	36
Figura 2:	Espirômetro de incentive (Voldyne).....	36
Figura 3:	Manovacuômetro.....	38
Figura 4:	Mini Wright Peak flow meter.....	39

LISTA DE TABELAS

Artigo 1 - The six-minute walk distance: a functional capacity test in radiotherapy for breast cancer

Tabela 1:	Clinical characteristics of the subjects.....	58
Tabela 2:	Evolution of walking distance.....	59
Tabela 3:	Variation of the Borg fatigue index (rest x 6MWT).....	60
Tabela 4:	Correlation between the distance in the 6MWT and the IPmax, EPmax, PEF and Borg dyspnoea and fatigue index values.....	61
Tabela 5:	Correlation between the Borg dyspnoea and fatigue indices and the IPmax, EPmax and PEF values.....	62
Tabela 6:	Comparison of the variation in the Borg dyspnoea and fatigue indices (rest x 6MWT) according to the type of device used for radiotherapy..	63
Tabela 7:	Comparison of the Borg fatigue index values after the 6MWT according to breast or breast+fossa treatment.....	64

Artigo 2 - Avaliação da Força Muscular Respiratória e do Pico de Fluxo Expiratório em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia: Acompanhamento de seis meses

Tabela 1:	Distribuição das pacientes segundo as características clínicas.....	75
Tabela 2:	Evolução da Pimax.....	76
Tabela 3:	Evolução da Pemax.....	77
Tabela 4:	Comparação das condições do PFE segundo o tipo de tratamento quimioterápico.....	78

Artigo 3 - Associação entre alterações pulmonares detectadas em radiografias e capacidade respiratória, força muscular respiratória, pico de fluxo expiratório e capacidade funcional em mulheres submetidas à radioterapia no câncer de mama

Tabela 1:	Distribuição das pacientes segundo TNM.....	96
Tabela 2:	Distribuição das pacientes segundo estadiamento.....	97
Tabela 3:	Características clínicas das pacientes.....	98
Tabela 4:	Alterações radiológicas do tórax na incidência pósterioanterior...	99
Tabela 5:	Associação entre imagens radiográficas do tórax em pósterioanterior um mês pós-radioterapia e medidas após o teste de caminhada de 6 minutos.....	100
Tabela 6:	Associação entre as reações pleurais um mês pós-radioterapia e as características clínicas.....	101
Tabela 7:	Associação entre as reações pleurais um mês pós-radioterapia e as medidas após o teste de caminhada de 6 minutos.....	102

LISTA DE ABREVIATURAS

- AEM ⇔ Autoexame das mamas
- BOOP ⇔ Bronquiolite Obliterante com pneumonia em organização
- cGy ⇔ centiGray
- CI ⇔ Capacidade Inspiratória
- COEP ⇔ Comitê de Ética e Pesquisa
- CVF ⇔ Capacidade Vital Forçada
- DLCO ⇔ Limiar de Difusão do Monóxido de Carbono
- DNA ⇔ Ácido desoxirribonucléico
- EI ⇔ Espirômetro de Incentivo
- FC ⇔ Frequência Cardíaca
- Gy ⇔ Gray
- ICB ⇔ Instituto de Ciências Biológicas
- Pi máx. ⇔ Pressão Inspiratória Máxima
- Pe máx. ⇔ Pressão Expiratória Máxima
- RNM ⇔ Ressonância Nuclear Magnética
- SpO₂ ⇔ Saturação periférica de oxigênio
- SP-A ⇔ Proteína surfactante hidrofílica A
- SP-D ⇔ Proteína surfactante hidrofílica D
- SPSS ⇔ Statistical Package for the Social Science
- TGF β ⇔ Fator de crescimento transformante β
- UFMG ⇔ Universidade Federal de Minas Gerais
- VEF₁ ⇔ Volume expiratório forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1. Tratamento cirúrgico.....	18
1.2. Tratamento sistêmico.....	20
1.3. Radioterapia.....	22
2. JUSTIFICATIVA.....	30
3. HIPÓTESES.....	32
4. OBJETIVOS.....	32
4.1 Objetivo Geral.....	32
4.2 Objetivos Específicos.....	32
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	33
5.1- Desenho do Estudo.....	33
5.2- Amostra.....	33
5.3- Instrumentação e Procedimentos.....	33
5.3.1 Capacidade Respiratória.....	34
5.3.2 Força Muscular Respiratória.....	36
5.3.3 Padrão Obstrutivo.....	38
5.3.4 Capacidade Funcional.....	39
5.3.5 Imagem Radiográfica.....	40
5.4- Análise Estatística.....	40
6. RESULTADOS.....	41
6.1 Artigo 1.....	42
6.2 Artigo 2.....	65
6.3 Artigo 3.....	79

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	103
8. CONCLUSÕES GERAIS.....	104
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105
10. ANEXOS.....	109
11. APÊNDICES.....	111

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. Trata-se de uma patologia relativamente rara antes dos 35 anos de idade, mas acima desta faixa etária sua incidência cresce rápida e progressivamente (BRASIL, 2015).

Esse tipo de câncer representa nos países ocidentais, incluindo o Brasil, uma das principais causas de morte entre as mulheres. De acordo com a estimativa de incidência de câncer no Brasil em 2015, esperam-se 57.120 novos casos de câncer da mama, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2015).

O tratamento do câncer de mama consiste na intervenção cirúrgica, podendo ser radical, com ou sem reconstrução imediata - com retalho miocutâneo ou prótese de silicone - ou conservadora, com esvaziamento axilar ou biópsia do linfonodo sentinela; 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; BRASIL, 2004; LUINI *et al.*, 2007); na hormonioterapia sendo recomendada para mulheres na pré ou pós-menopausa, desde que apresentem dosagem de receptor de estrógeno e/ou de progesterona positivos, durante 5 anos (SHENKIER *et al.*, 2004; GOLDBIRSCHE *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).

1.1- Intervenção cirúrgica

A profunda revolução que a intervenção cirúrgica do câncer de mama vivenciou nos últimos trinta anos tem levado a progressiva redução da extensão da cirurgia, com menor mutilação. Como consequência, a qualidade de vida tem melhorado e, atualmente, as mulheres são motivadas a seguirem programas de rastreamento para o diagnóstico precoce da doença (LUINI *et al.*, 2007; BRASIL, 2015; ACS, 2015).

Sendo assim, para detecção precoce do câncer de mama recomenda-se (BRASIL, 2015):

- 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 (ausência de recomendação: o balanço entre possíveis danos e benefícios é incerto);
- Rastreamento por mamografia em mulheres com idade entre 50 e 69 anos, com intervalo de dois anos entre os exames (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos);
- O Ministério da Saúde recomenda contra o rastreamento do câncer de mama com ressonância nuclear magnética (RNM) em mulheres com risco padrão de desenvolvimento desse câncer, seja isoladamente, seja como complemento à mamografia (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios);
- O Ministério da Saúde recomenda contra o ensino do autoexame das mamas (AEM) como método de rastreamento do câncer de mama (recomendação contrária fraca: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios);
- O Ministério da Saúde recomenda contra o rastreamento do câncer de mama com ultrassonografia das mamas, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios);
- O Ministério da Saúde recomenda contra o rastreamento do câncer de mama com termografia, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios);
- Garantia de acesso ao diagnóstico, tratamento e seguimento para todas as mulheres com alterações nos exames realizados (BRASIL, 2004, BRASIL, 2015).

A indicação de diferentes tipos de cirurgia depende do estadiamento clínico 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) (BRASIL, 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 contraindiquem o tratamento radioterápico adjuvante à cirurgia conservadora como gravidez e colagenoses (VERONESI *et al.*, 1993; BRORSON, 1998; ACS, 2009).

1.2- Tratamento Sistêmico

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 está bem claro qual dessas combinações é a melhor. Algumas das combinações mais comuns no tratamento do câncer de mama são:

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

CAF (FAC): ciclofosfamida, doxorubicina (Adriamicina), 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,

AC--T: doxorubicina (Adriamicina) e ciclofosfamida, seguido por paclitaxel (Taxol) ou docetaxel (Taxotere) (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 de estrogênio 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 estrogênio (BRASIL, 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, 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 a 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 ténue 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).

1.3- Radioterapia

A radioterapia na mama, parede torácica e nos linfonodos regionais é comumente usada no tratamento do câncer de mama 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 (BRASIL, 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 e ação indireta por meio da ação de radicais livres que se formam após interação da radiação

com a água intracelular (SOARES, 2000; MOTWANI, 2006). Esta ação atinge indistintamente células saudáveis 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 radiógenos não letais do que as células saudáveis (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 encontra. 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 à 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 sequelas consideráveis para o indivíduo (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 (Fase Mitótica - M e Intérfase - 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). 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; OMER *et al.*, 2015).

Durante a radioterapia, radiografias convencionais de tórax 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; BRASIL, 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;
- pele comprometida pelo tumor;
- dissecação inadequada da axila;
- margem comprometida;
- quatro ou mais linfonodos comprometidos;
- não há consenso quanto à indicação de realizar radioterapia quando há de um a três linfonodos comprometidos, devendo considerar outros fatores de risco para recidiva (BRASIL, 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% (BRASIL, 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; MUNSHI *et al.*, 2012).

As reações à radioterapia podem ser agudas ou crônicas. Os efeitos agudos são muito frequentes, autolimitados, com resolução completa e podem ser sistêmicos ou localizados. As reações gerais mais comuns 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, sendo que diversos tipos de reações de pele podem ocorrer. A partir da segunda semana, a paciente passa a apresentar hiperemia, epitelite seca descamativa, hiperchromia, 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. 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. Pneumonite actínica, uma alveolite exsudativa assintomática, é vista em 7% das pacientes que recebem irradiação na fossa supraclavicular. (LEITE, 1999; MOTWANI, 2006).

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 lesão 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).

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 interação radioterapia/quimioterapia, além da denominada sensibilidade individual à radiação. A técnica de hipofracionamento, 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 β (TGF β), induzindo à fibrose pulmonar (PEREIRA, 2000; HAYDONT *et al.*, 2008).

As células pulmonares são capazes de produzir mediadores que amplificam as reações de toxicidade por meio 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).

As pacientes com função pulmonar preservada pré-tratamento podem apresentar reserva adequada para compensar a lesão 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).

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 são considerados fatores de risco para maior indução de dano celular por irradiação ionizante (PEREIRA, 2000).

A lesão pulmonar induzida pela radioterapia é comum após tratamentos de tumores torácicos e próximos ao tórax (FAN *et al.*, 2001). 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 proteínas surfactantes hidrofílicas A (SP-A) e D (SP-D) são produzidas e secretadas pelos pneumócitos tipo II e suas concentrações estão elevadas em certas doenças pulmonares inflamatórias. O aumento dessas concentrações se deve provavelmente à combinação de perda da barreira epitelial causada pela lesão pulmonar e à hiperplasia de células tipo II (GREENE *et al.*, 2002). Algumas das alterações pulmonares decorrentes da radioterapia no câncer de mama são anormalidades em exames de imagem com aumento da densidade, pneumonite radioativa sintomática, aumento do *clearance* pulmonar e redução quantitativa nos testes de função pulmonar (MARKS *et al.*, 1997; FAN *et al.*, 2001; WENBERG *et al.*, 2002; TOKATLI *et al.*, 2004; YÜKSEL *et al.*, 2005).

Considerando os exames de imagem, as lesões pulmonares são classificadas em pneumonite ou fibrose. A pneumonite actínica é uma complicação pulmonar precoce e classicamente ocorre de 4 a 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 supraclavicular atinge o ápice pulmonar e a irradiação da cadeia mamária interna atinge a região peri hilar (PEREIRA, 2000; OOI *et al.*, 2001; JÄRVENPÄÄ *et al.*, 2006; VAGANE *et al.*, 2009).

Clinicamente, são referidas dispnéia aguda ou subaguda, aparecimento de tosse, geralmente irritativa ou exacerbação de tosse preexistente, febrículas vespertinas e de duração prolongada (WILCZYNSKI *et al.*, 1998; OOI *et al.*, 2001). 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 pode ocorrer de 24 a 48 semanas após a radioterapia, sendo considerada uma fase crônica (DÖRR *et al.*, 2005; JÄRVENPÄÄ *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).

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. Conseqüentemente, 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 30-40 Gy 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 .

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 da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) são indicativos de dano ao tecido pulmonar. Radiologicamente, sabe-se que quanto maior for a densidade da imagem, maior será o dano celular. As imagens radiológicas podem ultrapassar o limite do campo irradiado, inclusive comprometendo o pulmão não exposto à 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).

Algumas alterações de imagem encontradas 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 e na tomografia computadorizada, fibrose pulmonar é vista em mais de 87% das mulheres. Em geral, as reações pleurais e pulmonares são interconectadas (SENKUS-KONEFKA *et al.*, 2006; JÄRVENPÄÄ *et al.*, 2006; VAGANE *et al.*, 2009).

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

2. JUSTIFICATIVA

Atualmente, não há medidas capazes de prever as mudanças de função pulmonar decorrentes da radioterapia acuradamente (FAN *et al.*, 2001). Avaliações alternativas de toda a função pulmonar devem ser funcionalmente relevantes ao paciente, assim como a tolerância ao exercício. Dessa forma, FAN *et al.*, 2001 considera a modificação de protocolos para incluir medidas mais fisiológicas e funcionais.

Nesse sentido, a detecção das alterações pulmonares funcionais por meio de instrumentos clínicos de uso rotineiro pelo fisioterapeuta e sua correlação com teste de capacidade funcional e exames de imagem ainda não foram realizadas. A análise das alterações pulmonares funcionais em resposta à radioterapia decorrente do tratamento do câncer de mama poderá subsidiar a prática clínica de fisioterapeutas envolvidos na reabilitação dessa clientela auxiliando na determinação de protocolos. E as radiografias poderão auxiliar no diagnóstico e acompanhamento dessas alterações pulmonares, além de permitir correlacionar as alterações de imagem com as alterações pulmonares e funcionais.

A elaboração deste estudo surgiu como continuidade da dissertação de mestrado “*Avaliação das condições pulmonares funcionais pré-radioterapia no tratamento do câncer de mama*” na qual comparamos as condições pulmonares pré-radioterapia com valores de referência para mulheres saudáveis da população brasileira. Como foi observado que essas mulheres já submetidas ao tratamento cirúrgico e sistêmico apresentaram disfunção pulmonar antes de iniciarem a radioterapia como diminuição da capacidade inspiratória, da capacidade vital forçada, da força muscular respiratória e do pico de fluxo expiratório, além de piora funcional, culminando com piora no desempenho em teste funcional que pode interferir na realização de atividades de vida diária, sentiu-se a necessidade de acompanhá-las após o tratamento radioterápico e avaliar se essas alterações se mantêm, melhoram ou pioram com o passar do tempo. No acompanhamento dessas mulheres, foram utilizados exames de imagem (radiografia) na detecção de alterações pulmonares decorrentes dessa terapia, além dos exames funcionais. No entanto, nenhuma correlação entre as alterações funcionais e radiográficas foi encontrada. Sendo assim, no presente estudo optamos por incluir exames de imagem, além das condições funcionais que já avaliamos pré-radioterapia, no acompanhamento das mulheres submetidas ao tratamento radioterápico.

Estudo piloto foi publicado em 2010: SCHETTINO, R. C.; JOTTA, L. M. G. N.; CASSALI, G. D. Função pulmonar em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia: um estudo piloto. *Fisioterapia e Pesquisa* ^{JCR}, v. 17, p. 248-252, 2010.

3. HIPÓTESE

- O tratamento radioterápico torácico decorrente do câncer de mama causa diminuição da capacidade inspiratória e da capacidade vital forçada interferindo no volume pulmonar;
- O tratamento radioterápico torácico decorrente do câncer de mama causa perda de força muscular respiratória.
- O tratamento radioterápico torácico decorrente do câncer de mama causa diminuição do pico de fluxo expiratório.
- O tratamento radioterápico torácico decorrente do câncer de mama causa piora funcional culminando com piora no desempenho em teste funcional.
- Existe correlação das variáveis pulmonares com o teste funcional e com o exame de imagem.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar e correlacionar as alterações pulmonares decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama, por meio de instrumentos e testes de uso rotineiro, e exames de imagem.

4.2 Objetivos específicos

- I. Avaliar alterações pulmonares obstrutivas utilizando o Mini Wright Peak-Flow Meter®;
- II. Avaliar alterações na capacidade vital forçada (CVF) e na capacidade inspiratória (CI) por meio da espirometria de incentivo a volume;
- III. Avaliar alterações na força muscular respiratória utilizando o manovacuômetro;
- IV. Avaliar e classificar as alterações pulmonares radiológicas com exames de imagem;
- V. Correlacionar as alterações detectadas na avaliação fisioterapêutica com os exames de imagem.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1- Desenho do estudo

Um desenho quase experimental, com base populacional na cidade de Belo Horizonte, MG, no período de março de 2008 a dezembro de 2012, foi utilizado neste estudo, sendo que cada indivíduo foi seu próprio controle. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (COEP) da UFMG sob o parecer ETIC 605/07 (Anexo I) e foi aprovado seu desenvolvimento em âmbito institucional no Hospital das Clínicas UFMG sob o processo 044/08 (Anexo II).

5.2- Amostra

Os participantes desse estudo foram 41 indivíduos adultos do sexo feminino, com diagnóstico documentado de câncer de mama, com proposta de radioterapia adjuvante, nenhuma evidência clínica de passado ou presente de doença pulmonar benigna ou maligna e capacidade cognitiva para a compreensão de ordens simples e execução das atividades solicitadas nos testes. Não participaram do estudo os indivíduos que foram submetidos à radioterapia concomitante à quimioterapia. Os indivíduos foram recrutados 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, sendo qualquer dúvida esclarecida pelo pesquisador responsável (Apêndice I). O tamanho da amostra com *power* de 80% foi calculado após realização de estudo piloto com 10 pacientes publicado na Revista Fisioterapia e Pesquisa, São Paulo, v. 17, n. 3, p. 248-52, jul/set. 2010: “Função pulmonar em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia: um estudo piloto”, sendo definida uma amostra de 40 indivíduos.

5.3- Instrumentação e Procedimentos

Os dados foram coletados antes do início da radioterapia, imediatamente após a finalização das sessões radioterápicas determinadas e mensalmente até completar seis meses após a finalização das mesmas. As coletas de dados incluíram parâmetros de capacidade respiratória, força muscular respiratória, pico de fluxo expiratório e capacidade funcional, sendo que cada variável foi coletada por um mesmo examinador durante todo o período do estudo. Exames de imagem radiográfica foram realizados pré-radioterapia, com um mês e seis meses pós-radioterapia. Além disso, foi aplicado um questionário clínico antes do início da radioterapia para avaliar a situação clínica e a inclusão ou não de cada indivíduo (Apêndice II) e os indivíduos não puderam realizar nenhuma outra terapia de reabilitação pulmonar.

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 atendia mulheres submetidas ao tratamento do câncer de mama com uma equipe multidisciplinar composta por fisioterapeutas, acadêmicos de fisioterapia, terapeuta ocupacional, psicólogo, enfermeiro e médico mastologista. Após se submeterem à cirurgia, as pacientes eram encaminhadas ao projeto por médicos mastologistas e eram avaliadas pelos fisioterapeutas que determinavam o plano terapêutico singular. Além de receberem atendimento fisioterapêutico e de toda equipe multidisciplinar, as mulheres recebiam orientações de autocuidado e orientações quanto às terapias a que elas seriam submetidas. Todos os profissionais envolvidos na reabilitação buscavam melhorar a autoestima e a reinclusão social dessas mulheres.

5.3.1- Capacidade respiratória

Os parâmetros de capacidade respiratória considerados foram capacidade inspiratória (CI) e capacidade vital forçada (CVF).

A CI é o volume máximo inspirado voluntariamente a partir do final de uma expiração espontânea. Compreende o volume corrente somado ao volume de reserva inspiratória e sua análise foi realizada por meio 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 (BASTIN *et al.*, 1997). 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 voluntárias foram orientadas a sentarem-se confortavelmente em cadeira com encosto e pés apoiados e, após uma expiração espontânea até capacidade residual funcional, foram instruídas 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, as voluntárias foram incentivadas a manterem o sinalizador amarelo entre duas marcas para garantir um fluxo constante (SCHETTINO *et al.*, 2010).

A 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, sendo a matriz da espirometria expiratória forçada. A CVF é uma medida espirométrica que consiste numa manobra de expiração máxima, seguida por uma inspiração máxima e em indivíduos saudáveis seu valor é acima de 10ml/kg (LAWN *et al.*, 2001; BARRETO, 2002). Sua análise também foi realizada por meio do espirômetro de incentivo (EI) a volume (Voldyne®), no qual a manobra se inicia na expiração máxima.

As voluntárias foram orientadas a sentarem-se confortavelmente e, após uma expiração forçada até volume de reserva expiratória (expiração máxima), foram instruídas pelo fisioterapeuta a realizar uma inspiração lenta e profunda no bucal do EI até atingir volume de reserva inspiratória (inspiração máxima). Para garantir uma expiração máxima forçada foi solicitado que exalassem todo o ar do pulmão e a contração abdominal decorrente foi avaliada pelo examinador através de palpação (SCHETTINO *et al.*, 2010).

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 do 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 estudo de Bastin *et al.* comprova que o EI tem boa correlação com a capacidade vital (R entre 0,667 e 0,870) principalmente devido a boa correlação com o volume de reserva inspiratória (R entre 0,680 e 0,895) (BASTIN *et al.*, 1997).

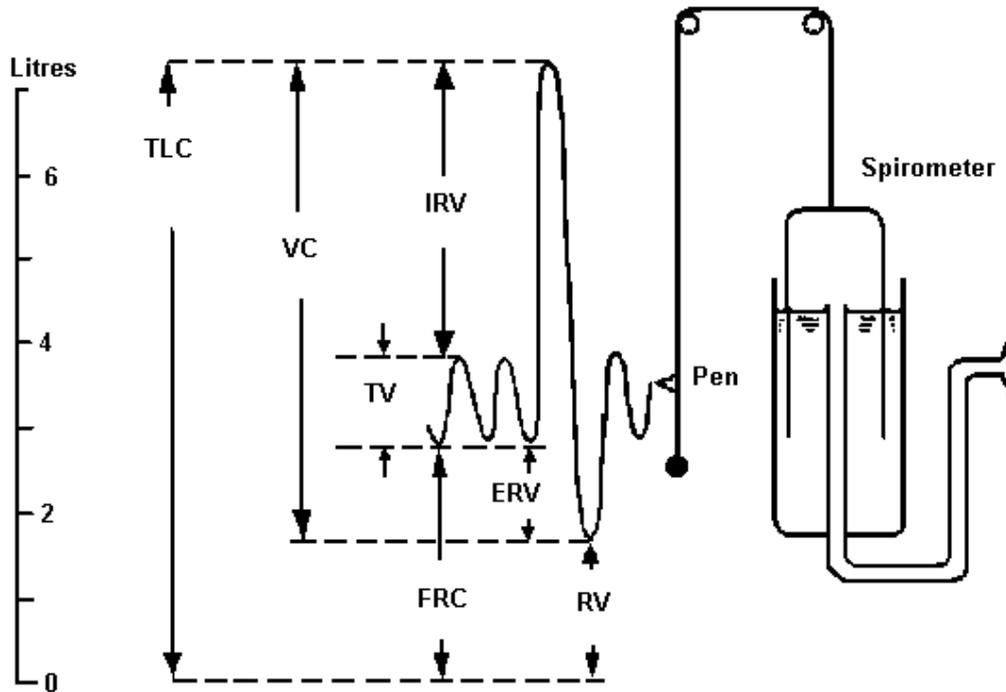


Figura 1: Volumes pulmonares / Fonte: Neder *et al.*, 1999

(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®)/ Fonte: próprio autor

5.3.2- Força Muscular Respiratória

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 Pemáx. (manômetro) e negativas Pimáx. (vacuômetro), com o intervalo operacional de ± 240 cm H₂O. 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 a voluntária encontrava-se sentada 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 Pimáx. foi solicitado à voluntária que, após expirar todo o ar dos pulmões (expiração máxima), realizasse uma inspiração máxima no bocal higienizável do manovacuômetro contra a via aérea ocluída. E para a medida da Pemáx. foi solicitado à voluntária que após uma inspiração máxima fosse realizada uma expiração máxima no bocal do aparelho contra a via aérea ocluída. Para garantir uma expiração máxima forçada foi solicitado à voluntária 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 (cmH₂O). O maior valor de três medidas reprodutíveis, com valores que não diferiram entre si por mais de 10% do valor mais elevado, foi considerado (RODRIGUES, 2000; SOUZA, 2002; PARREIRA *et al.*, 2007).



Figura 3: Manovacuômetro/ Fonte: próprio autor

5.3.3- Padrão Obstrutivo

O padrão obstrutivo foi avaliado por meio do pico de fluxo expiratório permitindo que fossem obtidos valores próximos aos do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) aferido na espirometria, com correspondência de 98%, além de obter curvas de boa qualidade em domicílio ou em ambulatório (JONES *et al.*, 1990). 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). Tal medida foi realizada com aparelho portátil Mini-Wright Peak Flow Meter® pelo fisioterapeuta responsável pela coleta.

A voluntária estava em posição ortostática e, a partir de uma inspiração máxima, realizou uma expiração máxima forçada no bocal. Para garantir uma expiração máxima forçada foi solicitado à voluntária 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).

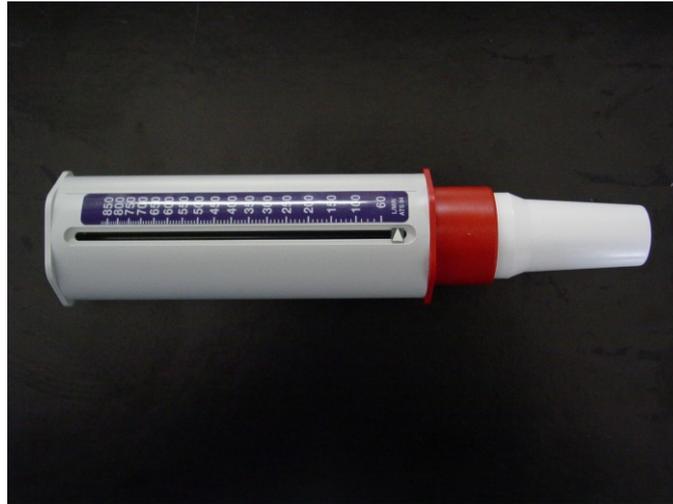


Figura 4: Mini Wright Peak Flow Meter®/ Fonte: próprio autor

5.3.4- 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 com moderada a grave lesão 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 30 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. A voluntária sentou-se em um banco localizado próximo do início da pista por no mínimo 10 minutos de descanso antes de iniciar o teste. O avaliador demonstrou o teste a ser realizado e solicitou à voluntária caminhar pelo corredor a maior distância possível durante seis minutos sem correr. Foram registrados os metros percorridos e avaliadas, antes e após o teste, a percepção subjetiva de esforço por meio da fadiga e dispnéia (escala de Borg graduada de 6 a 20), frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio (SpO_2), obtida pelo oxímetro de pulso (*Handheld Pulse Oximeter* Modelo 9500, *Nonin Medical, Inc.*®). Ao final do teste foi recordado à voluntária o valor dado para dispnéia e fadiga no início do teste e solicitada nova graduação. 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 do teste foram: $SpO_2 < 87\%$, vertigem, cefaléia, ânsia de vômito, angina significativa, dispnéia intensa, fadiga considerável e câimbras (AMERICAN THORACIC SOCIETY STATEMENT, 2002).

5.3.5- Imagem radiográfica

As radiografias simples de tórax foram realizadas pré-radioterapia, com um mês e seis meses pós-radioterapia e foram analisadas por dois médicos radiologistas, membros Titulares do Colégio Brasileiro de Radiologia. No momento da avaliação, os médicos estavam “cegos” em relação ao indivíduo e o momento em que as radiografias foram realizadas.

As radiografias foram avaliadas de acordo com a Classificação de Arriagada, na qual 0= normal, 1= incerto, 2= faixa linear, 3= opacificação densa difusa, 4= opacificação densa uniforme. O diâmetro da opacificação foi medida em perfil. As reações pleurais foram avaliadas e graduadas em ambos hemitórax: 0= normal, 1= incerto, 2= nova reação pleural (ARRIAGADA *et al.*, 1989).

5.4- Análise estatística

Os dados coletados foram tabulados e submetidos a análises uni e bivariadas com o auxílio do *software Statistical Package for the Social Science (SPSS)*, com o intuito de elaborar o tratamento estatístico para responder as questões levantadas pela pesquisa. A análise dos dados utilizou técnicas de análise descritiva, a saber, tabelas contendo a frequência absoluta e relativa e medidas resumo como média, mediana, quartis e desvio padrão de forma a

identificar as principais características das pacientes estudadas. A comparação de grupos dependentes foi realizada utilizando os testes não paramétricos de Friedman e de Wilcoxon e para grupos independentes, Mann-Whitney. O coeficiente de correlação não paramétrico de Spearman foi utilizado para avaliar a associação entre variáveis. Significância estatística dos resultados foi dada por $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

Os resultados foram apresentados sob a forma de três artigos científicos elaborados (submetidos para publicação) durante o período de doutoramento.

6.1 ARTIGO 1

The six-minute walk distance: a functional capacity test in radiotherapy for breast cancer

Submetido para publicação no periódico: The Breast

The six-minute walk distance: a functional capacity test in radiotherapy for breast cancer

Renata de Carvalho Schettino^a, Karla de Carvalho Schettino^b, Giovanni Dantas Cassali^c

Affiliations: ^aLaboratory of Comparative Pathology – Institute of Biological Sciences (IBS), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. renataschettino@gmail.com

^bLaboratory of Comparative Pathology – Institute of Biological Sciences (IBS), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. karlinhacschettino@hotmail.com

^cLaboratory of Comparative Pathology – Institute of Biological Sciences (IBS), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. geovanni.cassali@gmail.com

Correspondence: Renata de Carvalho Schettino

Laboratório de Patologia Comparada-icb/UFMG

Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627

CEP 31.270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais.

Phone: 55 (31) 3409-2891

Fax: 55 (31) 3409-2886

E-mail: renataschettino@gmail.com

ABSTRACT

Breast and regional lymph node radiotherapy are commonly used in the treatment of breast cancer which can alter the functional capacity, and the 6-minute walk distance is indicated to assess functional capacity at the submaximal level. This study sought to assess the functional capacity of patients subjected to breast cancer radiotherapy treatment using the 6-minute walk distance and then to correlate these results to assessments of pulmonary function.

This prospective study sample consisted of 41 women diagnosed with breast cancer. Data were gathered before, after and once per month for 6 months following radiotherapy. Respiratory muscle strength, peak expiratory flow and 6-minute walk distance measurements were made.

The distance covered in the 6-minute walk distance did not vary significantly in the periods assessed ($p=0,153$), however was directly associated with measurements of maximal inspiratory pressure and maximal expiratory pressure ($p=0.002$ and $p=0.020$), and the Borg dyspnoea index was inversely correlated with the maximal expiratory pressure and peak expiratory flow ($p=0.027$ and $p=0.040$).

The functional capacity assessed using the 6-minute walk distance was associated with the lung capacity of women subjected to radiotherapy treatment for breast cancer.

KEYWORDS: Breast cancer; Radiotherapy adjuvant; Respiratory function; Six minute walk test.

Highlights: The six-minute walk test can be used as a functional capacity test after radiotherapy for breast cancer.

The distance covered was directly associated with the IPmax and EPmax values.

Borg dyspnoea index showed inverse correlation with the EPmax and PEF values.

INTRODUCTION

Breast cancer is a leading cause of death among women, and its incidence increases by 1% each year¹. Current treatment regimens consist of surgical intervention, systemic therapy and radiotherapy and have resulted in a significant reduction in the local recurrence rate, i.e., the recurrence of the breast tumour at the site of irradiation^{2,3}. Radiotherapy of the breast, chest wall and regional lymph nodes is commonly used in the treatment of breast cancer. Therefore, regions of the lungs can also be affected during treatment, leading to imaging abnormalities, symptomatic radiation pneumonitis, increases in lung clearance and quantitative decreases in pulmonary function tests^{4,5,6}.

The 6-minute walk test (6MWT) is safe, easy to perform, well-tolerated and reflects functional capacity at submaximal level, showing a good correlation with the activities of daily living. This test is indicated for assessing the functional capacity of individuals with lung, liver and heart diseases. The short-distance walk test is also an accurate predictive factor for morbidity and mortality due to cardiac and lung diseases^{7,8,9}.

Previous studies in the literature have applied pulmonary function tests and computed tomography to confirm the damage caused by breast cancer radiotherapy^{4,5,6}. Although no study has been performed in which the functional capacity of these patients has been taken into account using the 6MWT. This test is safe, easy to apply and has good correlation with the activities of daily living⁷. Moreover, alternative assessments of pulmonary function should be functionally relevant to the patient, such as those that address exercise tolerance^{6,10}. The goal of this study was therefore to assess the functional capacity of patients subjected to radiotherapy treatment for breast cancer using the 6MWT and to evaluate its correlation with assessments of pulmonary strength and peak expiratory flow.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

A total of 41 women participated in this quasi-experimental study. Patients with documented diagnosis of breast cancer who were surgically treated, received systemic chemotherapy, received indications for adjuvant radiotherapy and who had no past or present clinical evidence of either benign or malignant lung disease were included in this study. Women who underwent radiotherapy concomitantly with chemotherapy were excluded from the sample. Participants did not undergo any therapy to promote improvement of functional capacity during the course of this study. The individuals were recruited from the Physiotherapy Unit of the Teaching Hospital of the Federal University of Minas Gerais (UFMG), and the study was approved by the research ethics committee under process ETIC 605/07. The participants were required to sign an informed consent form at the time of inclusion in the study, before any test was performed.

Study measurements

Data were gathered before radiotherapy was started, immediately after the prescribed radiotherapy sessions were completed and monthly until 6 months post-radiotherapy (post-RT). Functional capacity was assessed through the 6MWT in accordance with the 2002 American Thoracic Society (ATS) guidelines¹¹. Subjective perception of exertion through fatigue and dyspnoea (Borg index), heart rate (HR) and peripheral oxygen saturation (SpO₂) were considered at rest and after the 6MWT^{7,11}. Lung capacity was assessed by measurements of maximal inspiratory pressure (IPmax), maximal expiratory pressure (EPmax) and peak expiratory flow (PEF). IPmax and EPmax were assessed using an analogic manovacuometer with a range of ± 240 cmH₂O, a mouthpiece and a nose clip. Pressure values relative to the

residual volume and total lung capacity were recorded for IPmax and EPmax, respectively, and the best value of 3 reproducible measurements was used^{12,13}. PEF measurements were made using the Mini-Wright Peak Flow Meter® portable device (Clement Clark International, England) and expressed in litres/minute. Each subject, while in the orthostatic position, was asked to perform maximal forced expiration into the mouthpiece following maximal inspiration^{14,15}.

Statistical analysis

Data were tabulated in Microsoft Excel and subjected to uni- and bivariate analyses using the SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) software. Comparison of dependent groups was performed using the non-parametric Friedman and Wilcoxon tests, whereas the Mann-Whitney test was used for independent groups. The non-parametric Spearman's correlation coefficient was used to assess the association between variables. The resulting differences and associations were considered statistically significant at a 5% significance level.

RESULTS

Subject characteristics

In this study sample, 41 women met the inclusion criteria at the beginning of the follow-up period. However, 9 of these subjects did not complete the 6 months of follow-up either because they abandoned physiotherapy treatment (7), because of cardiac complications during radiotherapy (1) or due to death during radiotherapy (1). Therefore, the final sample analysed consisted of 32 women. Most patients were aged between 41 and 60 years (78.2%). Coefficients of variation for age (18.5%), height (3.0%), weight (23.0%) and body mass index (BMI) (21.0%) showed little variability. The distribution of patients according to the clinical characteristics under consideration is shown in Table 1.

Table 1

6-Minute Walk Test

Variables used to assess functional capacity, including HR, SpO₂, Borg index for dyspnoea and fatigue, were analysed at rest and after the 6MWT. The distance covered in the 6MWT did not vary significantly in the periods assessed, and the longest and shortest average distances were observed in the post-radiotherapy (post-RT) period and in the 4th month post-RT respectively (Table 2). Following performance of the 6MWT, significant differences were observed in HR ($p=0.007$) and SpO₂ ($p=0.003$); however, these differences showed no clinical relevance. Borg's dyspnoea and fatigue indices did not reveal significant differences between the periods assessed ($p=0.499$ and $p=0.533$, respectively), although the pre-RT median values for both indices were below those measured in the remaining post-RT periods.

Table 2

The analysis of functional capacity variation between rest and 6MWT did not reveal significant differences between periods either for HR, SpO₂ or Borg dyspnoea index ($p=0.199$, $p=0.850$ and $p=0.175$, respectively). Nevertheless, the Borg fatigue index demonstrated smaller variation in the pre-RT period in contrast to the larger variation observed in the 5th and 6th months post-RT, and this difference was statistically significant (Table 3).

Table 3

Next, the association between the distance covered in the 6MWT and each of the periods assessed for IPmax, EPmax, PEF and the Borg dyspnoea and fatigue indices was evaluated. We found that the distance covered was directly associated with the IPmax and EPmax

values. In addition, at the 6th month post-RT, the Borg dyspnoea index displayed a significant inverse relation to the distance covered. Measurements of PEF and the Borg fatigue index did not display significant correlations ($p>0,05$).

Table 4

Correlation between functional capacity variables, including the Borg dyspnoea and fatigue indices, and lung capacity variables, including IPmax, EPmax and PEF, was also performed. The Borg dyspnoea index showed a significant inverse correlation with the EPmax ($p=0,027$) and PEF ($p=0,040$) values, while the Borg fatigue index did not display significant correlation with any of the pulmonary function variables ($p>0,05$).

Table 5

Sample was also divided into groups according to the type of chemotherapy they received, whether hormone therapy was used or not, the type of equipment used in radiotherapy treatment and the irradiated area. Regarding the chemotherapy administered, patients were subjected to adjuvant treatment with 6 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin and fluorouracil or neoadjuvant treatment with 4 cycles of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel and docetaxel.

The distance covered in the 6MWT and variables associated with functional capacity did not vary significantly between the groups in regards to chemotherapy (adjuvant or neoadjuvant) or the use of hormone therapy within the periods analysed. Regarding the variation in the patients' functional capacities, only the Borg dyspnoea index displayed significant differences between these two types of chemotherapies, with higher values observed for the neoadjuvant group at the 6th month post-RT ($p=0.039$) and in the group undergoing hormone therapy in the pre-RT period ($p=0.037$).

Regarding the radiotherapy device used for treatment (Linear Accelerator or Cobalt 60), it was observed that the distance covered in the 6MWT and the variables related to functional capacity, at rest, did not differ significantly between the groups. However, after the 6MWT, the group that received treatment with the Cobalt 60 demonstrated higher Borg dyspnoea index values, and this difference was significant at the 1st and 6th months post-RT ($p=0.014$ and $p=0.023$). Regarding the variation in functional capacity, the Borg dyspnoea and fatigue indices were also increased in the group that received radiotherapy with the Cobalt 60.

Table 6

The median resting HR was generally higher in patients who had received irradiation to both the breast and supraclavicular fossa (SCF) tissues as compared to those with irradiation to the breast only, and this difference was significant only in the post-RT period ($p=0.047$). Following the 6MWT, the group for which the irradiated area encompassed both the breast and SCF covered, before radiotherapy, a larger median distance in the 6MWT as compared to that covered during the post-RT period, but this difference was not significant. Regarding HR, the breast-only group demonstrated higher values in the pre-RT period, and in the post-RT period, the breast+SFC group demonstrated higher values (median = 116.5) than the breast-only group (median = 95.0), and this difference was statistically significant ($p=0.045$). Measurements for SpO₂ and the Borg dyspnoea index did not display significant difference between groups. However, the Borg fatigue index was, in general, higher for the breast+SCF group, and this difference was significant in the 2nd month post-RT ($p=0,046$).

Table 7

Assessing the variation in functional capacity parameters relative to the irradiated area did not reveal significant differences between groups.

DISCUSSION

This study was the first to assess and follow IPmax, EPmax and PEF of women subjected to radiotherapy for the treatment of breast cancer. In particular, we measured variables IPmax, EPmax and PEF that remain poorly characterised and performed the 6MWT for the first time in this population on a before, after and monthly basis after radiotherapy.

All women who participated in this study had similar ages and physical characteristics, thus confirming the homogeneity of the study population. In addition, their clinical characteristics were in agreement with the literature regarding breast cancer laterality, the most frequent type of tumour and the breast and SFC irradiation doses^{16,17}.

The variables for lung and functional capacities were assessed each month post-RT to analyse whether significant changes occurred, in which case we also took into account the acute and chronic phases of lung lesions resulting from radiotherapy. Actinic pneumonitis typically occurs within 4 to 16 weeks after radiotherapy is concluded, and its impact depends on the intensity of the aggression, the affected lung volume and the pre-existing pulmonary reserve^{18,19,20}. If the threshold for potential full recovery is crossed, pneumonitis can evolve into pulmonary fibrosis, which occurs 24 to 48 weeks after radiotherapy and is considered the chronic phase. Pulmonary fibrosis can be detected via X-ray in greater than 87% of women¹⁹. In this study, the IPmax values were significantly higher in the 2nd month post-RT, during the acute phase of lung injury, but then these values adopted a decreasing trend until the 6th month post-RT, when the chronic phase of lung injury begins. Moreover, the EPmax results demonstrated a similar pattern as those for IPmax and did not demonstrate significant differences. The maximal PEF measurements also did not display significant differences between periods, although the maximum values were observed in the 4th month post-RT, i.e.,

in the acute phase of lung injury, with these values decreasing during subsequent months of follow-up.

Variables related to functional capacity were assessed using the 6MWT because this test had been shown to correlate to activities of daily living, had been validated for various populations, including populations with cardiopulmonary disorders, and had not yet been used in studies with women subjected to radiotherapy treatment for breast cancer^{7,9,21}. In this study, although the differences were not significant between periods, larger distances were generally observed pre-RT, post-RT and in the 3 months following RT. Starting at the 4th month post-RT, there was a reduction in the covered distance, which is similar to that observed for lung capacity. In comparison, the Borg dyspnoea and fatigue indices displayed increasing values with time, and the Borg fatigue index displayed a significant increase at the 5th and 6th months post-RT. This study further showed that the period between 1 and 6 months post-RT was significantly related to the reduction in lung and functional capacities of this population. Previous studies that have assessed the pulmonary function of women subjected to radiotherapy treatment for breast cancer have shown great variability in the time at which the reduction in pulmonary function is identified, as this may occur between 1 and 6 months post-RT but can also occur as late as 2 years post-RT^{4,6,22}.

IPmax and EPmax displayed direct associations with the distance covered in the 6MWT, where shorter distances covered were associated with reduced muscle strength. This association is important in the sense that vital capacity starts to decrease when there is a decline in the strength of the respiratory muscles to at least 50% of the predicted value²³. Moreover, the distance covered in the 6MWT was inversely correlated to the Borg dyspnoea index, which in turn was inversely associated with EPmax and PEF, thus confirming the usefulness of 6MWT as an indicator of alterations in lung and functional capacity. Specific

conditions of the patients' treatments were also considered in assessing whether different therapies would lead to different measurements of the study variables. For example, the timing of chemotherapy applied, either adjuvant or neoadjuvant, was considered, and this variable resulted in significant differences in PEF. In particular, the PEF values were higher in patients subjected to neoadjuvant treatment in all of the time periods assessed, and these values were significantly higher in the pre- and post-RT periods. Previous studies have confirmed that such differences may occur because patients subjected to neoadjuvant treatment have a longer interval between chemotherapy and the start of radiotherapy, thus allowing for pulmonary function recovery^{4,24}. The Borg dyspnoea index showed a significant difference in the 6th month post-RT, with higher values observed in the neoadjuvant group. However, when considering all periods assessed, this variable fluctuated between groups, and it could not be ascertained whether patients receiving neoadjuvant treatment experienced more significant dyspnoea.

Some studies have suggested that hormone therapy increases the secretion of transforming growth factor- β (TGF- β), which potentiates pulmonary fibrosis resulting from radiotherapy and leads to reductions in pulmonary function, whereas other studies have not reported this relationship between hormone therapy and fibrotic disorder^{22,25,26}. In the current study, the use of hormone therapy had no influence on the patients' lung and functional capacities post-RT.

When analysing the device used in radiotherapy treatment, the group that received treatment with the Cobalt 60 displayed higher Borg fatigue and dyspnoea indices when compared to those that received treatment with the Linear Accelerator (LA) instrument, which indicates that the former device may provide greater functional effects. In particular, this significant advantage of the Cobalt 60 device demonstrated particularly interesting results regarding dyspnoea, for which the difference was significant in 4 of the 8 time periods assessed. A

previous study comparing these devices analysed the quality of life of women subjected to conservative treatment for breast cancer and found no significant difference between devices²⁷. However, the present was the first to compare lung and functional capacities relative to the LA and Cobalt 60 devices; furthermore, it is important to note that only 5 patients in this study underwent radiotherapy with the Cobalt 60, and the difference compared to those that underwent treatment using LA was considerable.

Differences in the effects of radiotherapy have been demonstrated between patients who received local irradiation of the breast and those who received local irradiation combined with regional lymph node irradiation, with the latter group showing a significant reduction in pulmonary function tests^{1,28}. In this study, the variables for lung capacity did not differ in regards to the irradiated area. However, the variables for functional capacity, HR and the Borg indices were higher in the group that received irradiation in both the breast and SCF. In addition, although a non-significant difference was observed, the distance covered in the 6MWT by the breast + SCF group after RT was smaller than that covered by the breast-only group.

This study showed limitations in regards to the small sample size and heterogeneous treatments to which the patients had been subjected, all of which could have influenced the significance of the differences between the periods assessed.

Based on the data obtained, it was concluded that patients subjected to radiotherapy treatment for breast cancer exhibited reduced lung and functional capacities during the first 6 months post-RT, and we believe these patients should be followed-up on a monthly basis to identify and monitor any such alterations. Moreover, the functional capacity assessed by the 6MWT was associated with the lung capacity of women subjected to radiotherapy treatment for breast cancer.

The Author(s) declare(s) that there is no conflict of interest.

REFERENCES

- 1- Spyropoulou D, Leotsinidis M, Tsiamita M, Spiropoulos K, Kardamakis D. Pulmonary function testing in women with breast cancer treated with radiotherapy and chemotherapy. *In vivo* 2009; 23: 867-872.
- 2- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133-1144.
- 3- 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 GR, Veronesi U. The evolution of the conservative approach to breast cancer. *The Breast* 2007; 16: 120-129.
- 4- 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* 2005; 17: 39-46.
- 5- 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.
- 6- Krengli M, Sacco M, Loi G, Masini L, Ferrante D, Gambaro G, Ronco M, Magnani C, Carriero A. Pulmonary changes after radiotherapy for conservative treatment of breast cancer: a prospective study. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys* 2008; 70: 1460-1467.
- 7- Enright PL. The Six-Minute Walk Test. *Respir Care* 2003; 48: 783-785.
- 8- Rejbi IBC, Trabelsi Y, Chouchene A, Turkia WB, Saad HB, Zbidi A, Kerken A, Tabka Z. Changes in six-minute walking distance during pulmonar rehabilitation in patients with COPD and in healthy subjects. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 209-215.
- 9- Alhamad EH. The six-minute walk test in patients with pulmonar sarcoidosis. *Ann Thorac Med* 2009; 4: 60-64.
- 10- Fan M, Marks LB, Lind P, Hollis D, Woel RT, Bentel GG, Anscher MS, Shafman TD, Coleman E, Jaszczak RJ, Munley MT. Relating radiation-induced regional lung injury to changes in pulmonary function tests. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 311-317.
- 11- American Thoracic Society Statement. Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
- 12- Rodrigues F, Bárbara C. Pressões máximas respiratórias: proposta de um protocolo de procedimentos. *Rev Port de Pneumol* 2000; 6: 297-307.
- 13- Parreira VF, França DC, Zampa CC, Fonseca MM, Tomich GM, Britto RR. Pressões respiratórias máximas: valores encontrados e preditos em indivíduos saudáveis. *Rev bras fisioter* 2007; 11: 361-368.

- 14- Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol* 2002; 28: S1-S82.
- 15- Neppelenbroek GA, Filho FM, Cunha SP, Duarte G, Costa AG, Spara P, Gelonezi GM. Investigação do fluxo expiratório máximo em gestantes saudáveis. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27: 37-43.
- 16- Motwani SB, Strom EA. Radiation therapy in early and advanced breast cancer. *Breast Cancer*, 2006; pp. 353-379.
- 17- Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Muksh BN. Breast Cancer Subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival. *Clin Med Res* 2009; 7: 4-13.
- 18- 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 Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 411-419.
- 19- Järvenpää R, Holli K, Pitkänen M, Hyödynmaa S, Rajala J, Lahtela SL, Ojala A. Radiological pulmonary findings after breast cancer irradiation: A prospective study. *Acta Oncol* 2006; 45: 16-22.
- 20- Vagane R, Danielsen T, Fossa SD, Lokkevik E, Olsen DR. Late regional density changes of the lung after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2009; 90: 148-152.
- 21- Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk teste: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J* 2009; 39: 495-501.
- 22- Jaén J, Vázquez G, Alonso E, De Las Peñas MD, Díaz L, De Las Heras M, Pérez-Regadera JF. Long-term changes in pulmonary function after incidental lung irradiation for breast cancer: a prospective study with 7-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e565-e570.
- 23- Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD. Antecipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2001; 58: 893-898.
- 24- 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.
- 25- Dörr W, Bertmann S, Herrmann T. Radiation induced lung reactions in breast cancer therapy. Modulating factors and consequential effects. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 567-73.
- 26- Haydont V, Riser BL, Aigueperse J, Brotons MCV. Specific signals involved in the long-term maintenance of radiation-induced fibrogenic differentiation: a role for CCN2 and low concentration of TGF- β 1. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294: C1332-1341.
- 27- Munshi A, Dutta D, Budrukkar A, Jalali R, Sarin R, Gupta S, Ghosh J, Bajpai J, Parmar V, Nair N, Badwe R. Impact of adjuvant radiation therapy photon energy on quality of life after breast conservation therapy: Linear accelerator versus the cobalto machine. *J Cancer Res Ther* 2012; 8: 361-366.

- 28- Lind PA, Rosfors S, Wennberg B. Pulmonary function following adjuvant chemotherapy and radiotherapy for breast cancer and the issue of three-dimensional treatment planning. *Radiother Oncol* 1998; 49: 245-254.

Table 1: Clinical characteristics of the subjects (Belo Horizonte/ UFMG - 2015).

Clinical characteristic	N (%)	Median (1Q-3Q)
Breast		
Left	14 (43.8)	
Right	14 (43.8)	
Right/Left	4 (12.4)	
Anatomical-pathological		
Invasive ductal carcinoma	28 (87.5)	
Invasive lobular carcinoma	3 (9.3)	
Colloid carcinoma	1 (3.2)	
Surgery		
Mastectomy	17 (53.1)	
Breast-conserving	15 (46.9)	
Breast reconstruction		
None	28 (87.4)	
Late	2 (6.3)	
Immediate	2 (6.3)	
Chemotherapy		
Adjuvant	19 (59.3)	
Neoadjuvant	10 (31.3)	
Both	1 (3.1)	
None	2 (6.3)	
Hormone therapy		
Yes	26 (81.2)	
No	6 (18.8)	
Radiotherapy		
Irradiated area		
Breast	8 (25.0)	
Breast and Supraclavicular fossa	24 (75.0)	
Device		
Linear accelerator	27 (84.4)	
Cobalt 60	5 (15.6)	
Dose (centigrays)		
Breast - daily dose		180 (180-180)
Breast - total dose		5,040 (5,000-5,400)
Fossa - daily dose		180 (180-180)
Fossa - total dose		5,040 (5,000-5,400)
Total boost		1,000 (900-1,000)

Table 2: Evolution of walking distance of women in radiotherapy after breast cancer (Belo Horizonte/ UFMG – 2015).

Period	Mean	Standard deviation	Median**	Q1 - Q3	p-value
Pre-RT	442,1	63,1	433,0	401,3 - 482,5	
Post-RT	445,0	58,8	439,0	398,3 - 486,0	
1 st month post-RT	441,8	60,0	432,0	409,0 - 477,5	
2 nd month post-RT	436,0	53,9	434,0	408,0 - 466,8	
3 rd month post-RT	436,2	54,1	431,5	405,8 - 465,0	0,153
4 th month post-RT	429,5	54,8	432,0	385,0 - 473,3	
5 th month post-RT	430,9	50,9	429,0	385,3 - 473,3	
6 th month post-RT	430,3	48,9	430,0	399,0 - 475,5	

Non-parametric Friedman test.

** Distinct superscripts indicate significant differences (Wilcoxon test).

Pre-RT: before radiotherapy

Post-RT: post-radiotherapy

Table 3: Variation of the Borg fatigue index (rest x 6MWT) in women in radiotherapy after breast cancer (Belo Horizonte/ UFMG – 2015).

Period	Mean	Standard deviation	Median**	Q1 - Q3	p-value
Pre	2.4	2.1	2.0 a	1.0 - 4.5	
Post-RT	3.1	2.6	2.0 ab	1.0 - 4.8	
1 st month post-RT	3.3	2.6	2.5 ab	2.0 - 4.0	
2 nd month post-RT	2.9	2.2	2.5 ab	1.0 - 3.8	
3 rd month post-RT	2.9	2.2	2.5 ab	1.0 - 3.8	0.043*
4 th month post-RT	3.1	2.5	3.0 ab	1.0 - 4.0	
5 th month post-RT	3.7	2.6	3.0 b	1.3 - 6.0	
6 th month post-RT	3.8	2.5	3.0 b	2.0 - 6.8	

Non-parametric Friedman test.

** Distinct superscripts indicate significant differences (Wilcoxon test).

Pre-RT: before radiotherapy

Post-RT: post-radiotherapy

Table 4: Correlation between the distance in the 6MWT and the IPmax, EPmax, PEF and Borg dyspnoea and fatigue index values in women in radiotherapy after breast cancer (Belo Horizonte/ UFMG – 2015).

Period	6MWT									
	IPmax		EPmax		PEF		Borg dyspnoea index		Borg fatigue index	
	R	p-value	R	p-value	R	p-value	R	p-value	R	p-value
Pre-RT	0.453	(0.009)*	0.111	(0.546)	0.056	(0.759)	-0.232	(0.202)	0.032	(0.861)
Post-RT	0.458	(0.008)*	0.213	(0.243)	0.054	(0.770)	-0.303	(0.092)	-0.077	(0.677)
1 st month post-RT	0.412	(0.019)*	0.243	(0.180)	0.181	(0.320)	-0.292	(0.105)	-0.149	(0.415)
2 nd month post-RT	0.511	(0.003)*	0.318	(0.076)	0.192	(0.292)	-0.140	(0.445)	-0.078	(0.670)
3 rd month post-RT	0.537	(0.002)*	0.410	(0.020)*	0.238	(0.189)	-0.274	(0.129)	-0.034	(0.855)
4 th month post-RT	0.236	(0.193)	0.084	(0.649)	0.088	(0.633)	-0.034	(0.852)	-0.152	(0.408)
5 th month post-RT	0.243	(0.181)	0.090	(0.625)	0.071	(0.699)	-0.293	(0.103)	0.000	(0.999)
6 th month post-RT	0.382	(0.031)*	0.115	(0.529)	0.218	(0.231)	-0.354	(0.047)*	0.020	(0.912)

Spearman's correlation coefficient (p-value).

6MWT: 6-minute walk test

IPmax: maximal inspiratory pressure

EPmax: maximal expiratory pressure

PEF: peak expiratory flow

Pre-RT: before radiotherapy

Post-RT: post-radiotherapy

Table 5: Correlation between the Borg dyspnoea and fatigue indices and the IPmax, EPmax and PEF values in women in radiotherapy after breast cancer (Belo Horizonte/UFMG – 2015).

Period	BORG dyspnoea index			BORG fatigue index		
	IPmax	EPmax	PEF	IPmax	EPmax	PEF
Pre-RT	-0.137 (0.456)	-0.003 (0.988)	0.157 (0.391)	0.023 (0.899)	-0.165 (0.366)	0.160 (0.383)
Post-RT	-0.118 (0.520)	-0.216 (0.236)	-0.325 (0.070)	-0.071 (0.699)	-0.111 (0.546)	-0.292 (0.104)
1 st month post-RT	-0.173 (0.343)	0.110 (0.550)	0.068 (0.710)	-0.183 (0.317)	-0.021 (0.909)	-0.150 (0.414)
2 nd month post-RT	-0.082 (0.654)	-0.127 (0.490)	-0.098 (0.549)	-0.150 (0.412)	-0.168 (0.359)	-0.162 (0.377)
3 rd month post-RT	-0.171 (0.349)	-0.311 (0.083)	-0.082 (0.654)	0.011 (0.952)	-0.178 (0.330)	-0.240 (0.186)
4 th month post-RT	-0.112 (0.543)	-0.390 (0.027)*	-0.365 (0.040)*	-0.193 (0.291)	-0.289 (0.109)	-0.219 (0.229)
5 th month post-RT	-0.304 (0.090)	-0.242 (0.181)	-0.183 (0.317)	-0.081 (0.658)	-0.072 (0.695)	0.046 (0.804)
6 th month post-RT	-0.304 (0.091)	-0.220 (0.227)	-0.245 (0.176)	-0.143 (0.434)	-0.288 (0.110)	-0.097 (0.597)

Spearman's correlation coefficient (p-value).

IPmax: maximal inspiratory pressure

EPmax: maximal expiratory pressure

PEF: peak expiratory flow

Pre-RT: before radiotherapy

Post-RT: post-radiotherapy

Table 6: Comparison of the variation in the Borg dyspnoea and fatigue indices (rest x 6MWT) according to the type of device used for radiotherapy in women after breast cancer (Belo Horizonte/ UFMG – 2015).

Period	Device	BORG dyspnoea index				BORG fatigue index			
		Median	Q1	- Q3	p*	Median	Q1	- Q3	p*
Pre-RT	Accelerator	1.0*	1.0	- 4.0	0.045*	2.0	1.0	- 3.0	0.749
	Cobalt 60	3.0*	2.0	- 6.0		1.0	1.0	- 5.0	
Post-RT	Accelerator	3.0	1.0	- 3.0	0.111	2.0	1.0	- 4.0	0.563
	Cobalt 60	4.0	4.0	- 5.0		5.0	1.0	- 6.0	
1 st month post-RT	Accelerator	2.0*	1.0	- 3.0	0.013*	2.0*	1.0	- 4.0	0.022*
	Cobalt 60	4.0*	4.0	- 5.0		6.0*	5.0	- 7.0	
2 nd month post-RT	Accelerator	2.0*	1.0	- 3.0	0.050*	2.0	1.0	- 3.0	0.062
	Cobalt 60	5.0*	3.0	- 9.0		5.0	3.0	- 8.0	
3 rd month post-RT	Accelerator	3.0	1.0	- 3.0	0.136	2.0	1.0	- 3.0	0.489
	Cobalt 60	4.0	3.0	- 6.0		3.0	1.0	- 7.0	
4 th month post-RT	Accelerator	2.0	1.0	- 4.0	0.147	3.0	1.0	- 4.0	0.338
	Cobalt 60	4.0	3.0	- 6.0		3.0	2.0	- 7.0	
5 th month post-RT	Accelerator	3.0	1.0	- 5.0	0.127	3.0	1.0	- 5.0	0.100
	Cobalt 60	5.0	4.0	- 9.0		7.0	3.0	- 7.0	
6 th month post-RT	Accelerator	2.0*	1.0	- 4.0	0.012*	3.0	2.0	- 6.0	0.066
	Cobalt 60	5.0*	5.0	- 9.0		7.0	4.0	- 7.0	

Mann-Whitney test for the comparison of medians from independent groups.

6MWT: 6-minute walk test

Pre-RT: before radiotherapy

Post-RT: post-radiotherapy

Table 7: Comparison of the BORG fatigue index values after the 6MWT according to breast or breast + supraclavicular fossa treatment in women in radiotherapy after breast cancer (Belo Horizonte/ UFMG – 2015).

Period	Treatment	Mean	Median	Standard deviation	Q1 - Q3	p-value*
Pre-RT	Breast	10.3	8.5	3.8	7.0 - 14.0	0.588
	Breast + SCF	9.3	8.0	3.0	7.0 - 11.0	
Post-RT	Breast	10.1	9.0	3.3	7.5 - 13.0	0.947
	Breast + SCF	10.0	9.0	3.3	8.0 - 11.0	
1 st month post-RT	Breast	9.4	8.5	2.8	7.0 - 11.5	0.391
	Breast + SCF	10.3	9.0	3.4	8.0 - 12.0	
2 nd month post-RT	Breast	8.0	7.5	1.2	7.0 - 9.0	0.046*
	Breast + SCF	10.2	9.0	2.9	8.0 - 12.5	
3 rd month post-RT	Breast	8.6	8.0	2.1	7.0 - 9.5	0.246
	Breast + SCF	9.7	9.0	2.4	7.5 - 11.5	
4 th month post-RT	Breast	8.0	7.5	1.2	7.0 - 9.0	0.052
	Breast + SCF	10.0	9.0	2.9	8.5 - 11.5	
5 th month post-RT	Breast	9.6	9.0	2.4	7.5 - 12.0	0.690
	Breast + SCF	10.1	9.0	2.7	8.0 - 12.5	
6 th month post-RT	Breast	9.1	8.5	2.6	7.5 - 11.0	0.191
	Breast + SCF	10.4	10.0	2.6	8.0 - 13.0	

Mann-Whitney test for comparing the means of independent groups.

6MWT: 6-minute walk test

SCF: supraclavicular fossa

Pre-RT: before radiotherapy

Post-RT: post-radiotherapy

6.2 ARTIGO 2

Avaliação da Força Muscular Respiratória e do Pico de Fluxo Expiratório em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia: Acompanhamento de seis meses

Submetido para publicação no periódico: Fisioterapia e Pesquisa

Avaliação da Força Muscular Respiratória e do Pico de Fluxo Expiratório em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia: Acompanhamento de seis meses

Assessment of Respiratory Muscle Strength and Peak Expiratory Flow in women with breast cancer undergoing radiotherapy: six months follow up

**Renata de Carvalho Schettino¹, Marcelo Velloso², Karla de Carvalho Schettino³,
Geovanni Dantas Cassali⁴**

- 1- Doutoranda em Patologia Geral pela Faculdade de Medicina da UFMG, MG, Brasil. renataschettino@gmail.com
- 2- Professor Adjunto da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG, MG, Brasil. marcello.vel@gmail.com
- 3- Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia pela Santa Casa de Belo Horizonte, MG, Brasil. karlinhacschettino@hotmail.com
- 4- Professor Titular do Departamento de Patologia Geral da UFMG, MG, Brasil. geovanni.cassali@gmail.com

**Hospital das Clínicas – UFMG, Laboratório de Patologia Comparada -
Departamento de Patologia Geral ICB/UFMG**

FORÇA MUSCULAR E PICO DE FLUXO NO CANCER DE MAMA

**Renata de Carvalho Schettino,
Laboratório de Patologia Comparada-icb/UFMG
Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627
CEP 31.270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais.
Telefone: 55 (31) 3409-2891
Fax: 55 (31) 3409-2886
E-mail: renataschettino@gmail.com**

RESUMO

As alterações pulmonares decorrentes da radioterapia são clinicamente assintomáticas na maioria das pacientes e muitas vezes subdiagnosticadas. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da radioterapia na força muscular respiratória e no pico de fluxo expiratório de mulheres em tratamento para o câncer de mama. Participaram do estudo 32 mulheres em tratamento para o câncer de mama, avaliadas, nos anos de 2008 a 2010, antes, após e durante seis meses de acompanhamento mensal do tratamento radioterápico. Foram mensuradas a pressão inspiratória máxima, a pressão expiratória máxima e o pico de fluxo expiratório. A pressão inspiratória máxima apresentou redução significativa nos períodos imediatamente após a radioterapia e no primeiro mês pós-radioterapia ($p=0,045$) e as pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante apresentaram valores do pico de fluxo expiratórios significativamente inferiores aos observados para o grupo neoadjuvante nos períodos pré-radioterapia e pós-radioterapia ($p=0,007$ e $p=0,012$ respectivamente). Mulheres submetidas à radioterapia no tratamento do câncer de mama apresentam redução da pressão inspiratória máxima no primeiro mês pós-radioterapia e o pico de fluxo expiratório é uma variável pulmonar que não sofre influência do tratamento radioterápico.

Palavras-chave: Neoplasias da mama; Radioterapia adjuvante/efeitos adversos; Sistema Respiratório/efeitos de radiação; Força Muscular Respiratória; Pico de Fluxo Expiratório.

ABSTRACT

Pulmonary changes resulting from radiation therapy are clinically asymptomatic in most patients and often underdiagnosed. The aim of this study was to evaluate the effects of radiation therapy on respiratory muscle strength and peak expiratory flow in women undergoing treatment for breast cancer. The study included 32 women treated for breast cancer, evaluated, from 2008 to 2010, before, during, and after six months of "follow up" of radiotherapy. Maximal inspiratory pressure, maximal expiratory pressure and peak expiratory flow were measured. The maximum inspiratory pressure declined significantly in periods immediately after radiotherapy and the first month post-radiotherapy ($p = 0.045$) and patients undergoing adjuvant chemotherapy showed peak expiratory flow significantly lower than those observed for the neoadjuvant group in pre-radiotherapy periods and post-radiation therapy ($p = 0.007$ and $p = 0.012$ respectively). Women undergoing radiotherapy in the treatment of breast cancer have decreased maximal inspiratory pressure in the first month post-radiotherapy and peak expiratory flow is a lung variable not influenced by radiotherapy.

Key Words: Breast neoplasms; Radiotherapy adjuvant/ adverse effects; Respiratory system/ radiation effects; Respiratory muscle strength; Expiratory Peak Flow Rate.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama representa uma das principais causas de morte entre as mulheres e sua incidência aumenta um por cento a cada ano¹. O tratamento consiste na intervenção cirúrgica, na terapia sistêmica e na radioterapia, responsável por uma significativa diminuição na taxa

de recorrência local, sendo considerado em risco de recorrência, o volume da mama a ser irradiado^{2,3}.

A radioterapia na mama, parede torácica e nos linfonodos regionais é comumente usada no tratamento do câncer de mama. Durante esse tratamento, um dos principais órgãos em risco é o pulmão, ocasionando anormalidades radiológicas e alterações na função pulmonar⁴.

Medidas de função pulmonar como capacidade vital (CV), capacidade vital forçada (CVF), capacidade pulmonar total (CPT), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), fluxo expiratório forçado (FEF₂₅₋₇₅) e capacidade de difusão do monóxido de carbono são comumente analisadas em estudos que consideram os efeitos pulmonares da radioterapia no tratamento do câncer de mama^{4,5,6,7}. Tais medidas apresentam redução nos primeiros três a nove meses após tratamento radioterápico com recuperação parcial em até 12 meses, podendo ocorrer piora progressiva até 8 a 10 anos após a radioterapia^{4,5,6,7}.

As alterações pulmonares decorrentes da radioterapia são clinicamente assintomáticas na maioria das pacientes e muitas vezes são subdiagnosticadas. Portanto, esta entidade clínica deve ser mais explorada, dada a longevidade das pacientes com câncer de mama e o potencial impacto da lesão pulmonar na qualidade de vida⁴.

Na revisão da literatura não foram encontrados estudos que avaliassem a força muscular respiratória e o pico de fluxo expiratório em mulheres com câncer de mama submetidas ao tratamento radioterápico. Além disso, é importante ressaltar que a praticidade, disponibilidade e baixo custo dos equipamentos capazes de avaliar a força muscular respiratória e o pico de fluxo expiratório facilitaria a avaliação dessas pacientes em todos os lugares e poderia diminuir o subdiagnóstico das alterações pulmonares decorrentes da radioterapia. Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da radioterapia na força muscular respiratória e no pico de fluxo expiratório de mulheres em tratamento para o câncer de mama com acompanhamento de seis meses após finalização do tratamento radioterápico.

METODOLOGIA

Este estudo prospectivo e comparativo foi realizado no Hospital das Clínicas (HC-UFGM), no período de março de 2008 a dezembro de 2012, investigando as alterações da força muscular respiratória e do pico de fluxo expiratório em indivíduos tratados com radioterapia devido ao câncer de mama.

Os participantes desse estudo foram 41 mulheres, não tabagistas, com diagnóstico documentado de câncer de mama, tratadas cirurgicamente e submetidas à quimioterapia sistêmica, com proposta de radioterapia adjuvante, nenhuma evidência clínica de passado ou presente de doença pulmonar benigna ou maligna. Não participaram do estudo aquelas submetidas à radioterapia concomitante à quimioterapia. O cálculo de poder 80% foi realizado indicando uma amostra de 39 pacientes.

Os indivíduos foram recrutados no serviço de Fisioterapia do Hospital das Clínicas UFGM, sendo o estudo aprovado pelo comitê de ética em pesquisas sob o parecer ETIC 605/07. O consentimento livre e esclarecido foi obtido pelo pesquisador no momento do acolhimento, antes da realização de qualquer teste.

Os dados foram coletados antes do início da radioterapia, imediatamente após a finalização das sessões radioterápicas determinadas e mensalmente até completar seis meses após o

termino das sessões de radioterapia. Foram avaliadas a força muscular respiratória - pressão inspiratória máxima (Pimax) e pressão expiratória máxima (Pemax) - e o pico de fluxo expiratório (PFE).

As Pimax e Pemax foram avaliadas por meio do manovacuômetro analógico (Comercial Médica, SP, BR) com intervalo operacional de 0 a 240 cmH₂O, bocal e clipe nasal. As pressões foram registradas, respectivamente, a partir de volume residual e capacidade pulmonar total, com a participante sentada confortavelmente, com encosto e pés apoiados. Para a medida da Pimáx 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 Pemáx 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 um segundo. O maior valor de três medidas reprodutíveis (variação menor que 10%) foi considerado^{8,9}.

As medidas do PFE foram realizadas com aparelho portátil Mini-Wright Peak Flow Meter (Clement Clark International, England) em Litros/minuto. A participante, em posição ortostática, foi orientada a realizar uma expiração máxima forçada no bocal a partir de uma inspiração máxima. O maior valor de três medidas reprodutíveis (variação menor que 10%) foi considerado^{10,11}. Cada variável foi avaliada por um mesmo examinador pré-radioterapia, pós-radioterapia e mensalmente até seis meses pós-radioterapia.

Durante o estudo, as participantes não foram submetidas a terapias de reabilitação para promoção de melhoras no desempenho pulmonar.

Na análise estatística, os dados foram submetidos a análises uni e bivariadas com o auxílio do *software SPSS (Statistical Package for the Social Science)*. Segundo o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, as características estudadas não seguiram distribuição normal. A comparação de grupos dependentes foi realizada utilizando os testes não paramétricos de Friedman e de Wilcoxon e para grupos independentes, Mann-Whitney. O coeficiente de correlação não paramétrico de Spearman foi utilizado para avaliar a associação entre variáveis. As diferenças e associações encontradas foram consideradas estatisticamente significativas com nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Das 41 mulheres que preencheram os critérios de inclusão e iniciaram o acompanhamento, nove não finalizaram os seis meses de acompanhamento, sendo que sete abandonaram o tratamento fisioterápico, uma apresentou complicações cardíacas durante a radioterapia e uma foi a óbito durante o tratamento radioterápico. Sendo assim, a amostra analisada constou de 32 mulheres.

A maioria das pacientes se encontrava na faixa etária de 41 a 60 anos (78,2%). Os coeficientes de variação da idade (18,5%), da altura (3,0%), do peso (23,0%) e do índice de massa corporal (IMC) (21,0%) apresentaram baixa variabilidade. A distribuição das pacientes de acordo com as características clínicas consideradas foi apresentada na tabela 1.

Tabela 1.

Para avaliar a evolução das variáveis, os resultados de cada um dos parâmetros foram avaliados antes da radioterapia, após e mensalmente até completar seis meses de acompanhamento pós-radioterapia (pós-RT).

A partir da análise da Tabela 2 foi possível observar que existe diferença estatisticamente significativa quanto a Pimax entre ao menos dois períodos segundo o teste não paramétrico de comparação de grupos dependentes de Friedman. Observou-se que os períodos imediatamente após a radioterapia (pós-RT) e o primeiro mês pós-RT apresentaram os menores valores de Pimax sendo a diferença entre estes períodos com o terceiro mês pós-RT significativa ($p=0,045$). A Pemax ($p=0,097$) e o PFE ($p=0,379$) não apresentaram diferenças significativas entre os períodos avaliados. No entanto, é possível observar na tabela 3, que o menor valor da Pemax ocorreu no primeiro mês pós-RT assim como a Pimax.

Tabelas 2 e 3.

As variáveis de Pimax, Pemax e PFE das 32 pacientes acompanhadas foram analisadas considerando a quimioterapia (se adjuvante ou neoadjuvante), a hormonioterapia (se fizeram uso ou não), a área irradiada (se somente mama ou mama e fossa supra-clavicular) e o tipo de aparelho utilizado no tratamento radioterápico (se Cobalto 60 ou Acelerador linear).

Considerando o tratamento quimioterápico, as medidas de Pimax e de Pemax não apresentaram diferenças significativas entre a terapia adjuvante e a neoadjuvante em nenhum dos períodos avaliados. No entanto, ao analisar o PFE foi possível observar que as pacientes submetidas à terapia adjuvante apresentaram valores medianos inferiores aos observados para o grupo neoadjuvante em todos os períodos avaliados, sendo que esta diferença foi estatisticamente significativa nos períodos pré-RT e pós-RT (tabela 4).

Tabela 4.

Ao analisar a utilização ou não de hormonioterapia, a área irradiada e o tipo de aparelho utilizado no tratamento radioterápico, as variáveis Pimax, Pemax e PFE não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos períodos avaliados.

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a evolução da força muscular respiratória e do pico de fluxo expiratório de mulheres submetidas à radioterapia para tratamento do câncer de mama durante todo o período do tratamento, com “*follow-up*” de seis meses.

As variáveis de força muscular respiratória (Pimax e Pemax) apresentaram comportamentos similares apesar de somente a Pimax ter apresentado diferença estatisticamente significativa. Ambas as variáveis, Pimax e Pemax, apresentaram redução dos seus valores nos períodos pós-radioterapia e um mês pós-radioterapia, havendo recuperação no segundo mês com maior valor dessas variáveis detectados no terceiro mês pós-radioterapia. A partir do quarto mês houve declínio dos valores, chegando ao sexto mês pós-radioterapia com valores semelhantes ao do período pré-radioterapia.

Um estudo prévio realizado pelo nosso grupo de pesquisa mostrou tendência de redução dessas variáveis quando comparados os períodos pré e pós-radioterapia, sendo esta tendência confirmada neste estudo em relação à Pimax¹². Estudo realizado com 24 pacientes submetidas

à quimioterapia para tratamento do câncer de mama avaliou a Pimax e a Pemax um mês e três meses após a quimioterapia e encontrou redução significativa da Pemax um mês após o tratamento quimioterápico e recuperação no terceiro mês pós tratamento¹³. O mesmo comportamento foi encontrado para a Pimax, mas sem significância estatística. Considerando o tratamento radioterápico, o presente estudo foi o primeiro a avaliar a Pimax e a Pemax encontrando resultados similares.

O pico de fluxo expiratório não apresentou diferença significativa em nenhum dos períodos avaliados durante este estudo. A avaliação desta variável foi realizada no intuito de observar se as pacientes submetidas à radioterapia no tratamento do câncer de mama apresentavam valores de PFE que indicassem doença obstrutiva em algum dos períodos avaliados, pois é sabido que a pneumonite actínica é uma complicação pulmonar precoce da radioterapia¹⁴.

No entanto, ao analisar as pacientes em relação ao tratamento quimioterápico a que elas foram submetidas, o PFE apresentou diferença significativa nos períodos pré-radioterapia e pós-radioterapia sendo inferior no grupo das mulheres submetidas ao tratamento quimioterápico adjuvante. Sendo assim, parece que o padrão obstrutivo apresentado por essas mulheres se deve ao tratamento quimioterápico adjuvante realizado próximo ao início da radioterapia e não à radioterapia propriamente dita, considerando que nos meses seguintes de acompanhamento não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.

Alguns estudos sugerem que a hormonioterapia aumenta significativamente a incidência de pneumopatia decorrente da radioterapia enquanto outros não confirmam tal afirmação^{5,15,16}. No presente estudo, ao se comparar as pacientes que fizeram uso da hormonioterapia com aquelas que não o fizeram não foi encontrada diferença significativa em relação à Pimax, Pemax e PFE, mesmo considerando que 81% delas foram submetidas à hormonioterapia.

Ao considerar a área irradiada, algumas pacientes foram submetidas à irradiação somente da mama e outras foram irradiadas na mama e na fossa supra-clavicular. Spyropoulou e colaboradores 2009 sugerem que pacientes submetidas à irradiação da mama e fossa supra-clavicular apresentaram redução significativa da função pulmonar quando comparadas àquelas que irradiaram somente a mama¹. O presente estudo não encontrou diferença significativa das variáveis analisadas em relação à área irradiada.

Os aparelhos utilizados no tratamento radioterápico das pacientes deste estudo foram o Cobalto 60 e o Acelerador Linear, sendo que 84% delas foram tratadas com o Acelerador Linear. Ao comparar as variáveis avaliadas de Pimax, Pemax e PFE em relação ao tipo de aparelho utilizado no tratamento radioterápico não foram encontradas diferenças em nenhum dos períodos avaliados. Ao considerar a literatura científica, não foram encontrados estudos que comparassem a função pulmonar de pacientes submetidas ao tratamento radioterápico em ambos os aparelhos. No entanto, estudo que utilizou questionários de qualidade de vida com domínios de funcionalidade e sintomas não encontrou diferença significativa entre o uso de Cobalto e Acelerador Linear¹⁷.

Limitações deste estudo: a amostra analisada deste estudo não atingiu o n calculado e o uso de equipamentos simples sem interface digital podem ter influenciado na precisão das medidas

CONCLUSÃO

Mulheres submetidas à radioterapia no tratamento do câncer de mama apresentam redução da Pimax no primeiro mês pós-radioterapia. Além disso, o PFE é uma variável de função pulmonar que, nas condições do presente estudo, não sofreu influência do tratamento radioterápico e sim do tratamento quimioterápico adjuvante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Spyropoulou D, Leotsinidis M, Tsiamita M, Spiropoulos K, Kardamakis D. Pulmonary function testing in women with breast cancer treated with radiotherapy and chemotherapy. *In vivo* 2009; 23: 867-872.
- 2- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133-1144.
- 3- 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 GR, Veronesi U. The evolution of the conservative approach to breast cancer. *The Breast* 2007; 16: 120-129.
- 4- Fragkandrea I, Kouloulias V, Mavridis P, Zettos A, Betsou S, Georgolopoulou P, Sotiropoulou A, Gouliamos A, Kouvaris I. Radiation induced pneumonitis following whole breast radiotherapy treatment in early breast cancer patients treated with breast conserving surgery: a single institution study. *Hippokratia* 2013; 3: 233-238.
- 5- Erven K, Weltens C, Nackaerts K, Fieuws S, Decramer M, Lievens Y. Changes in pulmonary function up to 10 years after locoregional breast irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2012; 82: 701-707.
- 6- Krengli M, Sacco M, Loi G, Masini L, Ferrante D, Gambaro G, Ronco M, Magnani C, Carriero A. Pulmonary changes after radiotherapy for conservative treatment of breast cancer: a prospective study. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys* 2008; 70: 1460-1467.
- 7- 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.
- 8- Rodrigues F, Bárbara C. Pressões máximas respiratórias: proposta de um protocolo de procedimentos. *Rev Port de Pneumol* 2000; 6: 297-307.
- 9- Parreira VF, França DC, Zampa CC, Fonseca MM, Tomich GM, Britto RR. Pressões respiratórias máximas: valores encontrados e preditos em indivíduos saudáveis. *Rev bras fisioter* 2007; 11: 361-368.
- 10- Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol* 2002; 28: S1-S82.
- 11- Neppelenbroek GA, Filho FM, Cunha SP, Duarte G, Costa AG, Spara P, Gelonezi GM. Investigação do fluxo expiratório máximo em gestantes saudáveis. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27: 37-43.
- 12- Schettino RC, Jotta LMG, Cassali GD. Função pulmonar em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia: um estudo piloto. *Rev Fisioter Pesq* 2010; 17: 248-252.
- 13- Fanfulla F, Pedrazzoli P, Da Prada GA, Bruschi C, Dacosto E, Zambelli A, Della Cuna GR, Rampulla C. Pulmonary function and complications following chemotherapy and stem cell support in breast cancer. *Eur Respir J* 2000; 15: 56-61.
- 14- 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. 2006; 45:16-22.
- 15- 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.

- 16- Dörr W, Bertmann S, Herrmann T. Radiation induced lung reactions in breast cancer therapy. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(9):567-573.
- 17- Munshi A, Dutta D, Budrukkar A, Jalali R, Sarin R, Gupta S, Ghosh J, Bajpai J, Parmar V, Nair N, Badwe R. Impact of adjuvant radiation therapy photon energy on quality of life after breast conservation therapy: Linear accelerator versus the cobalto machine. *J Cancer Res Ther* 2012; 8: 361-366.

Tabela 1: Distribuição das pacientes segundo as características clínicas (Belo Horizonte/UFMG – 2015).

Características Clínicas	n(%)	Mediana (1Q-3Q)
---------------------------------	-------------	------------------------

Mama	
Esquerda	14 (43,8)
Direita	14 (43,8)
Direita/Esquerda	4 (12,4)
Anátomo Patológico	
Carcinoma Ductal Invasor	28 (87,5)
Lobular Invasor	3 (9,3)
Colóide	1 (3,2)
Cirurgia	
Mastectomia	17 (53,1)
Conservadora	15 (46,9)
Reconstrução mamária	
Não	28 (87,4)
Tardia	2 (6,3)
Imediata	2 (6,3)
Quimioterapia	
Adjuvante	19 (59,3)
Neoadjuvante	10 (31,3)
Ambas	1 (3,1)
Nenhuma	2 (6,3)
Hormonioterapia	
Sim	26 (81,2)
Não	6 (18,8)
Radioterapia	
Área irradiada:	
Mama	8 (25,0)
Mama e FSC	24 (75,0)
Aparelho:	
Acelerador Linear	27 (84,4)
Cobalto 60	5 (15,6)
Dosagem (centigrays):	
Mama dose/dia	180 (180-180)
Mama dose total	5.040 (5.000-5.400)
Fossa dose/dia	180 (180-180)
Fossa dose total	5.040 (5.000-5.400)
Boost total	1.000 (900-1.000)

FSC – Fossa Supra Clavicular

Tabela 2: Evolução da Pimax das pacientes submetidas a radioterapia no tratamento do câncer de mama (Belo Horizonte/UFMG – 2015).

Período	Mediana**	Q1 - Q3	P-valor
Pré-RT	88,0 ^{a,b}	72,0 - 102,0	0,045*

Pós-RT	88,0 ^a	72,0	-	96,0
1º mês Pós-RT	88,0 ^a	80,0	-	96,0
2º mês Pós-RT	88,0 ^{a,b}	80,0	-	104,0
3º mês Pós-RT	88,0 ^b	80,0	-	96,0
4º mês Pós-RT	88,0 ^{a,b}	80,0	-	96,0
5º mês Pós-RT	88,0 ^{a,b}	80,0	-	96,0
6º mês Pós-RT	88,0 ^{a,b}	80,0	-	96,0

RT – radioterapia

* Teste Não Paramétrico de Friedman.

** Sobrescritos distintos representam diferença significativa (Teste de Wilcoxon).

Pré-RT: antes da radioterapia

Pós-RT: após radioterapia

Pimax: pressão inspiratória máxima

Tabela 3: Evolução da Pemax das pacientes submetidas a radioterapia no tratamento do câncer de mama (Belo Horizonte/UFMG – 2015).

Período	Mediana**	Q1	-	Q3	P-valor
Pré-RT	88,0	72,0	-	107,0	0,097

Pós-RT	88,0	74,0	-	104,0
1° mês Pós-RT	88,0	74,0	-	96,0
2° mês Pós-RT	96,0	74,0	-	110,0
3° mês Pós-RT	88,0	80,0	-	104,0
4° mês Pós-RT	88,0	80,0	-	104,0
5° mês Pós-RT	88,0	80,0	-	102,0
6° mês Pós-RT	88,0	80,0	-	102,0

RT – radioterapia

* Teste Não Paramétrico de Friedman.

** Sobrescritos distintos representam diferença significativa (Teste de Wilcoxon).

Pré-RT: antes da radioterapia

Pós-RT: após radioterapia

Pemax: pressão expiratória máxima

Tabela 4: Comparação das condições do PFE segundo o tipo de tratamento quimioterápico das pacientes submetidas a radioterapia no tratamento do câncer de mama (Belo Horizonte/UFMG – 2015).

Período	Terapia	Média	Mediana	Desvio Padrão	Q1 - Q3	P-valor
Pré-RT	Adj.	291,6	300,0	50,6	270,0 - 330,0	0,007

	Neo	362,0	360,0	65,1	310,0	-	380,0	
Pós-RT	Adj.	312,6	310,0	32,3	290,0	-	340,0	0,012
	Neo	363,0	360,0	56,2	330,0	-	400,0	
1º mês pós-RT	Adj.	321,1	330,0	52,5	270,0	-	360,0	0,151
	Neo	358,0	360,0	60,5	300,0	-	400,0	
2º mês pós-RT	Adj.	311,6	320,0	56,8	260,0	-	350,0	0,085
	Neo	356,0	360,0	63,8	300,0	-	410,0	
3º mês pós-RT	Adj.	323,2	330,0	42,0	300,0	-	350,0	0,456
	Neo	349,0	340,0	60,8	310,0	-	360,0	
4º mês pós-RT	Adj.	331,1	340,0	54,0	290,0	-	360,0	0,330
	Neo	358,0	350,0	70,4	320,0	-	400,0	
5º mês pós-RT	Adj.	316,3	310,0	51,2	290,0	-	350,0	0,085
	Neo	352,0	350,0	52,9	320,0	-	390,0	
6º mês pós-RT	Adj.	315,3	310,0	52,8	280,0	-	350,0	0,104
	Neo	347,0	350,0	45,0	330,0	-	370,0	

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

Pré-RT: antes da radioterapia

Pós-RT: após radioterapia

PFE: pico de fluxo expiratório

Adj: adjuvante

Neo: neoadjuvante

6.3 ARTIGO 3

Associação entre alterações pulmonares detectadas em radiografias e capacidade respiratória, força muscular respiratória, pico de fluxo expiratório e capacidade funcional em mulheres submetidas à radioterapia no câncer de mama.

Submetido para publicação no periódico: Revista Radiologia Brasileira

Associação entre alterações pulmonares detectadas em radiografias e capacidade respiratória, força muscular respiratória, pico de fluxo expiratório e capacidade funcional em mulheres submetidas à radioterapia no câncer de mama.

Association between pulmonary changes detected in radiographs and breathing capacity, respiratory muscle strength, peak expiratory flow and functional capacity in women undergoing radiotherapy for breast cancer.

**Renata de Carvalho Schettino¹, Marcelo Velloso², Karla de Carvalho Schettino³,
Reginaldo Figueiredo⁴, José Nelson Mendes Vieira⁵, Geovanni Dantas Cassali⁶**

Schettino RC, Velloso M, Schettino KC, Figueiredo R, Vieira JNM, Cassali GD

**1- Doutoranda em Patologia Geral pela Faculdade de Medicina da UFMG, MG,
Brasil. renataschettino@gmail.com**

**2- Doutor, Professor Associado do Departamento de Fisioterapia da Escola de
Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG, MG, Brasil.
marcello.vel@gmail.com**

**3- Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia pela Santa Casa de Belo
Horizonte, MG, Brasil. karlinhacschettino@hotmail.com**

**4- Doutor, Chefe do Departamento de Anatomia e Imagem da Faculdade de
Medicina da UFMG, MG, Brasil; Membro Titular do Colégio Brasileiro de
Radiologia. figueiredoufmg@gmail.com**

**5- Mestre, Professor Assistente do Departamento de Anatomia e Imagem da
Faculdade de Medicina da UFMG, MG, Brasil. zenelson.vieira@gmail.com**

**6- Doutor, Professor Titular do Departamento de Patologia Geral da UFMG, MG,
Brasil. geovanni.cassali@gmail.com**

**Hospital das Clínicas – UFMG, Laboratório de Patologia Comparada - Departamento
de Patologia Geral ICB/UFMG**

Autor correspondente: Renata de Carvalho Schettino

Laboratório de Patologia Comparada- icb/UFMG

Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627

CEP 31.270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais.

Phone: 55 (31) 3409-2891

Fax: 55 (31) 3409-2886

E-mail: renataschettino@gmail.com

Associação entre alterações pulmonares no câncer de mama.

RESUMO

Objetivo: Verificar a associação entre as alterações pulmonares encontradas nas radiografias de tórax e as alterações de capacidade respiratória, força muscular respiratória, pico de fluxo expiratório e capacidade funcional de mulheres em tratamento para o câncer de mama com proposta de radioterapia adjuvante.

Materiais e Métodos: O estudo incluiu 13 mulheres em tratamento para o câncer de mama submetidas a radioterapia adjuvante. As coletas de dados incluíram imagem radiográfica do tórax; parâmetros de capacidade respiratória; força muscular respiratória; pico de fluxo

expiratório e capacidade funcional. As radiografias e os demais parâmetros foram avaliados nos períodos pré-radioterapia; um mês e seis meses pós-radioterapia e as imagens foram analisadas por dois médicos radiologistas que desconheciam os momentos em que as radiografias foram realizadas.

Resultados: Na análise das radiografias de tórax, observou-se que 46% das pacientes tinham estrias pulmonares lineares; 31% apresentaram opacificação densa e difusa e 23% evidenciaram reações pleurais pré radioterapia e estas alterações se mantiveram após a radioterapia. As pacientes submetidas à mastectomia apresentaram alterações radiográficas ($p=0,07$). No teste de caminhada de seis minutos, o BORG para dispneia ($p=0,014$) e a distância percorrida ($p=0,007$) apresentaram associação significativa com os achados radiográficos. As variáveis avaliadas capacidade respiratória, força muscular respiratória, PFE não apresentaram associação significativa com os achados radiográficos. Entretanto, a Pemáx ($p=0,161$) apresentou valores superiores nas voluntárias sem alterações radiográficas.

Conclusão: Existe associação significativa entre as alterações pulmonares encontradas nas radiografias de tórax e as alterações de capacidade funcional avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos.

Descritores: Neoplasias da mama; Radioterapia adjuvante/efeitos adversos; Radiografia; Sistema Respiratório/efeitos de radiação.

ABSTRACT:

Objective: To investigate the association between pulmonary abnormalities found on chest radiographs and changes in breathing capacity, respiratory muscle strength, peak expiratory flow and functional capacity.

Materials and Methods: The study included 13 women treated for breast cancer with adjuvant radiotherapy proposal. Data collection included radiographic image of the chest;

respiratory capacity parameters; respiratory muscle strength; peak expiratory flow and functional capacity. Radiographs and other parameters were evaluated in pre-radiotherapy periods; one month and six months after radiotherapy and the images were analyzed by two radiologists who were unaware of the times when the radiographs were performed.

Results: The analysis of chest radiographs, it was observed that 46% of patients had lung linear streaks; 31% had dense and diffuse opacification and 23% had pleural reactions. The patients underwent mastectomy had radiographic changes ($p = 0.07$). In the six-minute walk test, BORG for dyspnea ($p = 0.014$) and the distance ($p = 0.007$) were significantly associated with radiographic findings.

Conclusion: There is a significant association between lung abnormalities found on chest radiographs and functional capacity changes assessed using the six-minute walk test.

Keywords: Breast neoplasms; Radiotherapy adjuvant/ adverse effects; Radiography; Respiratory system/ radiation effects.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o mais frequente e a principal causa de morte por câncer entre as mulheres no Brasil e no mundo^{1,2}. Com o aumento das taxas de cura e tempos de sobrevivência, baseadas em melhores abordagens terapêuticas e tecnológicas, o risco para o desenvolvimento de sequelas crônicas tem aumentado de forma correspondente³.

Neste contexto, a radioterapia é um tratamento eficaz na prevenção da recorrência locorregional do câncer de mama e é capaz de melhorar a sobrevida global da paciente⁴. No entanto, a radioterapia está associada a efeitos precoces e tardios em alguns tecidos tais como o cardíaco e o pulmonar¹.

Como o pulmão é um dos órgãos mais radiosensíveis, sendo frequentemente irradiado durante o tratamento de tumores torácicos, pode resultar no desenvolvimento de pneumopatia pela irradiação. A lesão pulmonar induzida pela irradiação resulta em pneumonite e fibrose pulmonar, sendo que a pneumonite ocorre tipicamente entre um e seis meses após a radioterapia e a fibrose pulmonar torna-se evidente após seis a doze meses. Entretanto, a alteração pulmonar pode permanecer assintomática, na grande maioria dos pacientes^{3,5}.

A avaliação da pneumopatia induzida por irradiação pode basear-se em parâmetros radiológicos, que incluem as radiografias simples, tomografia computadorizada ou tomografia computadorizada de alta resolução do tórax, e os testes de função pulmonar que são os parâmetros dominantes. Com menor frequência, os parâmetros clínicos são avaliados^{1,3,6}.

Estudos que avaliaram as alterações da função pulmonar decorrentes do tratamento radioterápico basearam-se nos testes de função pulmonar, considerando variáveis tais como: capacidade vital (CV), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV₁), capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR) e capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO)^{1,6,7}.

O objetivo deste estudo foi verificar a associação entre as alterações pulmonares encontradas nas radiografias simples de tórax por meio da classificação de Arriagada⁸ e as alterações de capacidade respiratória, força muscular respiratória, pico de fluxo expiratório e capacidade funcional em mulheres submetidas a radioterapia para tratamento no câncer de mama.

MATERIAIS E MÉTODOS

1. Amostra

Trata-se de um estudo quase experimental, prospectivo e comparativo. Foram recrutadas 13 voluntárias em tratamento no serviço de Fisioterapia do Hospital das Clínicas – UFMG entre 2010 e 2014. Todas as participantes tinham diagnóstico de câncer de mama, tratadas cirurgicamente e submetidas à quimioterapia sistêmica, com proposta de radioterapia

adjuvante; não se encontrou evidência clínica pregressa ou atual de doença pulmonar benigna ou maligna baseada em acompanhamento oncológico; todas as voluntárias mostraram capacidade cognitiva preservada e foram capazes de executar as atividades solicitadas durante os testes. Nenhuma voluntária realizava atividade física regularmente. Não fizeram parte deste estudo as voluntárias submetidas à radioterapia concomitante à quimioterapia.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisas sob o parecer ETIC 605/07. Todas as voluntárias foram orientadas e assinaram o consentimento livre e esclarecido no momento do acolhimento, antes da realização dos testes.

2. Procedimentos

Os dados foram coletados antes do início da radioterapia, um mês após a finalização das sessões radioterápicas e seis meses pós-radioterapia. As coletas de dados incluíram imagem radiográfica convencional; parâmetros de capacidade respiratória; força muscular respiratória; pico de fluxo expiratório (PFE) e capacidade funcional. Todas as coletas do estudo foram realizadas no Hospital das Clínicas - UFMG, como parte do projeto de extensão “Câncer de mama: Abordagem Multidisciplinar” em parceria com o Laboratório de Patologia Comparada – ICB/UFMG, sendo que cada variável foi avaliada pelo mesmo examinador durante todo o período do estudo.

O tratamento radioterápico foi realizado utilizando-se feixe de fótons de 6MeV do acelerador linear Clinac 2100C. Durante o tratamento, as pacientes foram posicionadas em decúbito dorsal, com o braço homolateral em abdução e com a cabeça voltada na direção contralateral à cirurgia. As áreas irradiadas foram marcadas na pele da paciente com tinta indelével. A dose dia na mama e na fossa supra-clavicular foi de 180 cGy e a dose total de 5040 cGy, e a dose dia do *Boost* de 180 cGy e a dose total de 900cGy.

As radiografias foram realizadas no período pré-radioterapia; um mês e seis meses após a finalização das sessões de radioterapia e foram analisadas por dois médicos radiologistas,

membros Titulares do Colégio Brasileiro de Radiologia, e que desconheciam os momentos em que as radiografias foram realizadas. Estas radiografias foram feitas no serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas-UFMG, nas incidências pósterioanterior (PA) e em perfil.

O sistema utilizado na graduação das radiografias levou em consideração dois fatores: a intensidade das mudanças radiológicas e a área envolvida em cada radiografia. Nas radiografias em PA, os pulmões foram divididos em três regiões a serem avaliadas: para-hilar, superior e inferior. Cada uma dessas regiões foram pontuadas separadamente e a pontuação final foi a somatória de todas as áreas avaliadas. Estas áreas foram avaliadas de acordo com a classificação de Arriagada: 0= normal, 1= estrias lineares, 2= opacificação densa difusa (moderada), 3= opacificação densa uniforme (completa). As reações pleurais também foram avaliadas em ambos os hemitórax, sendo: 0= normal, 1= incerto, 2= reação pleural presente. Nas radiografias em perfil, o diâmetro das opacificações foi medido em centímetros^{8,9}.

A avaliação da capacidade respiratória foi realizada por meio do espirômetro de incentivo (EI) a volume Voldyne® (Hudson RCI, Temecula, CA, USA), por ser um instrumento comumente utilizado na prática clínica para acompanhamento e tratamento de pacientes submetidos a cirurgias torácicas e abdominais^{10,11}. As variáveis consideradas foram capacidade inspiratória (CI) e CVF, medidas de acordo com estudo piloto realizado por Schettino et al., 2010¹².

A mensuração da força muscular respiratória 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. Tais medidas foram realizadas de acordo com estudo realizado por Schettino et al., 2010¹².

A medida do PFE foi realizada com aparelho portátil Mini-Wright Peak Flow Meter® (Clement Clarke International Ltd., Edinburgh, England) de acordo com as orientações do fabricante. Este instrumento tem a capacidade de avaliar o PFE sendo mais útil clinicamente e

epidemiologicamente, na medida em que é mais sensível a alterações no estado funcional do paciente¹³. O valor do PFE utilizado para correlação com os testes de função pulmonar foi o maior de três medidas consecutivas, com variação menor que 10 %¹⁴.

Na avaliação da capacidade funcional, utilizou-se o teste de caminhada de seis minutos (TC6) que é um teste seguro, que reflete a capacidade funcional em nível submáximo, tendo boa correlação com as atividades de vida diária. A caminhada de curta distância aplicada no teste é um fator preditivo bastante acurado de morbidade e mortalidade de pessoas com doença cardíaca e pulmonar¹⁵. O TC6 foi realizado de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society*¹⁶. A frequência cardíaca (FC) e a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) foram avaliadas utilizando oxímetro de pulso (Nonin Medical, Inc. Plymouth, MN USA. Model 9500 Oximeter).

A associação entre as características clínicas da população estudada e as demais variáveis de capacidade respiratória, força muscular respiratória, PFE e o TC6 em relação aos achados radiográficos foi realizada pré-radioterapia, um mês pós-radioterapia e seis meses pós-radioterapia.

3. Análise estatística

Os dados coletados foram submetidos às análises uni e bivariadas com o auxílio do *software Statistical Package for the Social Science (SPSS)*. Técnicas não paramétricas foram utilizadas, pois as variáveis estudadas não seguiram distribuição normal. A comparação dos grupos, classificados segundo os achados radiográficos, foi realizada através do teste Exato de Fisher. Para comparar os grupos estudados em relação às variáveis contínuas, foi utilizado o teste não paramétrico de comparação de dois grupos independentes de Mann-Whitney. Consideraram-se como significativas diferenças e associações cujo p-valor $\leq 0,05$.

RESULTADOS

As voluntárias tinham média de idade de 52 ± 9 anos, os quais 84% das voluntárias possuíam entre 41 e 60 anos e 8% delas menos de 40 anos. O peso médio foi de 72 ± 10 Kg, a altura foi de $1,62\pm 0,05$ metros e o índice de massa corporal (IMC) foi de $27,5\pm 3,8$ Kgcm^2 , sendo que 70% das voluntárias apresentaram sobrepeso. Os coeficientes de variação da idade (17%), do peso (14%), da altura (3%) e do IMC (14%) mostraram uma variabilidade baixa. Nenhuma das voluntárias era tabagista.

Todas as treze voluntárias foram diagnosticadas com carcinoma ductal invasor. A classificação TNM (tamanho do tumor, comprometimento nodal e metástases) e o estadiamento¹⁷ delas se encontram nas tabelas 1 e 2, e as características clínicas na tabela 3.

Na análise das radiografias de tórax pré-radioterapia, nenhuma das voluntárias avaliadas apresentou alterações detectáveis na incidência radiológica do tórax em perfil. Após um mês do término do tratamento radioterápico, uma das voluntárias apresentou alteração detectável em perfil com opacificação do pulmão com 2,6 cm de diâmetro e seis meses pós-radioterapia, a mesma voluntária apresentou opacificação do pulmão com 3,6 cm de diâmetro. As alterações radiológicas detectadas em PA se encontram na tabela 4.

Na análise da radiografia do tórax em PA, pré-radioterapia, nenhuma das características clínicas apresentaram associação significativa com os achados radiográficos. No entanto, as voluntárias submetidas à mastectomia foram as que apresentaram alterações radiográficas ($p=0,07$). As variáveis avaliadas capacidade respiratória, força muscular respiratória, PFE não apresentaram associação significativa com os achados radiográficos. Entretanto, a Pemáx ($p=0,161$) apresentou valores superiores nas voluntárias sem alterações radiográficas. No TC6, embora não tenha sido estatisticamente significativo, o BORG para dispneia foi superior nas voluntárias que apresentaram alterações radiográficas, tanto no repouso ($p=0,217$), quanto após o teste ($p=0,161$). A distância percorrida não apresentou associação significativa ($p=0,692$), porém as voluntárias que apresentavam alterações radiográficas percorreram

menor distância (mediana=437; IC: 408-481) no TC6, do que as sem alterações radiográficas (mediana=451; IC: 390-465). As reações pleurais pré-radioterapia não apresentaram associação significativa em relação às variáveis clínicas. No entanto, as voluntárias que apresentaram reações pleurais tiveram FC mais elevada após o TC6 ($p=0,127$).

Ao se analisar as radiografias do tórax em PA, um mês pós-radioterapia, observou-se que nenhuma das características clínicas e nenhuma das variáveis pulmonares apresentaram associação significativa com os achados radiográficos. Porém, o PFE ($p=0,161$) apresentou valores inferiores nas voluntárias com alterações radiográficas, podendo indicar alguma alteração pulmonar obstrutiva. No TC6, o BORG para dispneia e a distância percorrida apresentaram associação significativa com os achados radiográficos conforme apresentado na tabela 5.

As reações pleurais, um mês pós-radioterapia, apresentaram associação significativa em relação à área irradiada, no sentido de que quando a radioterapia foi realizada somente na mama, existiu maior risco de ocorrência de reações pleurais (Tabela 6). Além disso, foi possível perceber que existe associação significativa entre a distância percorrida e as reações pleurais (Tabela 7). Em relação às variáveis pulmonares, as mesmas não apresentaram associação significativa.

A análise das radiografias do tórax, em perfil, um mês pós-radioterapia, não demonstraram associação com as variáveis clínicas, pulmonares e funcionais.

Da mesma forma, ao se analisar as radiografias do tórax, em PA, realizadas seis meses pós-radioterapia, nenhuma das características clínicas e das variáveis pulmonares apresentaram associação significativa com os achados radiográficos. No TC6, o BORG para dispneia foi superior nas voluntárias que apresentaram alterações radiográficas após o teste ($p=0,106$). As reações pleurais, seis meses pós-radioterapia, apresentaram o mesmo comportamento em relação às radiografias realizadas um mês pós-radioterapia, com associação significativa em

relação à área irradiada ($p=0,032$). Em relação às variáveis pulmonares, a CVF apresentou valores inferiores nas voluntárias com reações pleurais ($p=0,127$). Em relação ao TC6, não foram encontradas associações significativas. A análise das radiografias de tórax em perfil, seis meses pós-radioterapia, não apresentou associação significativa em relação a nenhuma das variáveis avaliadas.

DISCUSSÃO

Na amostragem estudada encontraram-se estrias lineares, opacificação densa e difusa e reações pleurais nas radiografias convencionais realizadas nas pacientes submetidas à radioterapia no tratamento do câncer de mama, tanto no período pré-radioterapia como um e seis meses após tratamento radioterápico. Alterações pulmonares são frequentemente encontradas decorrentes da utilização da quimioterapia e da radioterapia no tratamento do câncer de mama e podem ser detectadas de forma precoce por meio de radiografias convencionais^{1,3,18,19}.

Os achados radiográficos pré-radioterapia se devem, provavelmente, aos efeitos do tratamento quimioterápico. Estudos confirmam que o tratamento quimioterápico está associado à deterioração da função pulmonar^{18,20,21}. Apesar de não ter sido encontrada associação significativa entre as alterações radiográficas e as variáveis clínicas, pulmonares e funcionais, as pacientes sem alterações pulmonares nas radiografias convencionais apresentaram valores superiores de $P_{máx}$. e aquelas com alterações pulmonares apresentaram BORG dispneia superior tanto no repouso, quanto após o TC6 e percorreram menor distância no TC6. É importante ressaltar que a literatura aponta a condição pulmonar pré-radioterapia como um fator de risco para complicações pulmonares pós-radioterapia^{19,22,23}.

Considerando um mês pós-radioterapia, as alterações radiográficas encontradas apresentaram associação significativa com o BORG dispneia e a distância percorrida no TC6, sendo que as pacientes com alterações radiográficas apresentaram BORG significativamente superior e

distância percorrida significativamente inferior às pacientes sem alterações pulmonares detectáveis nos estudos radiográficos. Como este estudo é pioneiro ao considerar tais variáveis, no acompanhamento dessas pacientes, pode-se afirmar que essa associação já era esperada considerando que o TC6 é um teste de capacidade funcional indicado para avaliar a evolução de indivíduos com disfunções pulmonares e/ou cardíacas¹⁵.

No que diz respeito às variáveis pulmonares, as voluntárias com alterações pulmonares evidenciadas nas radiografias de tórax apresentaram menor PFE, apesar dessa associação não ter sido significativa ($p=0,161$). Essa redução do PFE pode indicar um distúrbio ventilatório obstrutivo decorrente de alteração aguda pulmonar. Estudos avaliaram o FEV₁, após o tratamento radioterápico, e encontraram redução desta variável com um, três, seis e doze meses pós-radioterapia e também nas avaliações de cinco a dez anos pós-radioterapia^{1,19}. O PFE apresenta boa correlação com o FEV₁ e foi utilizado neste estudo pela aplicabilidade clínica e acessibilidade de todos os serviços ao instrumento utilizado.

As reações pleurais encontradas um mês pós-radioterapia apresentaram associação significativa com a área irradiada e com a distância percorrida no TC6, sendo que a área irradiada associada à presença de reações pleurais foi somente a mama sem a inclusão da fossa supra-clavicular e as voluntárias com reação pleural caminharam maior distância no TC6. Em relação à área irradiada, esse resultado encontrado não corrobora com a literatura que demonstra a área irradiada com inclusão da fossa supra-clavicular, tendo redução significativa nos testes de função pulmonar e alterações nos exames de imagem^{19,22}. Esse achado, detectado neste trabalho, pode-se justificar pelo fato desses estudos não terem considerado a reação pleural como uma alteração^{19,22}. Além disso, no presente estudo, a reação pleural não foi uma alteração radiológica que influenciou no teste de capacidade funcional.

Os achados radiográficos seis meses pós-radioterapia não apresentaram associação significativa em relação às variáveis clínicas, pulmonares e funcionais. No entanto, o BORG dispneia que apresentou associação significativa com um mês pós-radioterapia, se manteve superior nas pacientes com alterações pulmonares nos seis meses pós-radioterapia. As reações pleurais mantiveram associação significativa em relação à irradiação somente da mama e, apesar de não ser significativa, as pacientes com reações pleurais apresentaram redução na CVF. Estudos demonstram redução gradual e significativa da CVF a partir dos três meses pós-radioterapia até doze meses após a finalização do tratamento radioterápico^{19,22}. Neste trabalho, a CVF foi avaliada utilizando-se o EI, por ser um equipamento de grande aplicabilidade clínica e acessibilidade em todos os serviços, o que facilitaria a monitorização e acompanhamento das voluntárias.

O tratamento radioterápico foi realizado utilizando-se feixe de fótons de 6MeV. Estudo conclui que tratamentos com irradiação inferior a 15MeV reduz a probabilidade de pneumonite e fibrose pulmonar induzidas pela radiação⁴. No entanto, neste estudo encontraram-se alterações pulmonares nas imagens radiográficas e na capacidade funcional das pacientes avaliadas demonstrando a necessidade de acompanhar, e definir, protocolos de tratamento para essas pacientes no intuito de melhorar a função pulmonar e a capacidade funcional.

A análise estatística deste estudo demonstrou limitação em razão do tamanho da amostra. Os resultados encontrados com $p < 0,25$ indicam que se o tamanho da amostra fosse maior, provavelmente essas associações teriam sido significativas. Sendo assim, um estudo com tamanho amostral adequado deve ser realizado para confirmar os achados deste trabalho.

Finalmente, pode-se concluir que parece existir associação significativa entre as alterações pulmonares encontradas nas radiografias convencionais e as alterações de capacidade funcional avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos após um mês de radioterapia.

Além disso, é possível afirmar que as reações pleurais apresentam associação significativa com a irradiação da mama.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Goldman UB, Svane G, Anderson M, Wennberg B, Lind P. Long-term functional and radiological pulmonary changes after radiation therapy for breast cancer. *Acta Oncol* 2014; 53: 1373-1379.
- 2- Urban LABD, Schaefer MB, Duarte DL, Santos RP, Maranhão NMA, Kefalas AL, Canella EO, Ferreira CAP, Peixoto JE, Chala LF, Costa RP, Francisco JLE, Martinelli SE, Amorim HLE, Pasqualetto HÁ, Pereira PMS, Camargo Junior HSA, Sondermann VR. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. *Radiol Bras* 2012; 45(6): 334-339.
- 3- Dörr W, Bertmann S, Herrmann T. Radiation induced lung reactions in breast cancer therapy. Modulating factors and consequential effects. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 567-573.
- 4- Omer H, Sulieman A, Alzimami K. Risks of lung fibrosis and pneumonitis after postmastectomy electron radiotherapy. *Radiation Protection Dosimetry* 2015; 165(1): 499-502.
- 5- Lim JH, Nam HS, Kim HJ, Choi CH, Park IS, Cho JH, Ryu JS, Kwak SM, Lee HL. Migratory eosinophilic alveolitis caused by radiation therapy. *J Thorac Dis* 2015; 7(5): E117-E121.
- 6- Vagane R, Bruland OS, Fossa SD, Olsen DR. Radiological and functional assessment of radiation-induced pulmonary damage following breast irradiation. *Acta Oncol* 2008; 47: 248-254.
- 7- Krengli M, Sacco M, Loi G, Masini L, Ferrante D, Gambaro G, Ronco M, Magnani C, Carriero A. Pulmonary changes after radiotherapy for conservative treatment of breast cancer: a prospective study. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys* 2008; 70: 1460-1467.
- 8- Arriagada R, Cueto Ladron de Guevara J, Mouriesse H, Hanzen C, Couanet D, Ruffie P, Baldeyrou P, Dewar J, Lusinchi A, Martin M, le Chevalier T. Limited small cell lung cancer treated by combined radiotherapy and chemotherapy: evaluation of a grading system of lung fibrosis. *Radiotherapy and Oncology* 1989; 14: 1-8.
- 9- Järvenpää R, Holli K, Pitkänen M, Hyödynmaa S, Rajala J, Lahtela SL, Ojala A. Radiological pulmonary findings after breast cancer irradiation: A prospective study. *Acta Oncol* 2006; 45: 16-22.
- 10- Restrepo RD, Wettstein R, Wittnebel L, Tracy M. AARC Clinical Practice Guideline – Incentive Spirometry:2011. *Respiratory Care* 2011; 56(10): 1600-1604.

- 11- Parreira VF, Tomich GM, Britto RR, Sampaio RF. Assessment of tidal volume and thoracoabdominal motion using volume and flow-oriented incentive spirometers in healthy subjects. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38(7): 1105-1112.
- 12- Schettino RC, Jotta LMG, Cassali GD. Função pulmonar em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia: um estudo piloto. *Rev Fisioter Pesq* 2010; 17(3): 248-252.
- 13- Mortimer KM, Fallot A, Balmes JR, Tager IB. Evaluating the use of a portable spirometer in a study of pediatric asthma. *Chest* 2003; 123(6): 1899-1907.
- 14- Neppelenbroek GA, Filho FM, Cunha SP, Duarte G, Costa AG, Spara P, Gelonezi GM. Investigação do fluxo expiratório máximo em gestantes saudáveis. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27(1): 37-43.
- 15- Enright PL. The Six-Minute Walk Test. *Respir Care* 2003; 48: 783-785.
- 16- American Thoracic Society Statement. Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
- 17- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. UICC: International Union Against Cancer, 2009.
- 18- Sánchez-Nieto B, Goset KC, Caviedes I, Delgado IO, C rdova A. Predictive models for pulmonary function changes after radiotherapy for breast cancer and lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2): e257-e264.
- 19- 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 Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(2): 411-419.
- 20- 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* 2005; 17: 39-46.
- 21- Hernberg M, Virkkunen P, Maasilta P, Keyril inen J, Blomqvist C, Bergh J, Wiklund T. pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer Patients: results from a randomized chemotherapy study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(1): 128-136.
- 22- Spyropoulou D, Leotsinidis M, Tsiamita M, Spiropoulos K, Kardamakis D. Pulmonary function testing in women with breast cancer treated with radiotherapy and chemotherapy. *in vivo* 2009; 23: 867-872.
- 23- 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.

Tabela 1: Distribuição das pacientes segundo a classificação TNM (Belo Horizonte/UFMG – 2015).

TNM	Frequência	Percentual
T2N2M0	2	15,4
T2N0M0	2	15,4
T1N1M0	2	15,4
T1N0M0	2	15,4
T4N3M0	1	7,7
T4N2M0	1	7,7
T4N1M0	1	7,7
T3N1M0	1	7,7
T2N1M0	1	7,7
Total	13	100,0

TNM: tumor, linfonodo, metástase.

Tabela 2: Distribuição das pacientes segundo o estadiamento (Belo Horizonte/UFMG – 2015).

Estadiamento	Frequência	Percentual
IIIA	3	23,0
IIIB	2	15,4
IIA	2	15,4
IB	2	15,4
IA	2	15,4
IIIC	1	7,7
IIB	1	7,7
Total	13	100,0

Tabela 3: Características Clínicas das pacientes (Belo Horizonte/UFMG – 2015).

Características Clínicas	N	%
Mama		
Esquerda	7	53,8
Direita	5	38,5
Esquerda/Direita	1	7,7
Cirurgia		
Mastectomia	7	53,8
Conservadora	6	46,2
Quimioterapia		
Adjuvante	9	69,2
Neoadjuvante	4	30,8
Hormonioterapia		
Sim	10	76,9
Não	3	23,1
Área Irradiada		
Mama	5	38,5
Mama e Fossa Supraclavicular	8	61,5
Total	13	100,0

Tabela 4: Alterações Radiológicas em pósterioanterior (Belo Horizonte/UFMG – 2015).

Alterações Radiológicas	Pré-radioterapia N(%)	1 mês pós-radioterapia N(%)	6 meses pós-radioterapia N(%)
Estrias pulmonares lineares	6 (46%)	6 (46%)	5 (38%)
Opacificação densa e difusa	4 (31%)	4 (31%)	4 (31%)
Reações pleurais	3 (23%)	3 (23%)	3 (23%)

Tabela 5: Associação entre imagens radiográficas em pósterioanterior um mês pós-radioterapia e medidas após o teste de caminhada de 6 minutos (Belo Horizonte/UFMG – 2015).

Características	Pósterioanterior	Mediana	Q1	Q3	P-valor
<i>FC</i>	0	118	101	145	0,217
	>0	105	92	115	
<i>SpO2</i>	0	97	95	97	0,811
	>0	96	95	98	
<i>BORG</i> <i>Dispneia</i>	0	7	7	8	0,014*
	>0	9	9	11	

BORG Fadiga	0	7	7	8	0,161
	>0	9	8	11	
Distância	0	494	478	503	0,007*
	>0	414	385	456	

Tabela 6: Associação entre reações pleurais um mês pós-radioterapia e as características clínicas (Belo Horizonte/UFMG – 2015).

Características	Clínicas	Reações Pleurais						P-valor
		= 0		> 0		Total		
		N	%	N	%	N	%	
Mama	Esquerda	4	50,0	3	60,0	7	53,8	1,000
	Direita	3	37,5	2	40,0	5	38,5	
	Direita/Esquerda	1	12,5	0	0,0	1	7,7	
Cirurgia	Mastectomia	6	75,0	1	20,0	7	53,8	0,070
	Conservadora	2	25,0	4	80,0	6	46,2	
Hormônio	Sim	6	75,0	4	80,0	10	76,9	1,000
	Não	2	25,0	1	20,0	3	23,1	

Adjuvante		5	62,5	4	80,0	9	69,2	1,000
Neoadjuvante		3	37,5	1	20,0	4	30,8	
Radioterapia	Fossa+Mama	7	87,5	1	20	8	61,5	0,032*
	Mama	1	12,5	4	80	5	38,5	
Total		8	100,0	5	100,0	13	100,0	

Tabela 7: Associação entre as reações pleurais um mês pós-radioterapia e as medidas após o teste de caminhada de 6 minutos (Belo Horizonte/UFMG – 2015).

Características	Reações Pleurais	Mediana	Q1	Q3	P-valor
<i>FC</i>	0	105	92	114	0,435
	>0	115	101	118	
<i>SpO2</i>	0	96	95	98	0,622
	>0	96	95	97	
<i>BORG Dispneia</i>	0	9	9	10	0,093
	>0	8	7	8	
<i>BORG Fadiga</i>	0	9	8	11	0,622
	>0	8	7	8	
<i>Distância</i>	0	414	373	445	0,045*
	>0	478	456	494	

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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 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 e acompanhamento da função pulmonar dessas mulheres.

Nesse sentido, a detecção das alterações pulmonares e funcionais através de instrumentos e testes clínicos mais acessíveis e de uso rotineiro ainda não havia sido realizada. Sendo assim, este estudo teve sua importância por avaliar as alterações pulmonares funcionais, alterações de teste funcional e de exame de imagem radiográfica, em resposta ao tratamento

radioterápico utilizando recursos extremamente acessíveis na prática clínica e de impacto para a saúde pública.

Esses achados podem subsidiar a prática clínica de fisioterapeutas envolvidos na reabilitação dessa clientela auxiliando-os na determinação de 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.

Outra contribuição significativa do trabalho foi a confirmação de que os instrumentos clínicos mais acessíveis e de uso rotineiro e o teste funcional frequentemente utilizados na prática clínica são capazes de detectar alterações pulmonares e funcionais nas pacientes submetidas ao tratamento radioterápico, permitindo considerarmos a necessidade da continuidade deste trabalho no intuito de determinar protocolos de intervenção fisioterápica capazes de prevenir e recuperar essas disfunções.

Uma das limitações do trabalho está relacionada ao tamanho amostral que não foi suficiente para confirmar alguns achados que as análises estatísticas demonstraram tendência e possibilidades de significância se o tamanho amostral definido pelo cálculo de poder tivesse sido alcançado.

8. CONCLUSÕES GERAIS

I- O tratamento radioterápico torácico decorrente do câncer de mama não causa diminuição da capacidade inspiratória e da capacidade vital forçada interferindo no volume pulmonar

II- O tratamento radioterápico torácico decorrente do câncer de mama causa redução da pressão inspiratória máxima imediatamente após a radioterapia e no primeiro mês pós-radioterapia.

III- A pressão inspiratória máxima e a pressão expiratória máxima estão diretamente associadas à distância percorrida em teste funcional.

IV- A pressão expiratória máxima tem associação inversa com o índice de Borg para dispneia.

V- O pico de fluxo expiratório tem associação inversa com o índice de Borg para dispneia.

VI- O pico de fluxo expiratório é uma variável pulmonar que não sofre influência do tratamento radioterápico e sim do tratamento quimioterápico.

VII- Mulheres submetidas à quimioterapia adjuvante apresentam maior obstrução do fluxo expiratório em relação às mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante ao iniciarem o tratamento radioterápico.

VIII- As alterações pulmonares nas imagens radiográficas estão associadas com piora funcional culminando com piora no desempenho em teste funcional.

IX- Mulheres submetidas à mastectomia apresentam alterações radiográficas pulmonares.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. Detailed Guide: Breast Cancer. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2009.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015.

AMERICAN THORACIC SOCIETY STATEMENT. Guidelines for the Six-Minute Walk Test. **Am. J. Respir. Crit. Care. Med**, v. 166, p. 111-117, 2002.

ARRIAGADA, R.; LADRON DE GUEVARA, J. C.; MOURIESSE, H.; HANZEN, C.; COUANET, D.; RUFFIE, P. Limited small cell lung cancer treated by combined radiotherapy and chemotherapy: evaluation of a grading system of lung fibrosis. **Radiot Oncol**, v. 14, p. 1-8, 1989.

BARRETO, S. S. M. Volumes pulmonares. **J. Pneumol.** v. 28, supl. 3, p. S83-94, 2002.

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.

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.

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.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Instituto Nacional de Câncer. **INCA**. Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: www.inca.gov.br. Acesso em: 21 nov. 2015.

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.

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.

ENRIGHT, P. L. The Six-Minute Walk Test. **Respiratory Care**, v. 48, n. 8, p. 783-785, 2003.

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.

FAN, M. *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.

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 cancer. **Eur Respir J**, v. 15, p. 56-61, 2000.

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.

FURNIVAL, C. M. Breast cancer: current issues in diagnosis and treatment. **Aust. N Z J Surg**, v. 67, p. 47-58, 1997.

GOLDHIRSCH, 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.

GREENE, K. E.; KING, T. E.; KUROKI, Y.; BUCHER-BARTELSON, B.; HUNNINGHAKE, G. W.; NEWMAN, L. S. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. **Eur Respir J**, v. 19, p. 439-446, 2002.

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- β 1. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 294, n. 6, p. C1332-1341, 2008.

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. **Acta Oncol**, v. 45, p. 16-22, 2006.

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

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.

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

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.

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.

MARKS, L. B. *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.

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.

MOTWANI, S. B. **Breast Cancer**. Chapter 22-Radiation therapy in early and advanced breast cancer, p. 353-379, 2006.

MUNSHI, A. *et al.* Impact of adjuvant radiation therapy photon energy on quality of life after breast conservation therapy: Linear accelerator versus the cobalto machine. **J Cancer Res Ther**, v. 8, p. 361-366, 2012.

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.

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.

OMER, H.; SULIEMAN, A.; ALZIMAMI, K. Risks of lung fibrosis and pneumonitis after postmastectomy electron radiotherapy. **Radiation Protection Dosimetry**, v. 165, n. 1, p. 499-502, 2015.

OOI, G. C. *et al.* Pulmonary sequelae of treatment for breast cancer: a prospective study. **Int J Radiation Oncology Biol Phys**, v. 50, n. 2, p. 411-419, 2001.

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.

PEREIRA, J. R. Complicações Pulmonares. In: BARACAT, F. F.; JÚNIOR, H. J. F.; SILVA, M. J. **Cancerologia Atual – um enfoque multidisciplinar**. São Paulo: São Paulo, 2000. cap. 17, p. 296-313.

RODRIGUES, F.; BÁRBARA, C. Pressões máximas respiratórias: proposta de um protocolo de procedimentos. **Rev Port de Pneumol**, v. 6, p. 297-307, 2000.

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.

SCHETTINO, R. C.; JOTTA, L. M. G. N.; CASSALI, G. D. Função pulmonar em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia: um estudo piloto. **Rev Fisioter Pesq**, v. 17, n. 3, p. 248-252, 2010.

SENKUS-KONEFKA, E.; JASSEM, J. Complications of breast cancer radiotherapy. **Clin Oncol**, v. 18, p. 229-235, 2006.

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.

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.

SOUZA, R. B. Pressões respiratórias estáticas máximas. **J. Pneumol**, v. 28, supl. 3, p. S155-165, 2002.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

10. APÊNDICES

Apêndice A- Termo de consentimento livre e esclarecido

TÍTULO DO ESTUDO: Alterações pulmonares funcionais e radiológicas decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama

PESQUISADORA: Renata de Carvalho Schettino

Prezada Senhora:

Você está sendo convidada para participar de uma pesquisa que está sendo desenvolvida no Hospital das Clínicas. O objetivo deste estudo será detectar, através de instrumentos fisioterápicos e radiológicos, alterações pulmonares decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama e correlacioná-las. Sua participação nesse estudo é completamente voluntária e sem gastos financeiros.

Procedimentos:

Caso concorde em participar da pesquisa, você será atendida no projeto de extensão Câncer de Mama: Abordagem Multidisciplinar.

Esse estudo será dividido em 4 fases de avaliação. A primeira será realizada antes do início das sessões de radioterapia, a segunda será realizada após o término da radioterapia, a terceira um mês após o término das sessões de radioterapia e a quarta quatro meses após o término das mesmas. Você será submetida a um conjunto de testes que avaliarão sua capacidade respiratória, força muscular respiratória e padrão obstrutivo respiratório e realizará duas radiografias em cada um dos momentos.

Padrão Obstrutivo

Para avaliar o padrão obstrutivo será utilizado o Peak Flow. Você deverá estar em pé e a partir de uma inspiração máxima deverá realizar uma expiração máxima forçada no bucal. O melhor valor de três medidas consecutivas será utilizado.

Capacidade Respiratória

Para a capacidade inspiratória, sua análise será realizada através do espirômetro de incentivo (EI) a volume (Voldyne). Você deverá estar sentado confortavelmente e, após uma expiração normal, você será instruído pelo fisioterapeuta a realizar uma inspiração lenta e o mais profunda possível no bucal do EI. Durante a inspiração, você será incentivado a manter o sinalizador amarelo entre duas marcas para garantir um fluxo constante. O melhor valor de três medidas consecutivas será utilizado.

Para a capacidade vital forçada, sua análise será realizada através do espirômetro de incentivo (EI) a volume (Voldyne). Você deverá estar sentado confortavelmente e, após uma expiração máxima, você será instruído pelo fisioterapeuta a realizar uma inspiração lenta e o mais profunda possível no bucal do EI. Durante a inspiração, você será incentivado a manter o sinalizador amarelo entre duas marcas para garantir um fluxo constante. O melhor valor de três medidas consecutivas será utilizado.

Força Muscular

A força muscular será avaliada medindo as pressões inspiratórias e expiratórias através de um instrumento denominado manovacuômetro, usando um bucal. Para medir a pressão inspiratória será solicitado que você expire ao máximo e inspire ao máximo no bucal, em seguida, para medir a pressão expiratória será solicitado que você inspire ao máximo e expire ao máximo no bucal. O melhor valor de três medidas consecutivas será considerado.

Teste de caminhada de seis minutos

Será realizado um teste de caminhada no qual será solicitado que você caminhe na maior velocidade possível em uma pista de 30 metros durante seis minutos. Sendo permitido que você interrompa quando achar necessário. Serão aferidos sua frequência cardíaca, saturação de oxigênio, e será perguntado a você se está sentindo algum cansaço ou dificuldade respiratória. A distância total percorrida durante os seis minutos de caminhada será registrada.

Imagem radiológica

As radiografias serão feitas nos mesmos momentos das avaliações funcionais por um médico radiologista capacitado e serão analisadas pelo mesmo. Serão realizadas duas radiografias em cada avaliação.

Em todas essas avaliações o examinador estará perto de você para dar suporte caso você necessite.

As avaliações acontecerão no setor de Fisioterapia do Hospital das Clínicas UFMG em data e horário a serem combinados. O estudo terminará quando a última avaliação, quatro meses pós-radioterapia, for realizada.

Riscos e desconfortos:

Os riscos à saúde são muito pequenos, uma vez que as radiografias serão realizadas em intervalos maiores e com os devidos cuidados tomados. Contudo, poderá haver ainda o risco de leves dores musculares após as avaliações funcionais. Essas dores podem acontecer como consequência natural de exercícios físicos, desaparecendo em um ou dois dias.

Benefícios:

Os participantes poderão ser diretamente beneficiados da participação no estudo, caso seja detectada alguma patologia pulmonar decorrente da radioterapia, podendo esta ser encaminhada para tratamento adequado. E caso alterações pulmonares sejam realmente detectadas, propostas de acompanhamento fisioterápico preventivo aos indivíduos que futuramente se submeterão a tal terapia poderá ser proposto, pois os profissionais que

TEMPO TOTAL DA AMAMENTAÇÃO: _____

Anátomo-patológico: _____

2- Cirurgia

Mama: () E () D

Data da cirurgia: ___/___/___

() mastectomia radical () mastectomia à Maden

() mastectomia à Patey () quadrantectomia

() tumorectomia () setorectomia

Reconstrução mamária: () não () sim _____

3- Quimioterapia

Concomitante à radioterapia () não () sim Nº de ciclos: _____

4- Hormonioterapia () não () sim _____

5- Radioterapia

Data de início: ___/___/___ Data de término: ___/___/___

Tipo: _____ Nº de sessões: _____

6- Tabagista

() não () sim - nº de cig/dia: _____

7- Patologias Pulmonares: _____

Apêndice C- Produção científica relacionada à tese no período de Março de 2011 a Dezembro de 2015:

Artigo aceito pela comissão científica da revista Fisioterapia e Pesquisa:

Schettino RC, Velloso M, Schettino KC, Cassali GD. Avaliação da Força Muscular Respiratória e do Pico de Fluxo Expiratório em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia: Acompanhamento de seis meses. Revista Fisioterapia e Pesquisa.

Artigos submetidos para publicação:

Schettino RC, Schettino KC, Cassali GD. The six-minute walk distance: a functional capacity test in radiotherapy for breast cancer. The Breast.

Schettino RC, Velloso M, Schettino KC, Figueiredo R, Vieira JNM, Cassali GD. Associação entre alterações pulmonares detectadas em radiografias e capacidade respiratória, força muscular respiratória, pico de fluxo expiratório e capacidade funcional em mulheres submetidas à radioterapia no câncer de mama. Revista Radiologia Brasileira.

Apêndice D - Produção científica não relacionada à tese no período de Março de 2011 a Dezembro de 2015:

Artigos Publicados

Oliveira PCR, Cabral LA, Schettino RC, Ribeiro SNS. Incidência e principais causas de extubação não planejada em unidade de terapia intensiva neonatal. Rev Bras Ter Intensiva. 2012; 24(3):230-235.

Costa ACO, Schettino RC, Ferreira SC. Fatores preditivos para falha de extubação e reintubação de recém-nascidos submetidos à ventilação pulmonar mecânica. Rev Bras Ter Intensiva. 2014; 26(1):51-56.

Capítulo de Livro Publicado

Cabral LA, Schettino RC, Pompeu LP. Estratégias favorecedoras do desenvolvimento neuropsicomotor de recém-nascidos pré-termo: da UTI ao ambulatório de seguimento. In: Associação Brasileira de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva; Martins JA, Nicolau CM, Andrade LB, organizadores. PROFISIO Programa de Atualização em Fisioterapia Pediátrica e Neonatal: Cardiorrespiratória e Terapia Intensiva: Ciclo 4. Porto

Alegre: Artmed Panamericana; 2015. p. 95-127. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 1).

Artigos submetidos

Chaves EA, Cabral LA, Oliveira PCR, Ribeiro SNS, Schettino RC. Incidência e fatores de risco de hemorragia peri-intraventricular em prematuros sob manuseio mínimo. Rev Bras Ter Intensiva.

11. ANEXOS

Anexo A - Carta de aprovação do COEP/UFMG – Abril/ 2008



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



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: 13821-7/CPM 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

31/394