

MILENA MAKO SUESADA

**Impacto da radioterapia torácica na
capacidade funcional de pacientes
com neoplasia de mama**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências**

Programa de: Pneumologia

Orientadora: Dra.Teresa Yae Takagaki

São Paulo

2010

DEDICATÓRIA

Dedicatórias:

Ao Ricardo...

“O que transforma qualquer ato extraordinário é o fato de fazermos com o coração e o que transforma qualquer vida numa experiência extraordinária é o fato de ser vivida com amor...”

(Mark Sanborn)

Aos meus pais, Teruo e Ikuko Suesada...

A minha irmã Elisa...

“Nada nasce senão do amor, nada se faz a não ser por amor...”

(Charles-Ferdinand)

Às pacientes que tão generosamente participaram deste estudo...

“O caráter e a inteligência podem impressionar as pessoas, mas é o amor que damos a alguém que nos faz brilhantes e inesquecíveis...”

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos:

À Dra. Teresa Yae Takagaki, minha orientadora desde o início de minha vida profissional, com sua paciência, sabedoria e amizade, tem me guiado por todos estes anos.

À Dra. Heloísa Andrade Carvalho, que incansavelmente me tirou todas as dúvidas sobre radioterapia, montou os gráficos e fez todos os cálculos utilizados nesta tese. Sua ajuda, orientação e amizade foram de extrema importância para a finalização e sucesso desta tese.

Aos Drs. João Marcos Salge e André Luis Albuquerque, pelas muitas orientações em relação aos testes de função pulmonar e da ergoespirometria. Pelo incentivo constante e amizade.

À Dra. Sílvia Stuart, também responsável pelos cálculos realizados durante a coleta de dados, pelo incentivo e orientação sobre todos os meus questionamentos a respeito da radioterapia.

Ao Dr. Francisco Suso Vargas pelo apoio em me manter na disciplina de Pneumologia. Por ter me incentivado a fazer pesquisa.

À Dra. Carmem Fujita pela ajuda em relação aos exames radiológicos utilizados no protocolo.

A todos os médicos residentes, ex-residentes e preceptores do serviço de radioterapia do período em que este protocolo foi realizado, pela ajuda na triagem dos pacientes e amizade.

Às amigas Fabiane Polisel e Vanessa Pavezi responsáveis pela realização dos testes de função pulmonar e ergoespirometria e por estarem ao meu lado nos momentos críticos durante o desenvolvimento da tese.

A toda equipe de enfermagem do hospital dia do serviço de radioterapia.

A todas as funcionárias da secretaria do serviço de radioterapia, principalmente a Tânia, Juliana, Rosinha e Noely, pelo grande auxílio em relação ao agendamento e retorno dos pacientes, levantamento de prontuários e por sempre terem uma palavra de incentivo.

Aos funcionários do setor de prova de função pulmonar, principalmente sra. Ivanete, pela marcação dos exames solicitados.

A Luciana e Dina, secretárias da pós graduação pelas orientações durante todo o processo.

Ao serviço de Fisioterapia do Instituto Central do Hospital das Clínicas e a todos os meus colegas deste serviço pelo incentivo que recebi a continuar e persistir durante todo o tempo em que eu fiz parte da equipe.

A todos os meus ex-alunos, colegas de trabalho e amigos pessoais que me incentivaram e sempre torceram pelo término desta jornada.

A todos os amigos da antiga enfermaria de Pneumologia do ICHC, pelo apoio e amizade durante todo o tempo em que convivemos e trabalhamos juntos.

Muito Obrigada!

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

- Referências: adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)
- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografia*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª.ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.
- Abreviaturas dos títulos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Sumário

Lista de siglas e abreviações

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	10
3. MÉTODOS.....	12
3.1. Seleção de pacientes.....	13
3.2. Desenho do estudo.....	14
3.3. Coleta de dados.....	15
3.3.1. Anamnese.....	15
3.3.2. Avaliação funcional respiratória.....	16
3.3.3. Avaliação da capacidade de exercício.....	18
3.3.4. Exames complementares.....	21
3.4. Radioterapia.....	21
4. CÁLCULO DO ESPAÇO AMOSTRAL.....	24
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
6. RESULTADOS.....	26
6.1. Anamnese.....	27
6.2. Radioterapia.....	31
6.3. Capacidade funcional respiratória.....	32

6.4. Capacidade de exercício.....	37
6.5. Exames complementares.....	43
6.6. Correlação de Pearson entre variáveis dosimétricas e funcionais.....	46
6.7. Análise de variância.....	46
6.8. Comparação entre grupos com e sem irradiação de FSC.....	46
7. DISCUSSÃO.....	49
8. CONCLUSÕES.....	63
9. ANEXOS.....	65
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71

LISTAS

Lista de siglas e abreviações (em ordem alfabética)

CI: Capacidade inspiratória

CPT: Capacidade pulmonar total

CVF: Capacidade vital forçada

D_LCO: Capacidade de difusão do monóxido de carbono

DPM: Dose pulmonar média

EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer

FC: Frequência cardíaca

FR: Frequência respiratória

FSC: Fossa supraclavicular

IL: Interleucinas

IMC: Índice de massa corpórea

MRC: *Medical Research Council*

Pemax: Pressão expiratória máxima

Pimax: Pressão inspiratória máxima

PETCO₂: Pressão parcial final de dióxido de carbono

PETO₂: Pressão parcial final de oxigenio

RER: taxa de troca gasosa

RT: Radioterapia torácica

RTGO: Radiation Therapy Oncology Group

TC: Tomografia computadorizada de tórax

TECP: Teste de exercício cardiopulmonar

TGFβ: Fator de crescimento tumoral

V_{CO_2} : Produção de dióxido de carbono

VE: ventilação minuto

VE/V_{CO_2} : Equivalente ventilatório para o dióxido de carbono

VE/V_{O_2} : Equivalente ventilatório para o oxigênio

VEF_1 : Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VO_{2max} : Consumo máximo de oxigênio

VO_{2pico} : Consumo de oxigênio no pico do exercício

VR: Volume residual

V_t : Volume corrente

VVM: Ventilação voluntária máxima

$V_{25\%}$: Porcentagem do volume pulmonar irradiado que recebeu 25Gy

V_{25cm^3} : Volume pulmonar irradiado que recebeu 25Gy

W: Carga ou potência

Lista de tabelas

Tabela 1: Fatores de risco da pneumonite actínica.....	6
Tabela 2: Resultado da localização da doença e tratamentos prévios realizados à radioterapia.....	29
Tabela 3: Resultados da classificação da <i>Performance Status</i> , escala MRC, pneumonite e dermatite actínica após a radioterapia.....	30
Tabela 4: Resultados dos valores dosimétricos da radioterapia.....	31
Tabela 5: Resultados da avaliação da capacidade funcional respiratória antes e após a radioterapia.....	33
Tabela 6: Resultados da avaliação da capacidade de exercício antes e após a radioterapia.....	38
Tabela 7: Resultados das respostas dinâmicas durante a ergoespirometria antes e após a radioterapia.....	42
Tabela 8: Resultados da TC de tórax após a radioterapia.....	43

Lista de figuras

Figura 1: Exemplo de um planeamento de radioterapia para neoplasia de mama em 3 dimensões.....	22
Figura 2: Exemplo de um planeamento de radioterapia utilizando-se uma radiografia de tórax em posição oblíqua.....	22
Figura 3: Exemplo de um histograma dose-volume com o cálculo do $V_{25\%}$	23
Figura 4: Exemplo de um histograma dose-volume com o cálculo do $V_{25\text{cm}^3}$	23
Figura 5: Impacto da radioterapia na pressão inspiratória máxima (Pimax).....	34
Figura 6: Impacto da radioterapia na pressão expiratória máxima (Pemax).....	34
Figura 7: Impacto da radioterapia na mobilidade de caixa torácica.....	35
Figura 8: Impacto da radioterapia sobre a CVF e VEF1.....	35
Figura 9: Impacto da radioterapia sobre a CI e CPT.....	36
Figura 10: Impacto da radioterapia no VR.....	36
Figura 11: Impacto da radioterapia sobre a carga máxima atingida no TECP.....	39
Figura 12: Impacto da radioterapia sobre o VO_2 pico no TECP.....	39
Figura 13: Impacto da radioterapia sobre a VE no pico do exercício.....	40
Figura 14: Impacto da radioterapia sobre o V_t no pico do exercício.....	40
Figura 15: Impacto da radioterapia sobre a taxa de troca gasosa (RER) no pico do exercício.....	41
Figura 16: Impacto da radioterapia sobre a resposta metabólica.....	42
Figura 17: Exemplo de uma TC com lesão actínica grau 1.....	44
Figura 18: Exemplo de uma TC com lesão grau 1 bilateralmente.....	44
Figura 19: Exemplo de uma TC com lesão actínica grau 2.....	44

Figura 20: Exemplo de uma TC com lesão actínica grau 3.....	45
Figura 21: Exemplo de uma TC com lesão actínica grau 5.....	45
Figura 22: Exemplo de uma TC em janela de mediastino evidenciando alterações em tecido subcutâneo e pele.....	45
Figura 23: Gráfico da análise de variância entre a perda cirtometria xifóidea e a graduação da dermatite actínica.....	47
Figura 24: Gráfico da análise de variância entre a perda de CVF e graduação das lesões actínicas na TC.....	47
Figura 25: Diferença na perda de cirtometria xifóidea entre pacientes com e sem inclusão da FSC no tratamento.....	48

RESUMO

Suesada, MM. **Impacto da radioterapia torácica na capacidade funcional de pacientes com neoplasia de mama.** Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Introdução: Durante a radioterapia torácica (RT) para o câncer de mama, parte do parênquima pulmonar adjacente a caixa torácica acaba secundariamente sendo incluída no campo de tratamento, podendo cursar com lesões pulmonares e perdas na capacidade funcional. Essas seqüelas necessitam ser mais bem compreendidas, considerando o bom prognóstico da doença. **Objetivos:** Avaliar o impacto da RT na capacidade funcional em pacientes com neoplasia de mama.

Métodos: Estudo prospectivo que incluiu 41 pacientes consecutivas entre Janeiro de 2008 a Julho de 2009. As pacientes foram submetidas a uma avaliação da capacidade respiratória, da capacidade de exercício e tomografia de tórax de alta resolução antes do início e após 3 meses do término do tratamento. Para a avaliação respiratória foram mensurados a força de músculos respiratórios, mobilidade de caixa torácica e prova de função pulmonar completa. A capacidade de exercício foi avaliada através de teste cardiopulmonar de esforço (ergoespirometria). Foram calculados a dose pulmonar média e o volume pulmonar que recebeu uma dose de 25Gy em valor absoluto (V_{25cm^3}) e em porcentagem do volume pulmonar total ($V_{25\%}$). Os sintomas respiratórios (pneumonite) e dermatológicos (dermatite) foram classificados de acordo com escalas previamente descritos na literatura na avaliação final. **Resultados:** Após 3 meses da RT foram encontrados presença de sintomas de pneumonite actínica e dermatite actínica, com piora na *performace status* e diminuição da tolerância aos esforços para as atividades cotidianas. Na avaliação respiratória foram encontradas significativas perdas na força de músculos respiratórios ($p < 0,0001$), mobilidade de caixa torácica ($p < 0,0001$) e nos volumes e capacidades pulmonares. Não foram observadas alterações na difusão ($p = 0,56$). Os resultados obtidos na ergoespirometria foram significativamente piores após a RT e 87% das CT se mostraram alteradas. **Conclusões:** A RT agudamente cursa com perdas na capacidade funcional, caracterizando um quadro de descondicionamento físico. A inclusão da fossa supraclavicular no campo de tratamento aparentemente representa um fator de risco no surgimento dos sintomas de pneumonite e dermatite actínica.

Descritores: Câncer de mama, pneumonite actínica, capacidade funcional, prova de função pulmonar, teste de exercício cardiopulmonar.

SUMMARY

Suesada, MM. **The impact of radiation therapy on functional capacity in patients with breast cancer.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Introduction: Postoperative radiotherapy (RT) in breast cancer involves part of the pulmonary parenchyma with potential losses in functional capacity. Those effects deserve to be more depth understands, considering the good prognosis of the disease. The purpose of this study was to analyze the impact of radiotherapy in functional capacity after 3 months in patients treated with breast cancer. **Methods:** 41 consecutive women were performed lung high resolution computed tomography, respiratory and exercise capacity evaluation before and after 3 months of the completion of RT. The respiratory evaluation included complete pulmonary function test, respiratory muscle strength and chest wall measurement. Cardiopulmonary exercise test was used to evaluate the exercise capacity. The mean lung dose of RT and the lung volume receiving 25Gy in absolute value (V_{25cm^3}) and in percentage of total pulmonary volume ($V_{25\%}$) were calculated. **Results:** After 3 months significant decreases in respiratory muscle strength, chest wall mobility, exercise capacity and PFT were observed, except the diffusion capacity. HRCT showed changes related to RT in 87%, and that change was more important in patients with supraclavicular fossa included in RT treatment. **Conclusions:** Local RT for breast cancer led to a significant loss in functional capacity and physical deconditioning. The HRCT changes correlated with the inclusion of SCF in the treatment field and potentially represent a risk factor to development of radiation pneumonitis.

Descriptors: breast cancer; radiation pneumonitis, functional capacity, pulmonary function test, cardiopulmonary exercise test

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama foi considerado de acordo com as estimativas da Organização Mundial da Saúde em 2008 o segundo tipo de neoplasia mais freqüente no mundo e o mais comum entre as mulheres. Entre todos os novos casos de neoplasia diagnosticada em mulheres no mundo, 22% correspondem à mama. A estimativa da incidência do câncer de mama no Brasil segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) ¹ para 2010 será de 49 mil casos novos, com um risco estimado de 49 para cada 100 mil mulheres. Apesar de ser considerada uma doença relativamente de bom prognóstico, as taxas de mortalidade no Brasil ainda permanecem elevadas, provavelmente pelo seu diagnóstico apenas nas fases mais avançadas. Na população mundial a sobrevida média em cinco anos é de aproximadamente 61%, sendo que para países desenvolvidos essa sobrevida aumenta para 73% e em países em desenvolvimento diminui para 57%.

A radioterapia torácica (RT) representa uma parte importante no tratamento do câncer de mama, diminuindo a recidiva locorregional e aumentando a sobrevida ². Para este tratamento são utilizados campos tangentes, onde além da mama, caixa torácica, linfonodos supraclaviculares e axilares, parte do parênquima pulmonar adjacente à caixa torácica acaba sendo incluída no campo de tratamento, podendo ocorrer lesões pulmonares secundárias. Esta inclusão incidental do parênquima pulmonar pode ser visualizada na figura 1.

Essas lesões pulmonares induzidas pela RT classicamente são divididas em duas fases, temporalmente bem definidas e descritas inicialmente em 1925 por

Evans e Leucutia ³: a pneumonite actínica que surge entre 3 a 6 meses após o final do tratamento e a fibrose pulmonar cerca de 1 ano após o término do tratamento. Além dessas fases clássicas, também são descritas uma fase extremamente precoce, totalmente assintomática definida como fase latente, e uma fase intermediária entre a pneumonite actínica e a fibrose pulmonar.

1.1. Lesões pulmonares secundárias à radioterapia

A fase latente que antecede a pneumonite actínica, se caracteriza por não apresentar quaisquer alterações radiológicas, sinais ou sintomas clínicos. Todas as alterações desta fase são visíveis apenas à microscopia eletrônica e se caracterizam por degranulação e perda de pneumócitos tipo II, com conseqüente perda de surfactante da membrana basal, resultando em edema da membrana basal e transudação de proteínas para dentro do espaço alveolar. Essas alterações indicam aumento da permeabilidade vascular e destruição das células endoteliais ^{3,4} e podem se resolver espontaneamente ou evoluir para a pneumonite actínica.

A pneumonite actínica se caracteriza por alterações estruturais que surgem em até 6 meses do início da radioterapia em toda a extensão ou parte da região pulmonar irradiada. Histologicamente se caracteriza por alterações agudas com infiltração de células inflamatórias, principalmente macrófagos, linfócitos e células mononucleares nos alvéolos e espaço intersticial. Os sintomas clínicos incluem dispnéia, tosse seca, febre baixa, dor torácica e fraqueza / fadiga. Ao exame

físico podemos observar presença de estertores crepitantes e alterações no trefismo da pele. Os exames laboratoriais são pouco específicos ⁵.

A fibrose pulmonar (fase crônica) é o estágio final de um complexo processo de reparação de uma lesão precedida por uma resposta inflamatória, e ela pode ocorrer de uma forma difusa ou focal no leito da radioterapia. Os sinais e sintomas incluem dispnéia progressiva e persistente, insuficiência respiratória crônica com hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, falência cardíaca, dor torácica, hepatomegalia, predisposição a infecções de repetição e estertores crepitantes à ausculta pulmonar nos casos mais graves ⁶.

São descritas diversas formas de classificação das lesões pulmonares na literatura. Uma das mais utilizadas é a escala modificada de avaliação da toxicidade pulmonar do RTOG / EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization for the Research and Treatment of Cancer) ⁷ (Anexo 1). Esta escala tem uma graduação variando entre zero a cinco progressivamente de acordo com a presença e gravidade dos sintomas respiratórios.

A radiografia de tórax tem sido o exame mais utilizado para a avaliação da pneumonite actínica, com alterações relacionadas à RT em até 40% dos casos ⁸. Porém o exame mais sensível para a detecção das lesões pulmonares é a tomografia computadorizada (TC) de tórax, sendo descritas alterações em até 87% dos exames após a radioterapia em mama ^{9,10,11}. Apesar da sua alta sensibilidade, o exame não é utilizado rotineiramente na prática clínica, ficando restrito aos protocolos de pesquisa. Entre os sistemas de classificação das alterações pulmonares na TC descritos na literatura, encontra-se o de Schratte –

Sehn ^{10,12}, apresentado no Anexo 2, com graduação entre zero a cinco de acordo com a gravidade das alterações parenquimatosas detectados no exame.

1.2. Lesões cutâneas secundárias à radioterapia (dermatite actínica)

A toxicidade da radioterapia sobre a derme é denominada de dermatite actínica. Seu surgimento ocorre de forma precoce, na maioria das vezes após a metade final do tratamento. Os sintomas agudos incluem escurecimento da pele, descamação, irritação e prurido. Pode ocorrer supuração associada aos sintomas descritos e este fator está diretamente associado a uma pior qualidade de vida durante o tratamento ¹³. Nos casos mais graves há a necessidade de tratamento medicamentoso com o uso de corticoesteróides para o alívio dos sintomas.

Cronicamente pode ocorrer a presença de retrações de pele, piorando o resultado estético local, e assim como na fase aguda, isto tem impacto direto na qualidade de vida destas pacientes. A preocupação com a dermatite actínica é bastante recente na literatura, e ainda não existe consenso sobre as melhores técnicas de tratamento para a minimização destas seqüelas ¹⁴. Da mesma forma que nas lesões pulmonares existem diversas formas de classificação sendo uma das mais utilizadas os critérios do *National Cancer Institute – USA* ¹³ (Anexo 3), que consiste em uma escala graduada de zero a cinco de acordo com a presença e gravidade dos sintomas dermatológicos.

1.3. Fatores de risco

Os fatores de risco para pneumonite / fibrose actínica podem ser divididos entre aqueles relacionados ao tratamento e aos fatores inerentes a cada indivíduo, como podemos observar na tabela 1.

Tabela 1: Principais fatores de risco para as lesões pulmonares secundários à RT.

Fatores relacionados ao tratamento	Fatores pessoais
<ul style="list-style-type: none">• Volume pulmonar irradiado• Dose pulmonar media e total• Fracionamento da dose total• Tempo total de tratamento• Quimioterapia associada• Radioterapia prévia• Localização da lesão• Retirada de corticoterapia• Hormonioterapia	<ul style="list-style-type: none">• Idade• <i>Performance Status</i>• Baixa reserva pulmonar• DPOC• Tabagismo• Doença cardíaca prévia• Sexo feminino

Entre os fatores relacionados ao tratamento, os mais importantes são a dose pulmonar média (DPM) e o volume pulmonar irradiado ^{15,16,17}. No caso do câncer pulmonar, é bem estabelecido que o volume pulmonar recebendo uma dose igual ou maior a 20Gy (V_{20}) seja um forte preditor da pneumonite actínica. A recomendação da literatura é que se limite o V_{20} entre 30 a 35% do volume

pulmonar e a DPM entre 20 a 23 Gy para que o risco de pneumonite actínica seja igual o inferior a 20% ¹⁸. Para a neoplasia de mama, o V_{20} também pode ser utilizado, porém não é consensual, uma vez que existem algumas diferenças importantes entre as duas doenças, por exemplo, esquemas de tratamento radioterápico distintos, menor volume pulmonar irradiado para o câncer de mama, presença de doença pulmonar preexistente, tabagismo e irradiação de regiões pulmonares mais centrais para a neoplasia de pulmão ¹⁹.

Krengli et al (2008) ⁹ correlacionaram o V_{25} (volume pulmonar que recebeu uma dose de 25Gy) com alterações nos testes de função pulmonar e exames radiológicos em pacientes com câncer de mama, e os resultados foram significativos em relação à gravidade das alterações radiológicas encontradas na tomografia de tórax, indicando que a redução da toxicidade pulmonar pode ser obtida através da diminuição do volume pulmonar recebendo doses iguais ou maiores que 25Gy.

Outro fator de risco importante é o uso da quimioterapia principalmente quando realizada de forma concomitante à radioterapia, uma vez que ela pode potencializar os efeitos radiotóxicos sobre o parênquima pulmonar ^{8,20}. Além disso, esta associação pode aumentar a toxicidade sobre a derme, linfedema do membro superior homolateral à mama tratada e neutropenia febril ²⁰. Os esquemas de tratamento com maior toxicidade descritos na literatura são os antracíclicos (adriamicina, adriplastina, doxorubicina) e os derivados dos taxanos ^{20,21,22}.

Diversos estudos mostram a associação do tamoxifeno (hormonioterapia) com uma maior incidência da pneumonite e dermatite actínica e a gravidade de

ambas. O uso do tamoxifeno aumenta o tempo livre de doença e a sobrevida, principalmente nos tumores com receptor positivo para o estrógeno^{23,24,25}. Colletta et al (1990)²⁶ mostraram *in vitro* que o tamoxifeno estimulou a produção do fator de crescimento tumoral (TGF β), o qual tem importante papel fibrinogênico em processos inflamatórios e media parte do processo de fibrose dos tecidos saudáveis após a radioterapia. Estudos de Canney et al (1990)²⁷ utilizando biópsias de tecidos com e sem irradiação, mostraram que houve aumento dos níveis de TGF β após 9 semanas que persistiram por mais de 40 semanas nos tecidos irradiados. Azria et al (2004)²⁴ observaram que o uso do tamoxifeno, além de aumentar os riscos das lesões pulmonares, também se associou a maiores lesões e retrações dermatológicas, com um pior resultado estético tardiamente.

Entre os fatores pessoais, os mais significativos incluem a baixa reserva pulmonar principalmente quando associado à doença pulmonar obstrutiva crônica e a *Performance Status* prévia ao tratamento⁶. Para os parâmetros da função pulmonar, a difusão (D_LCO) aparentemente tem a maior sensibilidade em detectar alterações precoces, principalmente nas neoplasias de pulmão^{28,29}. A capacidade pulmonar total (CPT) e a capacidade vital forçada (CVF) também têm sido descritas como valores preditivos de relevância^{6,9,28}.

A baixa *Performance Status* avaliados principalmente pela escala de Karnofsky (anexo 5) representa um fator de risco importante no surgimento da pneumonite actínica, e como tende a piorar após o tratamento, implica em um impacto negativo sobre a qualidade de vida^{29,30}. Não foi encontrado na literatura até o presente momento, estudos que avaliem quantitativamente o impacto da radioterapia sobre a capacidade funcional em câncer de mama. Mais

recentemente alguns estudos têm mostrado os benefícios da atividade física supervisionada em pacientes durante e após o término do tratamento oncológico^{31,32,33}, porém nestes estudos, os parâmetros utilizados para a avaliação foram apenas subjetivos com a utilização de questionários específicos para avaliação de sintomas, atividades de vida diária e qualidade de vida.

Atualmente existe um grande esforço na literatura para compreender o potencial valor preditivo dos marcadores biológicos na pneumonite actínica, principalmente o fator de crescimento tumoral (TGF β), interleucinas 1 e 6 (IL1 e IL6) entre outros. O estudo da dinâmica das citocinas principalmente durante a fase aguda é bastante promissor, porém estudos futuros considerando critérios mais homogêneos de classificação da pneumonite actínica, esquemas de tratamento radioterápico padronizado, assim como a padronização desses fatores nas diversas patologias que necessitam de radioterapia torácica são necessários para que se chegue a um consenso^{34,35}.

Assim, até os dias atuais ainda existem dúvidas na literatura a respeito dos fatores biológicos de proteção pulmonar, fatores relacionados ao tratamento e fatores pessoais que minimizem estes efeitos sobre o tecido pulmonar. As perspectivas futuras para a radioterapia torácica envolvem o desenvolvimento de técnicas de tratamento que minimizem a irradiação e a toxicidade sobre o parênquima pulmonar saudável e a melhor compreensão de fatores biológicos e físicos que estão envolvidos na fisiopatologia destas lesões.

Este fato tem particular importância no caso da neoplasia de mama, considerando seus bons índices prognósticos e de sobrevida, fazendo-se necessário uma melhor compreensão dos efeitos e seqüelas tardias do tratamento.

OBJETIVOS

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da radioterapia torácica na capacidade funcional respiratória e na capacidade de exercício em pacientes portadoras de neoplasia de mama antes e 3 meses após o término do tratamento.

MÉTODOS

3. MÉTODOS

Esta pesquisa foi revista e aprovada pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20.12.2006, conforme o parecer no. 956/06. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido também foi aprovado pelo mesmo parecer nos termos da Resolução no. 196 de 10.10.1996 do Conselho Nacional de Saúde e todos os participantes que compuseram o grupo de estudo concordaram em participar e assinaram o termo de consentimento.

3.1. Seleção de pacientes

Os pacientes que compuseram este estudo foram selecionados no ambulatório do Serviço de Radioterapia do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de Janeiro de 2008 a Julho de 2009. A neoplasia de mama foi escolhida para a realização deste estudo, pois em geral são pacientes sem história de tabagismo, ausência de doença pulmonar preexistente e com boa *Performance Status*, permitindo uma avaliação mais fidedigna do impacto do tratamento sobre a função pulmonar e capacidade de exercício. Foram considerados eleitos os pacientes que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

A) Critérios de inclusão:

- Neoplasia de mama com sítio primário controlado;
- Intervalo de tempo entre o término da quimioterapia com o início da radioterapia superior a 4 semanas;
- Concordância em participar do estudo e em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

B) Critérios de exclusão:

- Doença localmente avançada com presença de massas ou ulcerações;
- Doença metastática na mama;
- Doença disseminada;
- Alterações neuromusculares ou reumatológicas;
- Dificuldade de compreensão e realização dos testes do protocolo;
- Pneumopatias associadas.

3.2. Desenho do estudo

Estudo prospectivo observacional onde todas as pacientes foram avaliadas de acordo com um protocolo descrito a seguir antes do início e 3 meses após o término da radioterapia.

3.3. Coleta de dados

O protocolo de avaliação consistiu de uma anamnese, avaliação funcional respiratória e avaliação da capacidade de exercício. O protocolo foi complementado com a solicitação do hemograma e tomografia computadorizada de tórax de alta resolução. A primeira avaliação ocorreu antes do início da radioterapia e a reavaliação após 3 meses do término do tratamento.

3.3.1. Anamnese

Foram coletados dados referentes à identificação, história da moléstia atual, antecedentes pessoais, hábitos e vícios, queixas e os medicamentos em uso. Os sintomas e queixas de pneumonite actínica após a radioterapia foram classificados de acordo com a escala RTOG/EORTC ⁷ (Anexo 1). O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado através das medidas antropométricas (peso e altura). As pacientes também responderam à escala do *Medical Research Council* (MRC) modificada publicada no II Consenso Brasileiro de DPOC (2004) ³⁶ (Anexo 4), e a *Performance Status* classificada de acordo com o índice de Karnofsky ³⁷ (Anexo 5).

Foi realizada uma avaliação das condições cutâneas da região da mama acometida, considerando-se a presença de quelóides, alterações na textura da pele (trofismo) e coloração. As alterações e queixas apresentadas após o tratamento foram classificadas de acordo com os critérios do *National Cancer Institute* ¹³ (Anexo 3). Também foi verificada a amplitude de movimento do ombro homolateral à mama tratada.

3.3.2. Avaliação funcional respiratória

Para esta avaliação foram aplicados testes específicos para a mensuração da força dos músculos respiratórios, mobilidade de caixa torácica, volumes e capacidade pulmonares.

a) Força de músculos respiratórios:

A pressão inspiratória máxima (Pimax) e expiratória máxima (Pemax) são utilizadas como um índice da força muscular, refletindo a capacidade de geração de força dos músculos respiratórios durante a respiração ³⁸. Ambas as medidas foram realizadas de acordo com as Diretrizes Brasileiras para Testes de Função Pulmonar (2002) ³⁹. As pacientes foram posicionadas em sedestação com o tronco em um ângulo de 90° com as coxas, e foi utilizado um manovacuômetro (marca INC) com escala de +150 a -150 cmH₂O. Por convenção utilizou-se o valor da Pimax precedido de sinal negativo, e os valores expressos em cmH₂O.

Para a quantificação da Pimax foi solicitada uma expiração forçada até atingir o volume residual (VR), seguido por um esforço inspiratório máximo contra a via aérea ocluída (manobra de Müller), e a manobra sustentada por pelo menos 1 a 2 segundos. Para a mensuração da Pemax foi solicitada uma inspiração máxima até a capacidade pulmonar total (CPT), seguida por um esforço expiratório máximo contra a via aérea ocluída (manobra de Valsava) sustentada por 1 a 2 segundos. Para cada medida foram realizados três repetições sendo considerado o maior valor obtido.

O cálculo dos valores preditos para cada paciente foi realizado utilizando-se as equações estabelecidas por Neder e col. para a população brasileira (1999) ⁴⁰:

- Pimax pred (fem): 110,4 - 0,49 x idade
- Pemax pred (fem): 115,6 – 0,61 x idade

b) Avaliação da mobilidade de caixa torácica (cirtometria torácica):

A cirtometria torácica avalia a variação medida em centímetros dos movimentos da caixa torácica durante a inspiração e expiração máxima. As medidas foram realizadas utilizando-se uma fita métrica posicionada ao redor do tórax em duas alturas diferentes como descrito por Kakizaki et al (1999)⁴¹, sendo a primeira mensuração ao nível axilar e a segunda na altura do processo xifóide. Para a determinação de cada parâmetro foi solicitado ao paciente que realizasse uma expiração máxima seguida de uma inspiração máxima. O valor obtido para cada nível de cirtometria foi calculado através da diferença entre os valores da inspiração máxima e expiração forçada (Δ = medida inspiratória – medida expiratória).

c) Prova de função pulmonar completa:

Os testes foram realizados no laboratório de função pulmonar da Disciplina de Pneumologia do Incor-HCFMUSP. Foram obtidos todos os volumes e capacidades pulmonares, assim como a capacidade de difusão de monóxido de carbono (D_LCO). As medidas espirométricas foram realizadas no sistema *Elite DX^R* (Med Graphics Corporation – St Paul, USA). Para as medidas de volumes estáticos e a difusão foi utilizado o pletismógrafo *1085 Elite D* (Med Graphics Corporation – St Paul, USA). O software utilizado foi o *Breeze 6.3*, e todas as

manobras foram realizadas de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2002) ⁴².

d) *Ventilação Voluntária Máxima (VVM):*

A VVM corresponde ao maior volume de ar que o indivíduo pode mobilizar em um minuto com o esforço voluntário, e foi mensurada de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2002) ⁴². Com paciente em sedestação e utilizando um ventilômetro (marca Ferraris) foi solicitada uma respiração profunda e rápida (hiperventilação) durante 12 segundos. O valor obtido foi multiplicado por 5 sendo o valor extrapolado para um minuto. Esta manobra foi repetida duas vezes, sendo considerado o maior valor expresso em litros por minuto (L/min).

3.3.3. Avaliação da Capacidade de Exercício:

Para as primeiras 10 pacientes incluídas no protocolo a capacidade de exercício foi avaliada utilizando-se o teste da escada (“stair climb test”) e para as demais pacientes esta avaliação foi realizado através do teste cardiopulmonar de esforço (TCPE).

O teste da escada foi realizado no prédio dos ambulatórios do HCFMUSP, onde as medidas de cada degrau e o número total de degraus eram previamente conhecidas. As pacientes foram orientadas a subir a escada em seu próprio ritmo, e o teste foi interrompido por exaustão, fadiga, dor em membros inferiores ou dispnéia. Durante o teste foram computados o número total de degraus percorridos, a altura total atingida, o tempo de duração do teste, sinais vitais e

oximetria de pulso. Ao final do teste foi aplicada a escala de Borg modificado para a avaliação dos sintomas respiratórios e fadiga dos membros inferiores^{43,44}. Com esses dados obtidos, foi feito o cálculo indireto da potência (W) e do consumo máximo de oxigênio (VO₂máx), através das seguintes equações⁴⁵:

Potência (W) = altura degrau (m) x n^o. degraus por min. x peso (Kg) x 0,1635

VO₂max = 5,8 x peso (kg) + 151 + 10,1 x W

Os testes cardiopulmonar de esforço (TCPE) ou ergoespirometria foram realizados no laboratório de função pulmonar da Disciplina de Pneumologia do Incor-HCFMUSP, o aparelho utilizado foi o *CardiO₂ System*[®] (*Med Graphics Corporation, St. Paul, Mo, USA*) e os softwares foram o *Welch Allyn Cardioperfect* e *Breeze 6.2*. Os testes foram realizados na bicicleta ergométrica utilizando-se um protocolo incremental em rampa (10 a 15 watts/min, determinado pelo pesquisador de acordo com a aptidão física referida pelo paciente). O teste foi precedido de uma fase de repouso (2 min), seguida por uma fase de aquecimento sem carga (2 min) e o exercício incremental, sendo interrompido por exaustão, fadiga ou dispnéia, dando início ao período de recuperação (3 min). A cada 2 minutos foi aplicada a escala de Borg modificado até o pico de exercício para a avaliação dos sintomas respiratórios e fadiga dos membros inferiores.

Durante o teste foi mensurado a cada ciclo ventilatório (“respiração por respiração”), o consumo de oxigênio (VO₂), produção de dióxido de carbono (VCO₂), ventilação minuto (VE, L/min), volume corrente (Vt, L), frequência respiratória (FR, rpm), equivalente ventilatório para o O₂ e CO₂ (V_E/VO₂ e

V_E/VCO_2) e pressão parcial final de O_2 e CO_2 ($P_{ET}O_2$ e $P_{ET}CO_2$, mmHg). O eletrocardiograma com 12 derivações e a saturação periférica de oxigênio foram monitorados continuamente ⁴⁶.

Para a análise dos resultados foi considerado o VO_2 no pico de exercício (VO_{2pico}), que foi a média do consumo de oxigênio nos últimos 20 segundos antes da interrupção do teste. Além dos dados ergoespirométricos de repouso e no pico do exercício, foi realizado um estudo dinâmico das respostas metabólica, cardiovascular e respiratória durante a realização do esforço físico. Para a obtenção dessas variáveis dinâmicas foram utilizadas as seguintes correlações: $\Delta VO_2/\Delta W$ (ml/kg/w), indicando a resposta metabólica para uma determinada potência; $\Delta FC/\Delta VO_2$ (bpm/min/l.min) mostrando o comportamento cardiovascular durante o exercício e $\Delta VE/\Delta VCO_2$ (l/min/l/min) representando a resposta ventilatória para uma determinada demanda metabólica. Para o cálculo dos “ Δ ” (variações), foi utilizada a diferença entre a média de cada parâmetro dos três primeiros ciclos respiratórios do teste e a média dos últimos três ciclos antes do término (pico do exercício) ⁴⁷.

A reserva ventilatória foi calculada através da razão entre a ventilação minuto no pico do exercício e a ventilação voluntária máxima (VE/VVM).

3.3.4. Exames Complementares

a) Hemograma

O exame foi realizado no laboratório central do HCFMUSP para a mensuração da concentração de hemoglobina antes do início da radioterapia e após 3 meses do término do tratamento.

b) Tomografia de tórax de alta resolução (TC):

Foram solicitadas antes e após 3 meses do término da radioterapia com o objetivo de se avaliar a presença de sinais radiológicos compatíveis com a pneumonite actínica. As TC de alta resolução multislice foram realizadas no Instituto de Radiologia - HCFMUSP com espessura de 1 mm. Estes exames foram avaliados por um radiologista especialista em doenças respiratórias e as alterações classificadas de acordo com a escala de Schratte-Sehn et al.¹² (Anexo 3).

3.3.5. Radioterapia

As pacientes foram submetidas ao tratamento convencional com uma dose total de 50,4Gy, em frações diárias de 1,8Gy, 5 vezes por semana durante 28 dias, através de 2 campos tangenciais. Quando necessário foi incluída a irradiação da fossa supraclavicular (FSC) no campo de tratamento. Foram calculados a dose pulmonar média de radiação recebida pelo pulmão homolateral à mama tratada (DPM) e o volume deste pulmão que recebeu pelo menos metade (25Gy) da dose prescrita (V_{25}) em valores absolutos (V_{25cm^3}) e em porcentagem do volume

pulmonar total ($V_{25\%}$). Estes cálculos foram realizados utilizando-se os histogramas dose-volume de cada paciente, por duas médicas experientes do serviço de radioterapia. Nas figuras 1 e 2 estão ilustrados exemplos de um plano de tratamento, e nas figuras 3 e 4 observamos um histograma dose-volume de uma determinada integrante do protocolo com os respectivos cálculos do $V_{25\%}$ e V_{25cm^3} .

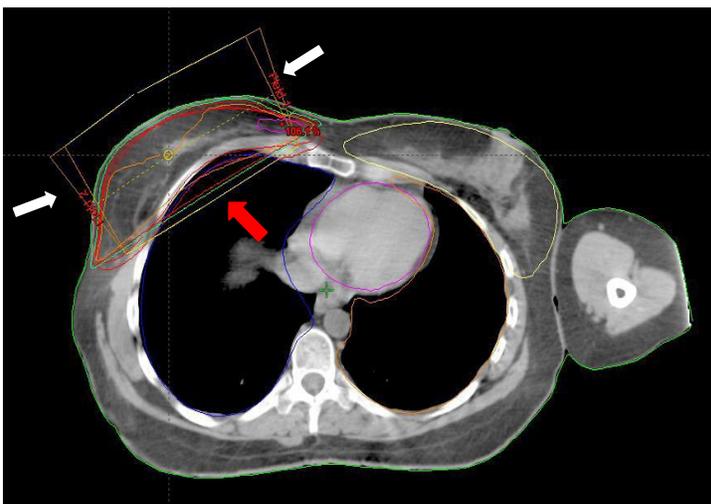


Figura 1: Exemplo de um planejamento em 3 dimensões (TC) da mama E. As setas brancas indicam os campos tangentes utilizados no tratamento. A seta em vermelho indica a porção do parênquima pulmonar incluída no campo de tratamento.

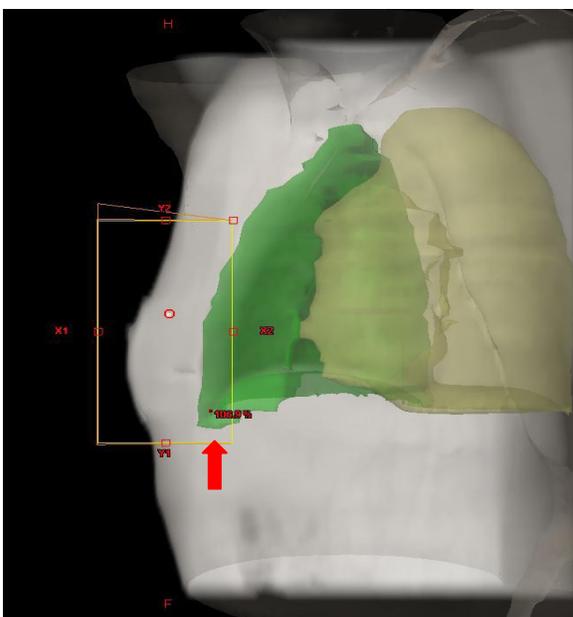


Figura 2: Exemplo de um planejamento com radiografia de tórax em posição oblíqua. A figura quadrada indica o campo de tratamento e a seta em vermelho indica todo o parênquima pulmonar que será irradiado juntamente com o tratamento da mama.

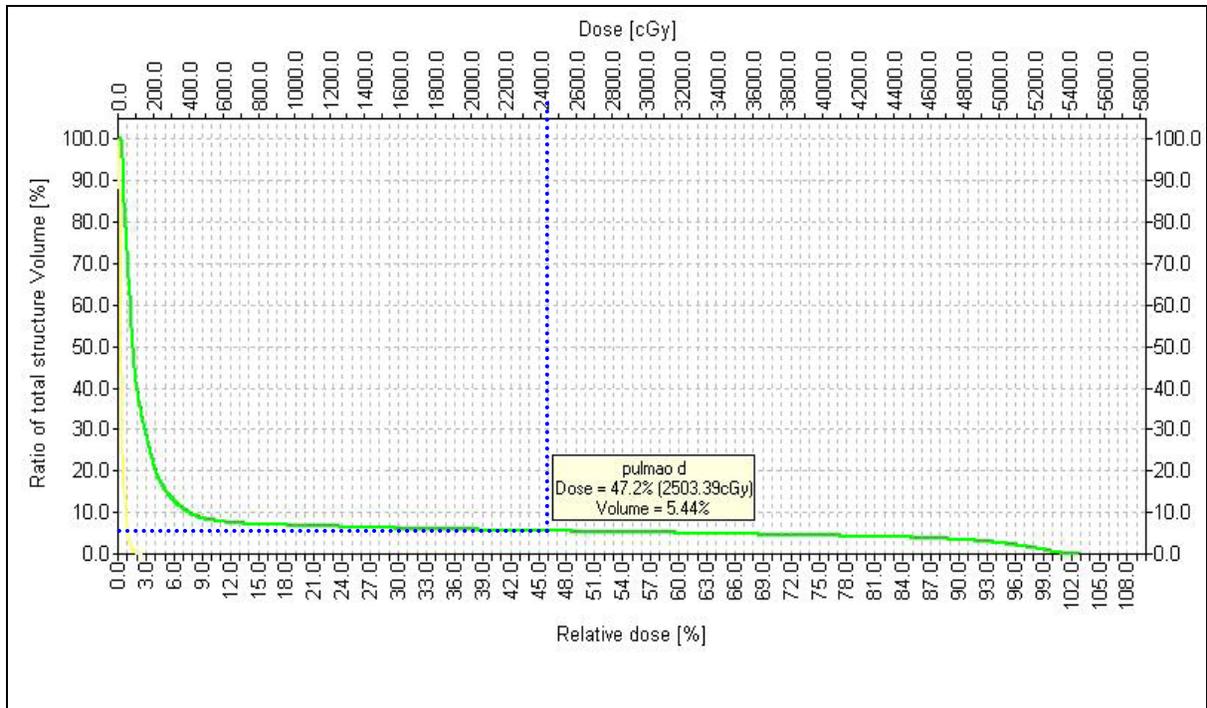


Figura 3: Exemplo de um histograma dose volume. As linhas pontilhadas em azul indicam que 5,44% do pulmão D recebeu uma dose de 25Gy (2500cGy).

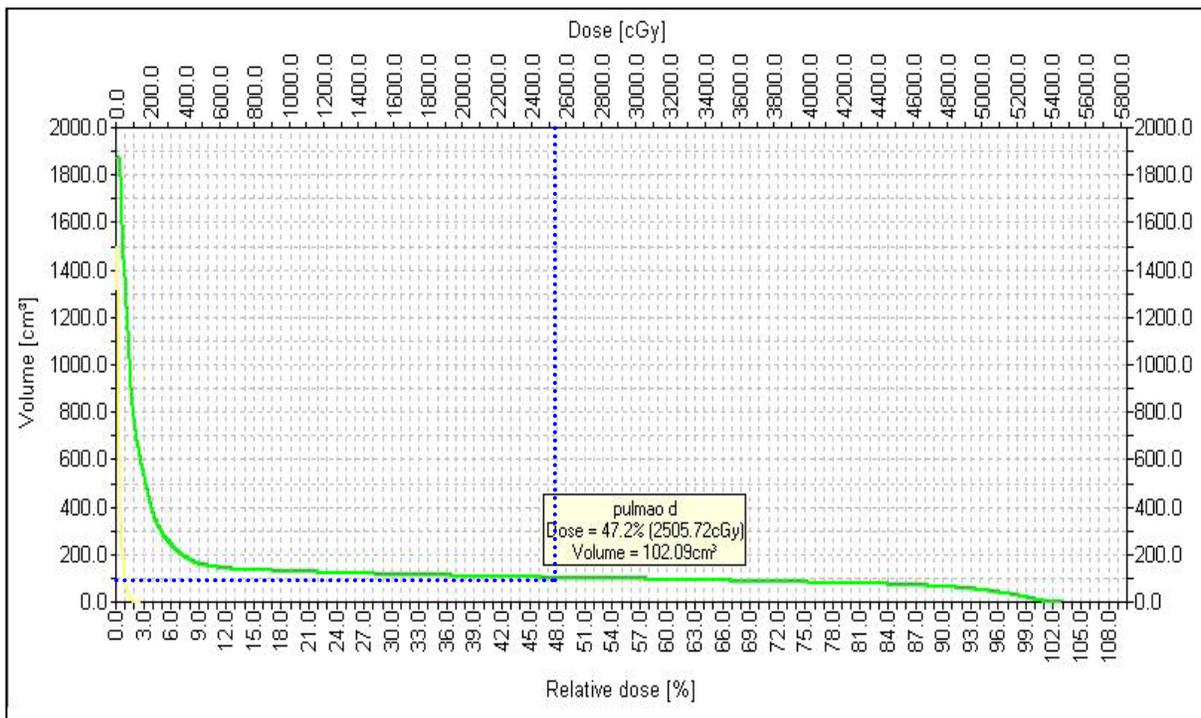


Figura 4: Exemplo de um histograma dose volume. As linhas pontilhadas em azul indicam que 102cm³ do pulmão D recebeu uma dose de 25Gy (2500cGy).

4. ESPAÇO AMOSTRAL

O espaço amostral foi calculado utilizando-se a média e o desvio padrão da capacidade vital forçada (CVF) pré e pós radioterapia dos 10 primeiros casos deste estudo. A média da CVF pré radioterapia foi de $3,05 \pm 0,7$ litros e pós tratamento de $2,72 \pm 0,6$ litros. Foi considerado um erro alfa de 0,05 e um poder estatístico de 0,8, resultando em um total de 32 pacientes.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS[®] versão 13.0. De acordo com a natureza da distribuição das variáveis, as medidas de tendência central e de dispersão foram média e desvio padrão para as variáveis paramétricas ou mediana e intervalo de variação para as não-paramétricas. Para a análise dos dados pré e pós radioterapia foram utilizados o teste t pareado no caso das variáveis paramétricas e o teste de Wilcoxon para as variáveis não paramétricas.

Para se analisar a variação da perda dos parâmetros de capacidade respiratória e de exercício com a gravidade da pneumonite actínica, dermatite actínica e TC observados após o tratamento, utilizamos o teste *one way* ANOVA com correção *post hoc* de Bonferroni, para cada um desses sistemas de classificação citados.

Para se analisar possíveis correlações dos parâmetros dosimétricos da radioterapia (DPM, $V_{25\%}$ e V_{25cm^3}) com as variáveis dos testes de capacidade pulmonar e capacidade de exercício, foi utilizado o teste de Pearson.

O teste t pareado também foi aplicado para a comparação dos resultados entre as pacientes com e sem irradiação da fossa supraclavicular. Para todas as análises foram considerados estatisticamente significantes os resultados com $p < 0,05$.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Anamnese

No período de Janeiro de 2008 a Julho de 2009, 41 pacientes apresentaram os critérios de inclusão do protocolo. Completou o estudo um total de 37 pacientes. Foram excluídas 4 pacientes após a primeira avaliação: uma por recidiva local da doença, duas por disseminação da doença primária (derrame pleural neoplásico e múltiplas metastases pulmonares respectivamente) e a última por desistência do tratamento e retorno à cidade natal.

A idade média das pacientes foi de $53,5 \pm 10,9$ anos (variando de 20 a 70), 22 (59,5%) pacientes foram tratadas da mama D e 22 (59,5%) foram submetidas à mastectomia. Trinta pacientes foram submetidas à quimioterapia antes do início da RT, e o tempo médio entre os dois tratamentos foi de $107 \pm 81,8$ dias. Quanto ao tamoxifeno, 23 (62,1%) o utilizaram até o início da RT. A irradiação da fossa supraclavicular foi indicada em 20 pacientes (54%). A tabela 2 apresenta a distribuição das pacientes em relação à localização da doença e ao tratamento realizado. Não foi observado alterações no IMC pré e pós-radioterapia na população estudada ($28,2 \pm 4,4$ e $28,2 \pm 4,8\text{Kg/m}^2$ respectivamente). Um total de 7 pacientes (18,9%) apresentavam histórico de tabagismo, e deste total apenas 1 paciente ainda mantinha este hábito no momento do tratamento.

Quanto às queixas referidas após a radioterapia, as principais encontradas foram: escurecimento, enrijecimento ou desconforto da pele (prurido, descamação

ou dor) na região da mama irradiada (84,3%), fadiga e/ou indisposição (62,5%), tosse seca irritativa (34,3%) e dispnéia aos esforços (12,5%). Em geral esses sintomas surgiram no terço final do tratamento com intervalo de duração variando, de algumas semanas após o término do tratamento ou persistentes até momento da reavaliação.

Como descrito anteriormente a queixa dermatológica foi a mais prevalente na amostra, e quando foi aplicado o sistema de classificação da dermatite actínica, 89% da amostra apresentaram sinais de toxicidade sobre a pele. Em 76% dos casos foi observado algum grau de toxicidade pulmonar de acordo com a escala RTGO/EORT. A *Performance Status* para toda a população estudada se apresentava acima do nível 80 antes da radioterapia e 59,5% foram classificadas no nível 100. Após a RT toda a população ainda se manteve acima de 80, porém notou-se uma maior concentração de pacientes no nível 90 (45,9%), mostrando que houve uma alteração negativa ou piora na *Performance Status*, porém sem comprometimento funcional para as atividades cotidianas normais. Quando questionadas a respeito do grau de dispnéia durante a realização de atividades cotidianas pelo questionário MRC, também foi evidenciado piora na graduação após o tratamento. A tabela 3 mostra a distribuição da amostra estudada para cada um dos sistemas de classificação adotados no estudo (dermatite e pneumonite actínica, índice de Karnofsky e escala MRC modificada).

Tabela 2: Distribuição da localização da doença e tratamentos realizados antes da radioterapia (n = 37)

Parâmetro	Total de pacientes (n=37)
Mama acometida	
Direita	22 (59,5%)
Esquerda	14 (37,8%)
Bilateral	1 (2,7%)
Cirurgia	
Mastectomia	22 (59,5%)
Setorectomia	15 (40,5%)
Quimioterapia	
Sim	30 (81%)
Não	7 (19%)
Esquema de quimioterapia (n=30)*	
AC	9 (30%)
Taxol	3 (10%)
AC + Taxol	13 (43,3%)
FAC	3 (10%)
CMF	1 (3,3%)
AC + Letrozol	1 (3,3%)
Tratamento da FSC	
Sim	20 (54%)
Não	17 (46%)

* Um total de 30 pacientes da amostra total do estudo foram submetidas à quimioterapia antes da radioterapia.

Legenda: AC: Adriamicina + Ciclofosfamida; FAC: Fluorouracil + Doxorrubicina + Ciclofosfamida; CMF: Ciclofosfamida + Metotrexate + Fluorouracil; FSC: fossa supraclavicular.

Tabela 3: Distribuição das pacientes segundo o índice de Karnofsky, questionário modificado de dispnéia MRC e os sistemas de classificação de pneumonite e dermatite actínica antes e após a radioterapia.

	Pré-RT (n=37)	Pós-RT (n=37)
Performance Status (Nível)		
100	22 (59,5%)	16 (43,3%)
90	14 (37,8%)	17 (45,9%)
80	1 (2,7%)	4 (10,8%)
Escala MRC (Grau)		
Zero	30 (81%)	8 (21,6%)
1	7 (19%)	24 (64,8%)
2	---	5 (13,5%)
Pneumonite actínica (Grau)		
Zero	37 (100%)	8 (21,6%)
1	---	19 (51,3%)
2	---	10 (27,1%)
3 a 5	---	---
Dermatite actínica (Grau)		
Zero	37 (100%)	4 (10,8%)
1	---	16 (43,3%)
2	---	17 (45,9%)
3 a 5	---	---

6.2. Radioterapia

Os resultados dos cálculos da dose pulmonar média, do $V_{25\text{cm}^3}$ e $V_{25\%}$ estão indicados na tabela 4. Na mesma tabela também estão discriminados a diferença dos valores de cada um destes parâmetros para o grupo de pacientes com e sem a inclusão da FSC no tratamento. Observou-se que apenas o $V_{25\%}$ apresentou uma diferença significativa entre os grupos, indicando que a inclusão da FSC aumentou a porcentagem de volume pulmonar que recebeu 25Gy. O volume de pulmão que recebeu 25Gy em valor absoluto e a dose pulmonar média das pacientes com irradiação da FSC também foram superiores, porém sem significância estatística.

Tabela 4: Resultado dos valores calculados de dose pulmonar média, $V_{25\text{cm}^3}$ e $V_{25\%}$ em toda a população estudada e a diferença destes valores dosimétricos entre os grupos com e sem inclusão da FSC no tratamento.

	Total (n=37)	Fossa supraclavicular		p
		Sim (n=20)	Não (n=17)	
DPM (cGy)*	669.5 ± 303.6	738.5 ± 339.5	539.2 ± 168.1	0.1
$V_{25\text{cm}^3}$	173 ± 115	203.9 ± 127.8	114.6 ± 53	0.1
$V_{25\%}$	10.1 ± 5.93	11.7 ± 6.4	6.9 ± 3	0.04

* DPM: dose pulmonar média

6.3. Avaliação funcional respiratória

Nossos resultados evidenciaram uma perda importante de força dos músculos respiratórios após a radioterapia: Pimax (de $-95,6 \pm 22,4$ cmH₂O para $-71,8 \pm 14,7$ cmH₂O; $p < 0,0001$) (figura 5) e Pemax (de 100 ± 23 cmH₂O para $80,9 \pm 16,8$ cmH₂O; $p < 0,0001$) (figura 6). Observou-se uma perda importante na mobilidade global de caixa torácica após o tratamento, evidenciados pela diminuição da cirtometria axilar (de $4,1 \pm 0,9$ cm para $2,5 \pm 0,7$ cm; $p < 0,0001$) e da cirtometria xifóidea (de $3 \pm 1,7$ cm para $1,6 \pm 1,4$ cm; $p < 0,0001$) (figura 7).

Também foram observadas perdas significativas nos parâmetros da espirometria (figura 8) e da ventilação voluntária máxima (VVM): capacidade vital forçada (CVF) (de $3,0 \pm 0,8$ litros para $2,8 \pm 0,7$ litros; $p < 0,0001$), volume expirado no primeiro segundo (VEF₁) (de $2,4 \pm 0,6$ litros para $2,2 \pm 0,6$ litros, $p < 0,0001$) e VVM (de $124 \pm 35,6$ litros/min para $111,2 \pm 32,6$ litros/min; $p < 0,0001$).

Dos parâmetros mensurados na prova de função pulmonar completa, obtivemos perdas importantes nos valores da capacidade inspiratória (CI) e da capacidade pulmonar total (CPT) após o tratamento (figura 9): de $2,3 \pm 0,5$ litros para $2,1 \pm 0,6$ litros ($p = 0,008$) e de $4,7 \pm 1$ litros para $4,5 \pm 0,9$ litros ($p = 0,01$) respectivamente. Nossos resultados mostraram um aumento do volume residual (VR): de $1,8 \pm 0,5$ litros para $1,7 \pm 0,5$ litros ($p = 0,05$) (figura 10). Não foram observadas alterações na capacidade de difusão (D_LCO) ($p = 0,56$). A tabela 5 apresenta os resultados obtidos na avaliação funcional respiratória.

Tabela 5: Resultados da força muscular respiratória, mobilidade de caixa torácica, ventilação voluntária máxima, volumes e capacidades pulmonares antes e após a radioterapia.

Variáveis	Pré-RT	Pós-RT	P
Força muscular:			
• Pimax (pred)	-95,6 ± 22,4 cmH ₂ O (-84,8 ± 28,7 cmH ₂ O)	-71,8 ± 14,8 cmH ₂ O	0,0001
• Pemax (pred)	100 ± 23 cmH ₂ O (93,4 ± 6,9 cmH ₂ O)	80,9 ± 16,8 cmH ₂ O	0,0001
Cirtometria:			
• Axilar	4,1 ± 0,9 cm	2,5 ± 0,7 cm	0,0001
• Xifóidea	3 ± 1,7 cm	1,6 ± 1,4 cm	0,0001
VVM	124 ± 35,6 L/min	111,2 ± 32,6 L/min	0,0001
Volumes/Capacidades:			
• CVF (%pred)	3 ± 0,8 litros (95,8 ± 17,6 %)	2,8 ± 0,7 litros	0,0001
• VEF ₁ (%pred)	2,4 ± 0,6 litros (95,2 ± 15,9 %)	2,2 ± 0,6 litros	0,0001
• CI	2,3 ± 0,5 litros	2,1 ± 0,6 litros	0,008
• CPT	4,7 ± 1 litros	4,5 ± 0,9 litros	0,01
• VR	1,7 ± 0,5 litros	1,8 ± 0,5 litros	0,05
D_LCO	21,4 ± 4,5	21,1 ± 4,5	0,56

Legenda: Pimax: pressão inspiratória máxima; Pemax: pressão expiratória máxima; VVM: ventilação voluntária máxima; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expirado no primeiro segundo; CI: capacidade inspiratória; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; D_LCO: difusão do monóxido de carbono.

Figura 5: Impacto da RT na força muscular inspiratória (Pimax).

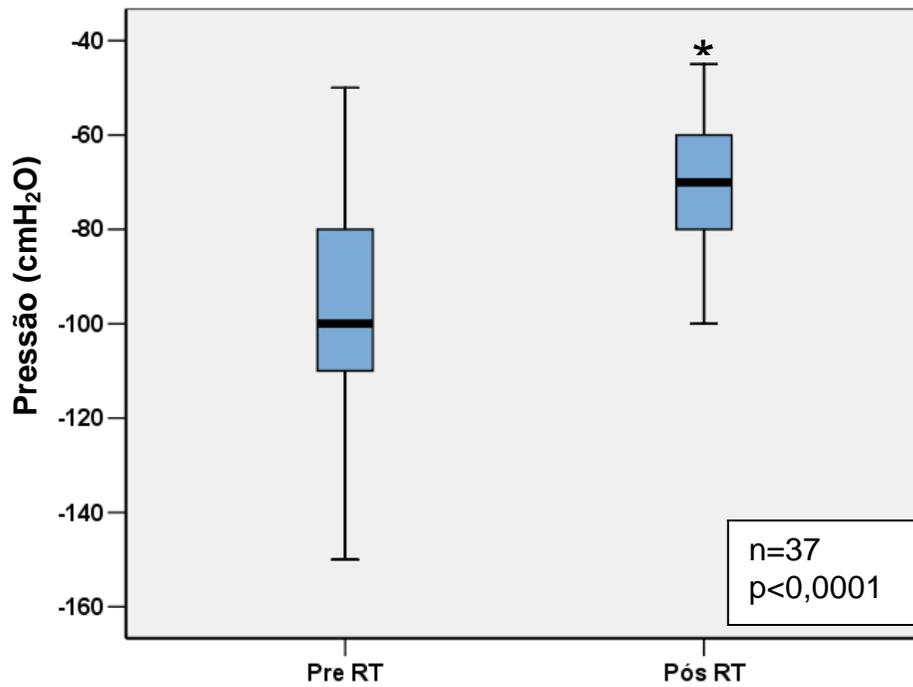


Figura 6: Impacto da RT na força muscular expiratória (Pemax).

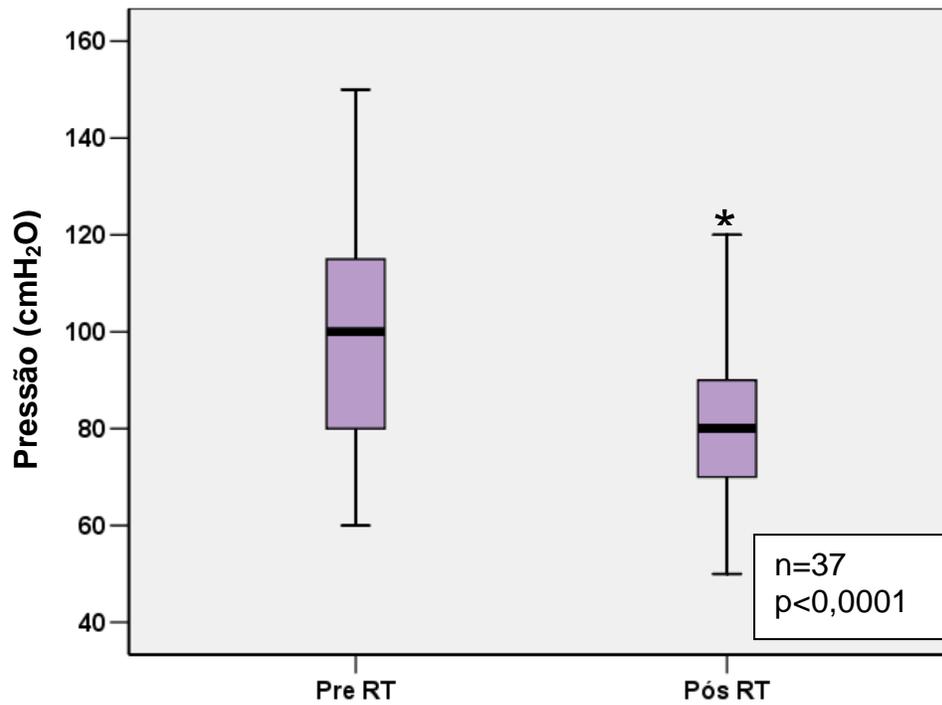


Figura 7: Impacto da RT na mobilidade de caixa torácica ao nível axilar e ao nível do processo xifóideo (cirtometria axilar e xifóidea).

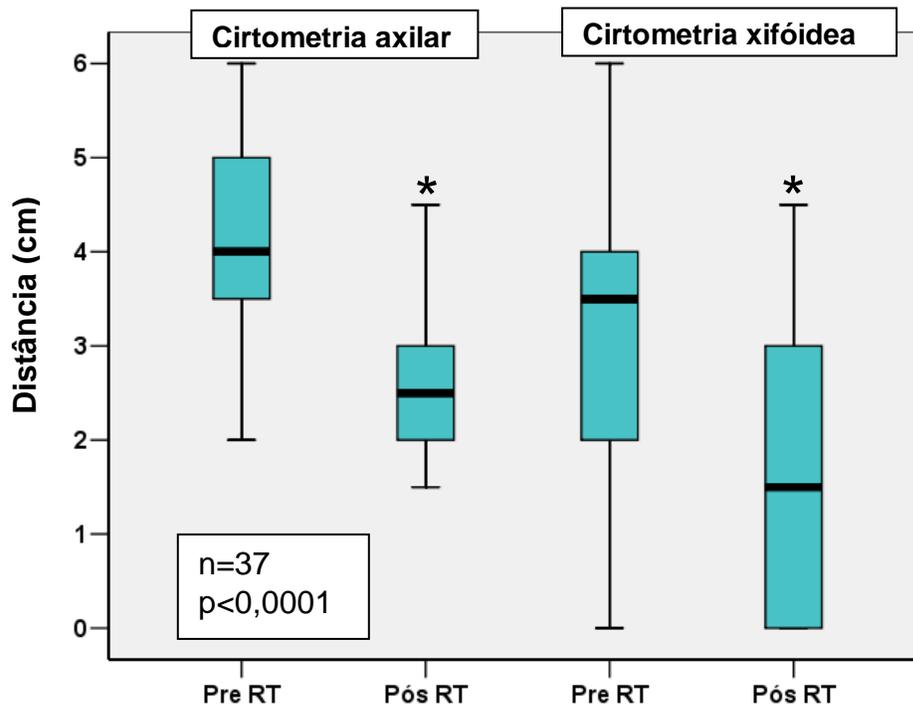


Figura 8: Impacto da RT na capacidade vital forçada (CVF) e no volume expiratório no primeiro segundo (VEF₁).

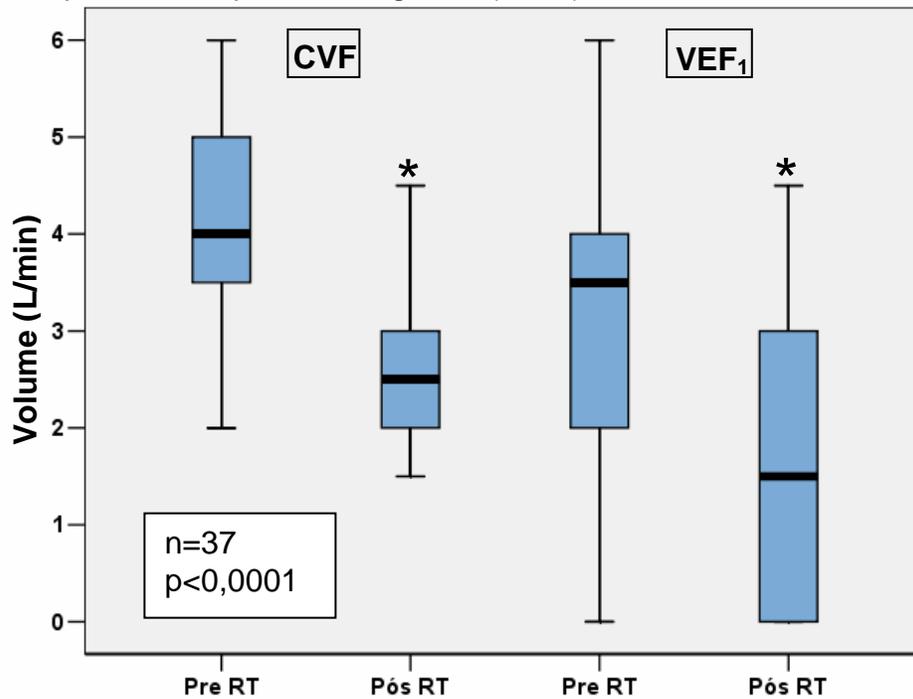


Figura 9: Impacto da RT na capacidade inspiratória (CI) e na capacidade pulmonar total (CPT).

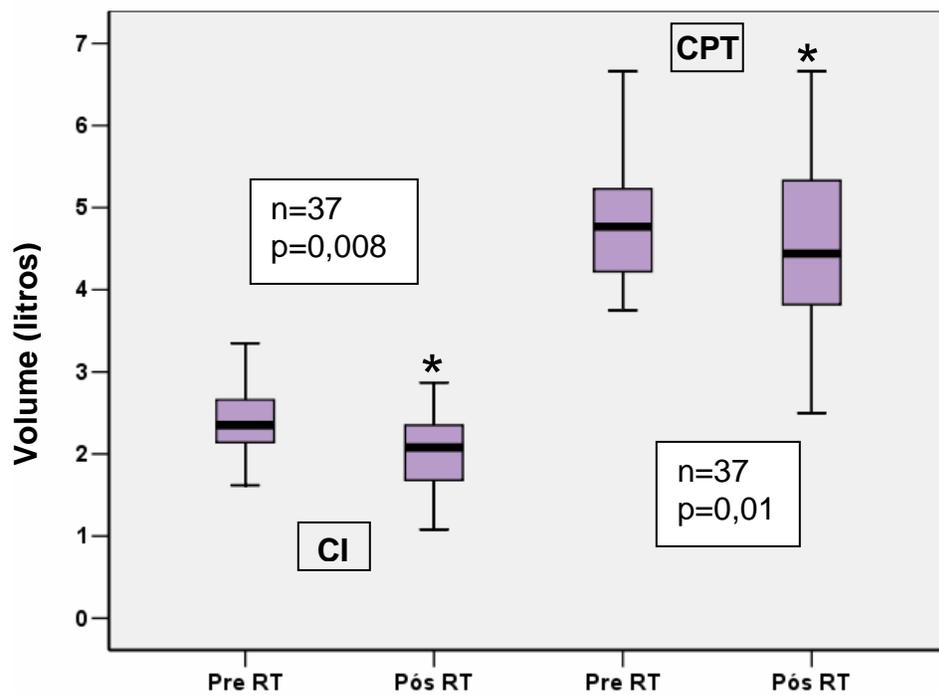
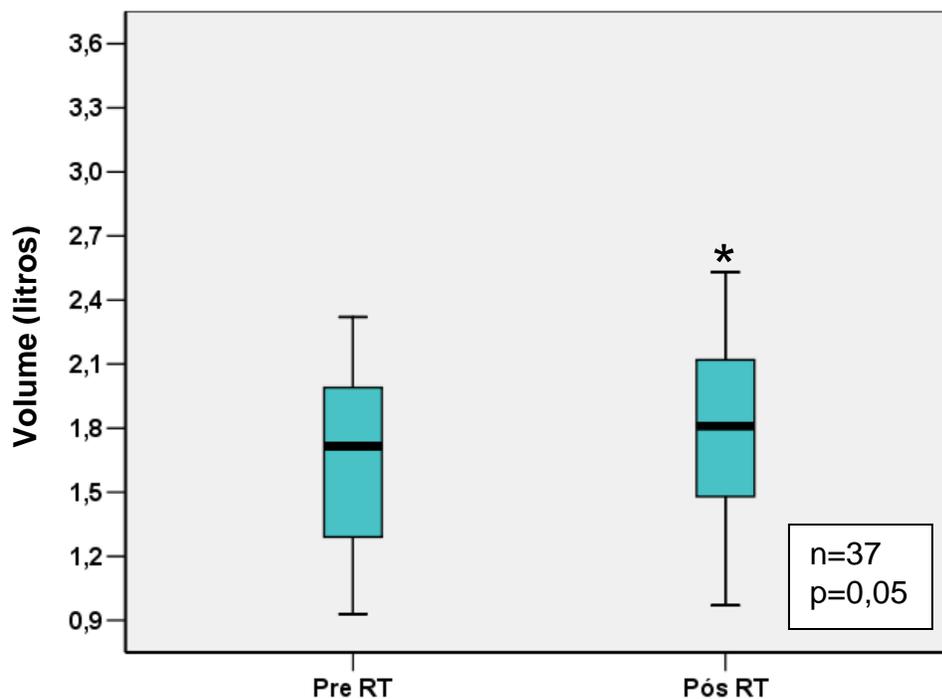


Figura 10: Impacto da RT no volume residual (VR)



6.4. Capacidade de Exercício

O teste da escada evidenciou diminuição significativa da altura máxima atingida (de $15,6 \pm 6,7$ para $14,1 \pm 5,8$ metros, $p=0,04$) após a radioterapia. Os valores estimados do consumo máximo de oxigênio e da potência apresentaram queda de 5% e 14% respectivamente, porém não apresentaram significância estatística ($p=0,11$ e $p = 0,15$ respectivamente). O principal motivo da interrupção do teste foi fadiga ou dor em membros inferiores, e o índice de Borg modificado ao final do exercício apresentou maiores graduações tanto para fadiga de membros inferiores como para dispnéia após o tratamento.

Os resultados encontrados no teste cardiopulmonar de esforço após a RT evidenciaram-se uma queda significativa da potência ou carga atingida durante o teste (W) (de $96,5 \pm 31$ para $88 \pm 20,8$ watts; $p=0,04$) (figura 11), do consumo máximo de oxigênio no pico do exercício (VO_{2pico}) (de $16,8 \pm 3$ para $15,6 \pm 3,9$ ml/Kg/min; $p=0,04$) (figura 12), da ventilação minuto no pico do exercício (VE_{max}) (de $51,4 \pm 14$ para $45 \pm 11,9$ l/min; $p=0,01$) (figura 13), do volume corrente no pico do exercício (de $1,4 \pm 0,3$ para $1,2 \pm 0,2$ litros, $p= 0,003$) (figura 14) e da taxa de troca gasosa no pico de exercício (RER) (de $1,25 \pm 0,08$ para $1,18 \pm 0,13$; $p=0,009$) (figura 15). A tabela 6 apresenta os principais resultados da ergoespirometria encontrados na nossa casuística.

O principal motivo da interrupção do TCPE foi fadiga ou dor dos membros inferiores, e nenhum paciente apresentou queda da saturação periférica de oxigênio durante a realização do teste antes ou após a RT. Assim como no teste da escada o índice de Borg modificado ao final do teste apresentou graduações maiores em ambos os domínios após a RT.

Tabela 6: Resultados obtidos no teste de exercício cardiopulmonar (ergoespirometria) antes e após a radioterapia.

Dados do TCPE	Pré-RT	Pós-RT	P
Carga (watts)	96,5 ± 31	88 ± 20,8	0,04
(% pred)	(90,4 ± 16,4 %)		
VO₂pico (ml/kg/min)	16,8 ± 3	15,6 ± 3,9	0,04
(%VO ₂ maxpred)	(77,3 ± 10,3 %)		
FC (bpm)			
• repouso	85 ± 9	84 ± 12	0,75
• Pico do exercício	146 ± 18	142 ± 19	0,23
VE (l/min)			
• repouso	9,4 ± 2,8	10,2 ± 3,3	0,35
• Pico do exercício	51,4 ± 14	45 ± 11,9	0,01
Vt (L)			
• repouso	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,15
• Pico do exercício	1,4 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,003
RER			
• Repouso	0,8 ± 0,08	0,8 ± 0,08	0,78
• Pico do exercício	1,2 ± 0,08	1,1 ± 0,1	0,009
VCO₂			
• Repouso	251,5 ± 91	248 ± 75	0,86
• Pico do exercício	1386 ± 431,7	1374 ± 369,8	0,86
Borg (pico do exercício)			
• Dispnéia	3 ± 3	4 ± 3	
• MMII	4 ± 3	6 ± 3	

Legenda: VO₂pico: consumo de oxigênio no pico do exercício; FC: frequência cardíaca; VE: volume minuto expirado; Vt: volume corrente; RER: taxa de troca gasosa (VCO₂/ VO₂); VCO₂: Liberação de dióxido de carbono.

Figura 11: Impacto da RT na carga máxima (W) atingida no teste cardiopulmonar de esforço

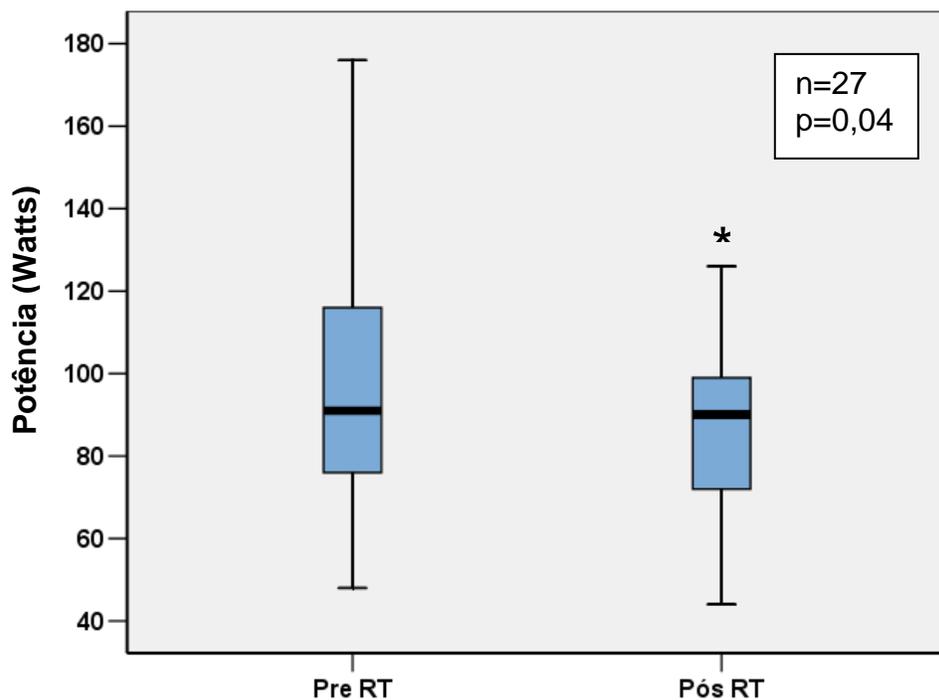


Figura 12: Impacto da RT no consumo de oxigênio de pico (VO₂pico) no teste cardiopulmonar de esforço

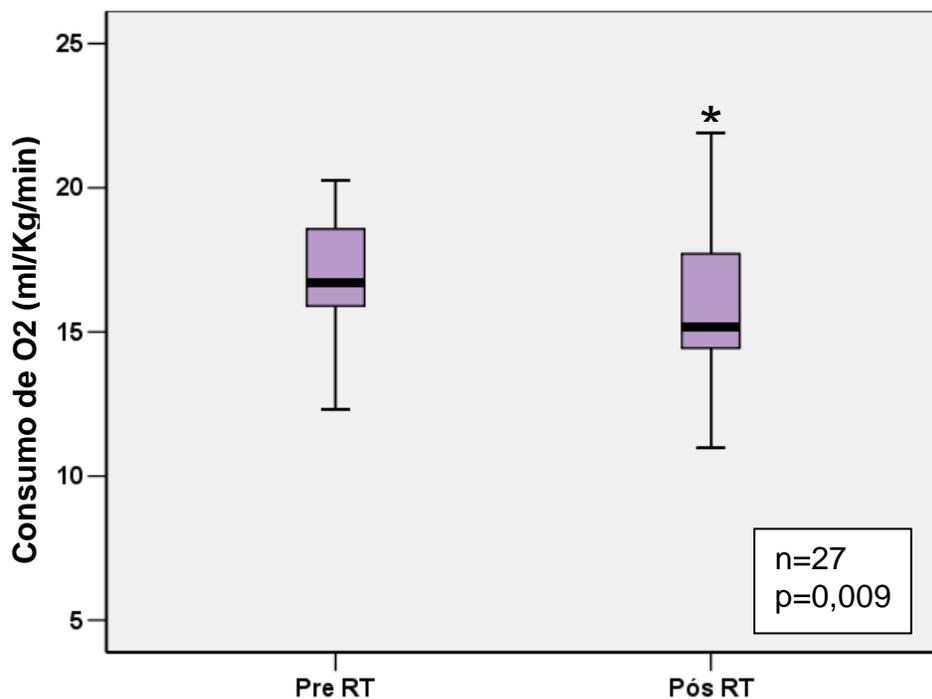


Figura 13: Impacto da RT na ventilação minuto no pico do exercício (VE_{max}) no teste cardiopulmonar de esforço

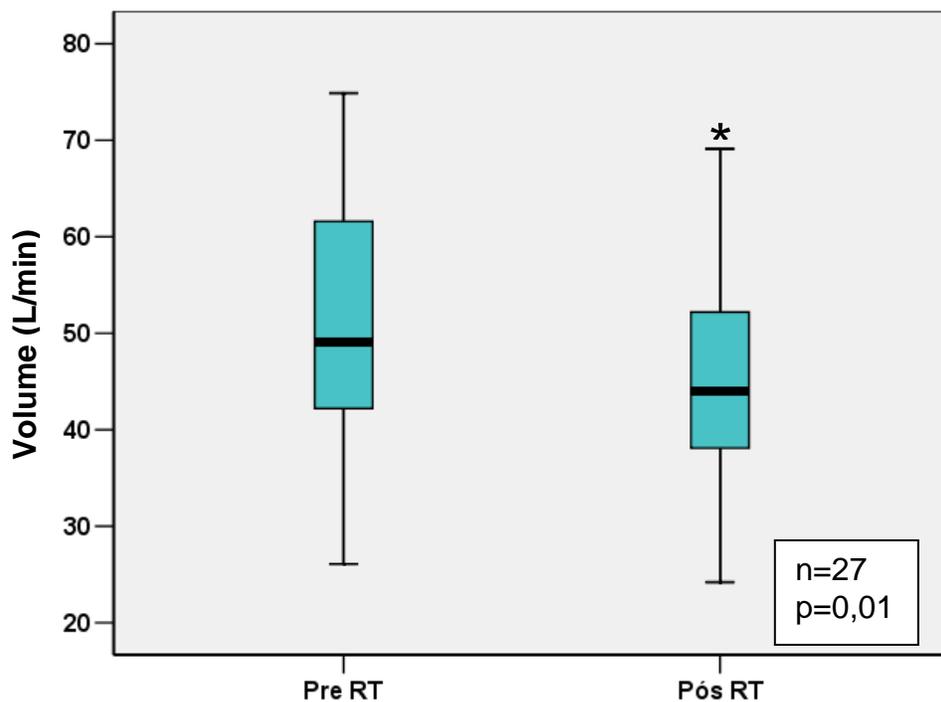


Figura 14: Impacto da RT no volume corrente (V_t) no pico do exercício no teste cardiopulmonar de esforço

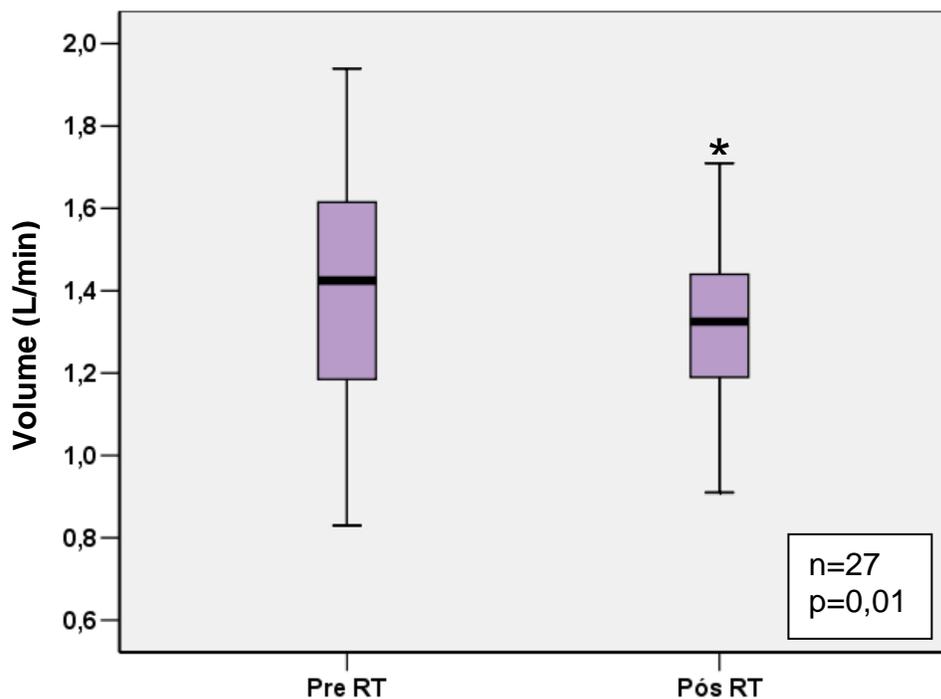
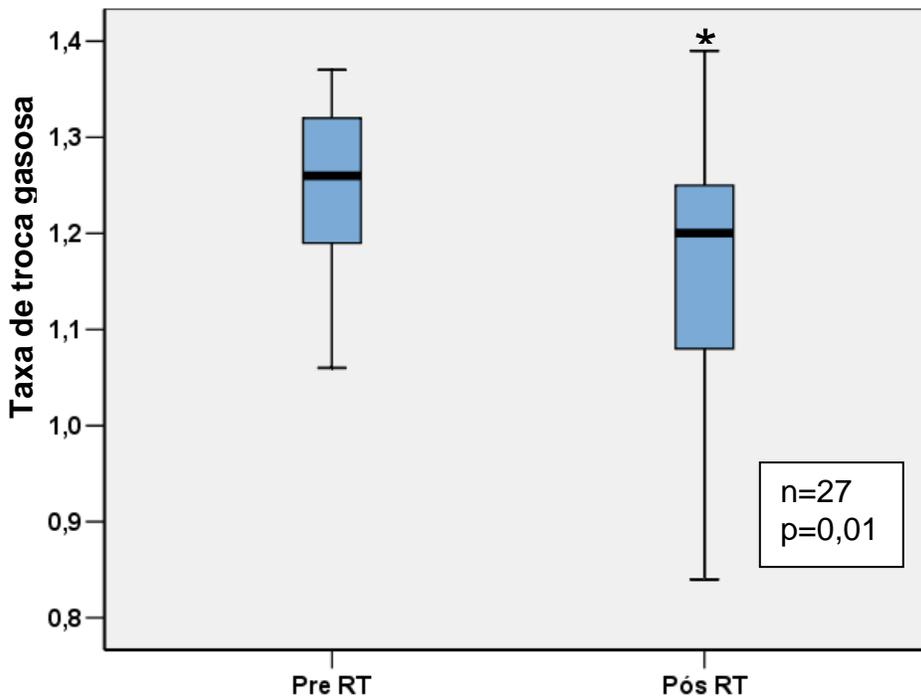


Figura 15: Impacto da RT na taxa de troca gasosa (RER) no pico do exercício no teste cardiopulmonar de esforço

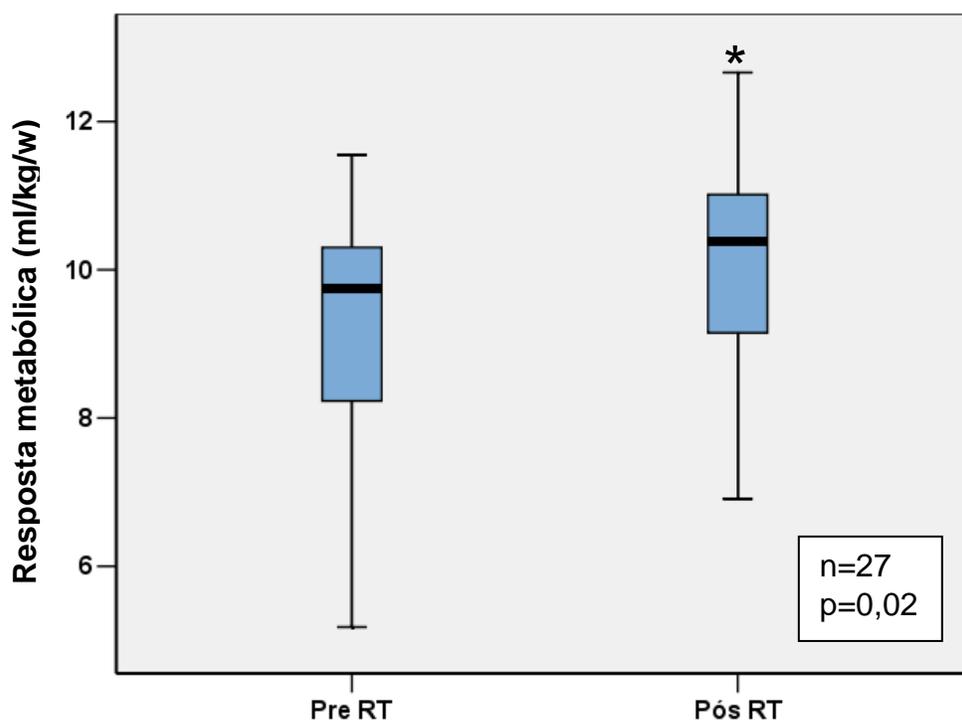


A análise das variáveis dinâmicas durante o teste de esforço indicou uma piora significativa na resposta metabólica ($\Delta\text{VO}_2/\Delta W$; $p=0,02$) (figura 16) e uma tendência de queda da eficiência ventilatória ($\Delta\text{VE}/\Delta\text{VCO}_2$) foi observado, porém sem significância estatística. Em nenhum caso foi observado um esgotamento da reserva ventilatória (VE/VVM) ao final do teste, tanto antes quanto após a RT. Na tabela 7 podemos observar os resultados obtidos.

Tabela 7: Resultados das variáveis dinâmicas durante teste de exercício cardiopulmonar antes e após a RT

Variáveis dinâmicas	Pré-RT	Pós-RT	P
Metabólica ($\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$, ml/kg/w)	9,2 ± 1,6	10 ± 1,5	0,02
CV ($\Delta\text{FC}/\Delta\text{VO}_2$, bpm/min/l.min)	73,6 ± 18,6	75,2 ± 18,2	0,5
Resp ($\Delta\text{VE}/\Delta\text{VCO}_2$, l/min/l/min)	33,1 ± 5	31,4 ± 5,5	0,07
VE/VVM	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,9

Figura 16: Impacto da RT na resposta metabólica ($\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$) durante o teste cardiopulmonar de esforço.



6.5. Exames complementares

No exame de hemograma, observou-se um aumento na concentração de hemoglobina na segunda avaliação (de $12,8 \pm 0,9$ para $13,1 \pm 0,9$ g/dl; $p = 0,009$).

Quanto aos resultados na TC de tórax, foi detectado alterações em 87% dos exames após a radioterapia. A distribuição dessas alterações de acordo com a classificação de Schratte – Sehn et al, está apresentada na tabela 8. A tabela também indica a diferença das alterações tomográficas entre o grupo de pacientes que tiveram ou não a inclusão da FSC no tratamento. Podemos notar que a inclusão da FSC cursa com alterações mais significativas (maior graduação). Nas figuras 17 a 22 estão exemplificados diferentes graduações de alterações tomográficas detectadas em determinadas pacientes do protocolo.

Tabela 8: Resultados das alterações pulmonares segundo critérios de classificação de Schratte-Sehn para a amostra total e entre os grupos com e sem irradiação da fossa supraclavicular obtidas após 3 meses do término da RT.

Classificação da TC	Total (n=37)	Sem RT FSC (n=17)	Com RT FSC (n=20)
0	5 (13,5%)	3 (17,6%)	2 (10%)
1	17 (45,9 %)	9 (53%)	8 (40%)
2	8 (21,6%)	3 (17,6%)	5 (25%)
3	5 (13,5%)	2 (11,8%)	3 (15%)
4	Zero	Zero	Zero
5	2 (5,4%)	Zero	2 (10%)

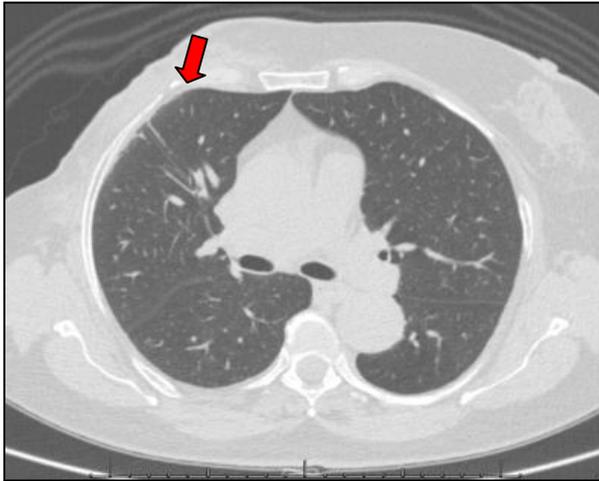


Figura 17: Exemplo de TC classificada como lesão pulmonar grau 1. Podemos observar na seta vermelha a presença de ténues opacidades subpleurais.



Figura 18: Exemplo de TC classificada como lesão pulmonar grau 1 na única participante do protocolo que irradiou a mama bilateralmente.

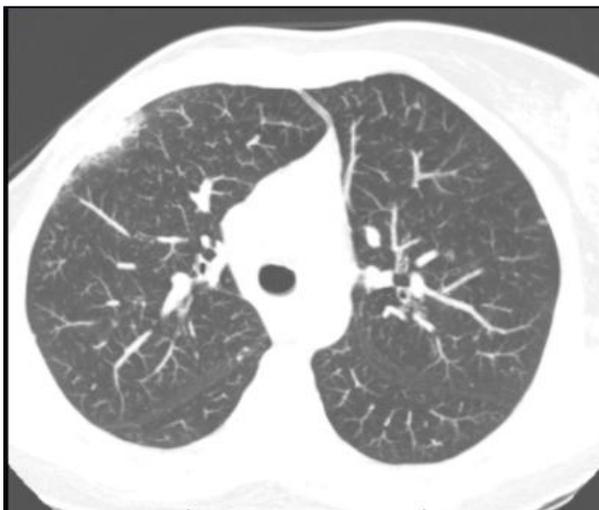


Figura 19: Exemplo de TC classificada como lesão pulmonar grau 2. Observa-se a presença de um espessamento subpleural maior que 2 cm, porém ainda paralelo à caixa torácica

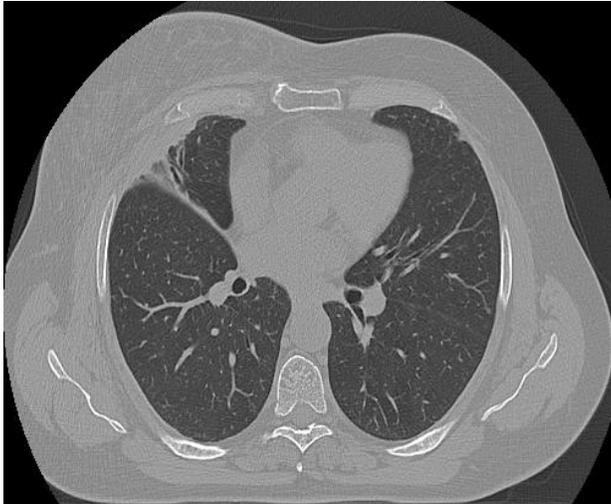


Figura 20: Exemplo de TC classificada como lesão pulmonar grau 3. Além das alterações presentes nos graus anteriores, também observamos a presença de bandas parenquimatosas perpendiculares à caixa torácica.

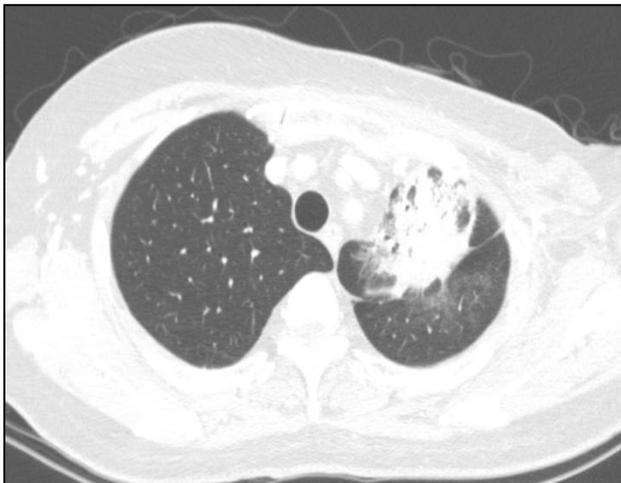


Figura 21: Exemplo de TC classificada como lesão pulmonar grau 5. Observe a presença de retrações do mediastino, caixa torácica e imagens em vidro despolido

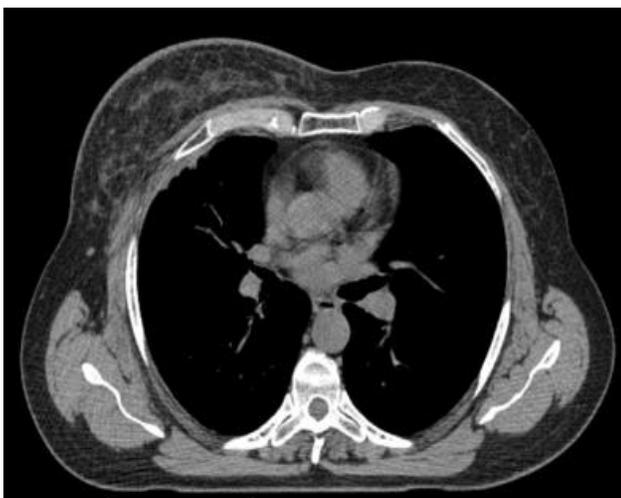


Figura 22: Exemplo de uma CT na janela de mediastino. A seta vermelha indica a presença de alterações do tecido subcutâneo e da pele.

6.6. Correlação de Pearson

Não foi identificada nenhuma correlação entre as três variáveis dosimétricas calculadas no estudo com os parâmetros de função pulmonar, força de musculatura respiratória, mobilidade de caixa torácica ou capacidade de exercício.

6.7. Análise de variância

Nesta análise observamos apenas dois resultados significativos: a primeira a gravidade da dermatite actínica com a perda de cirtometria xifóidea ($p=0,05$) (figura 23) e o segundo entre a gravidade dos achados radiológicos na tomografia de tórax com a perda de CVF após a radioterapia ($p=0,01$) (figura 24).

6.8. Comparação das alterações funcionais entre os grupos com e sem a inclusão da FSC no tratamento.

Todos os parâmetros de capacidade funcional respiratória e do exercício foram comparados entre os dois subgrupos. A inclusão da FSC no tratamento aumentou a porcentagem do volume pulmonar que recebeu uma dose de 25Gy em relação ao volume pulmonar total como já descrito anteriormente. Além disso, a única diferença significativa encontrada foi uma maior perda na cirtometria xifóidea ($p=0,03$) no grupo que tratou a FSC (figura 25).

Figura 23: Análise de variância entre a perda na cirtometria xifóidea após a RT com a gravidade da dermatite actínica

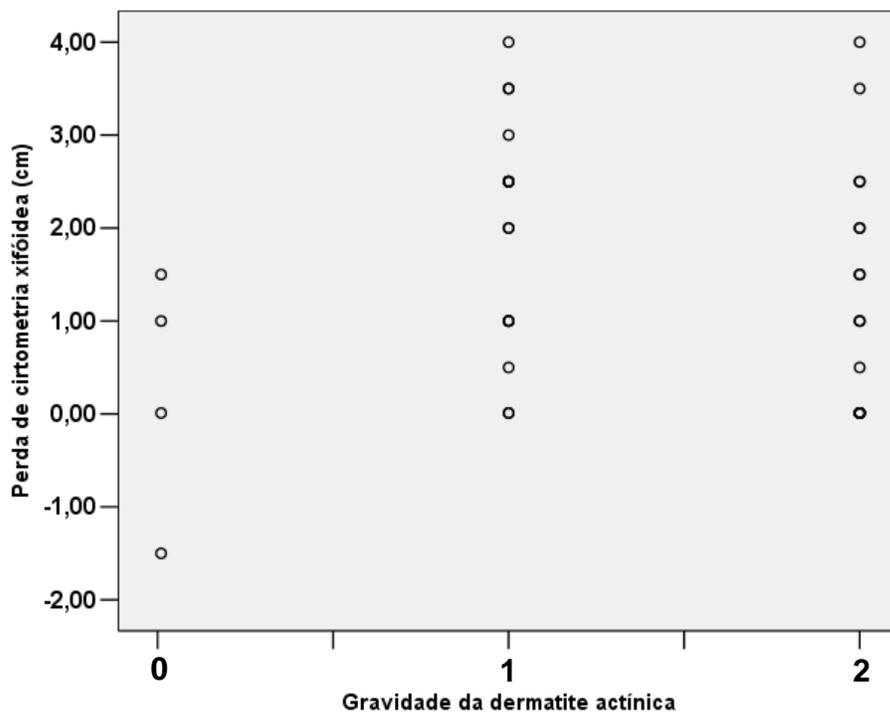


Figura 24: Análise de variância entre a perda na CVF após a RT com a gravidade das lesões encontradas na tomografia de tórax

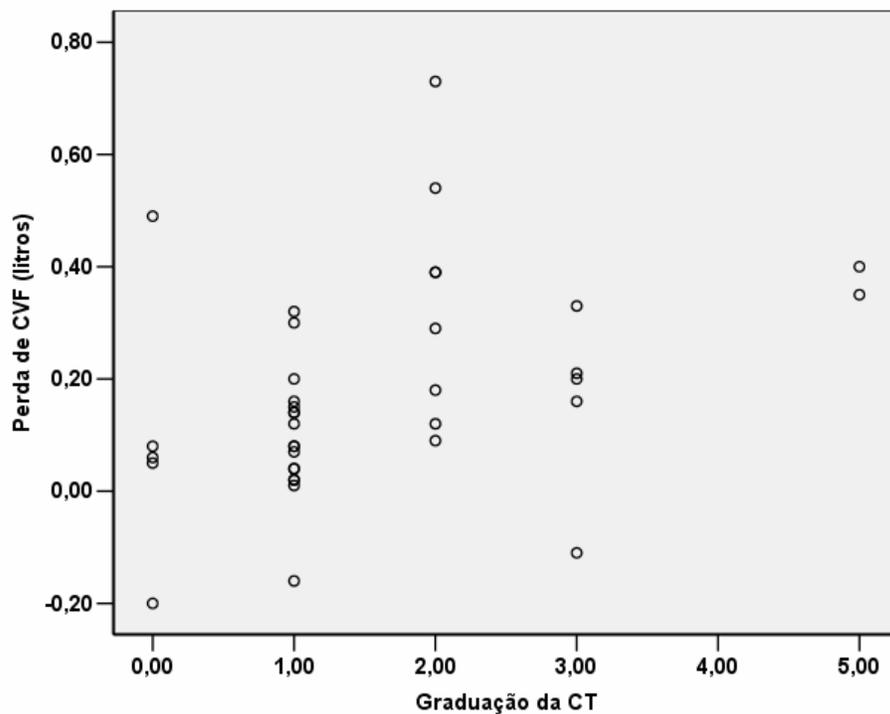
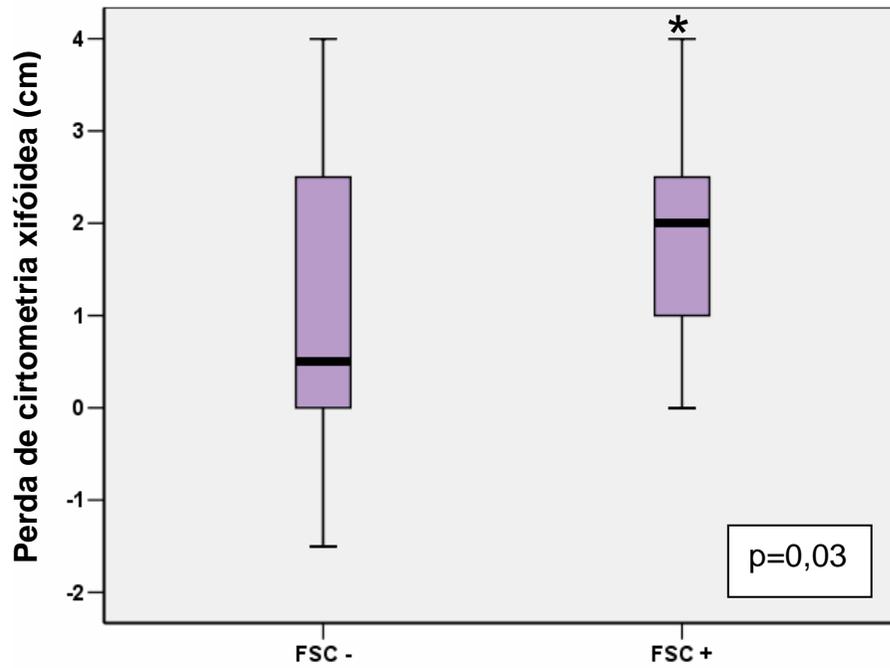


Figura 25: Comparação da perda de cirtometria xifóidea entre os pacientes com e sem inclusão da fossa supraclavicular no campo de tratamento.



DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

A principal contribuição deste estudo foi a determinação e quantificação prospectiva do impacto da radioterapia sobre a capacidade funcional em mulheres tratadas para neoplasia de mama. Alterações nas provas de função pulmonar e exames radiológicos já foram previamente descritos na literatura ^{9,10,11,28,29}, porém a avaliação dos efeitos da radioterapia sobre a capacidade de exercício, musculatura respiratória e caixa torácica ainda não haviam sido realizados previamente.

Os principais sintomas presentes após a radioterapia já estão bem descritos, principalmente para a neoplasia de pulmão ^{29,48}, porém no caso da neoplasia de mama onde os sintomas tendem a serem mais leves, as alterações radiológicas e de função pulmonar mesmo quando presentes tinham importância clínica apenas quando cursavam com um quadro de desconforto respiratório¹⁸. Somente os estudos mais recentes começam a se preocupar com a sintomatologia e as seqüelas agudas e tardias da radioterapia para neoplasia de mama, uma vez que estas alterações subclínicas podem se cronificar reduzindo conseqüentemente as reservas cardiopulmonares comprometendo a qualidade de vida ^{9,11,18,49}. Esta preocupação vem de encontro ao aumento expressivo da sobrevida deste grupo de pacientes e neste contexto também se insere a importância e a necessidade de se compreender melhor os efeitos da radioterapia sobre a capacidade funcional e o impacto sobre as atividades de vida diária.

No presente estudo, todas as escalas de classificação utilizadas no protocolo foram coerentes com as principais queixas referidas pelas pacientes: a fadiga e o cansaço aos esforços apresentaram uma incidência de 62,5%, e estes sintomas se refletiram na piora da *Performance Status* avaliada no índice de Karnofsky e na diminuição da tolerância às atividades de vida diária mensuradas no questionário MRC após o tratamento. As queixas dermatológicas também apresentaram alta incidência na população estudada e a escala de classificação de dermatite actínica detectou sinais de toxicidade em 89% dos casos.

Durante o período de duração do protocolo, com exceção de 4 pacientes onde foi introduzido o tamoxifeno logo após o término da RT, nenhum outro tipo de medicamento foi adicionado ou suspenso, e a única intervenção médica neste período foi a RT em toda a população estudada. Nenhum novo achado clínico ou novas patologias foram diagnosticados e não houve alteração no IMC neste intervalo de tempo. Quanto aos exames laboratoriais foram evidenciados um aumento dos níveis de hemoglobina e hematócrito ao final dos 3 meses. Sendo assim nossos dados fortemente sugerem que a piora da *Performance Status*, assim como as queixas referidas não estão relacionadas a nenhum fator clínico, laboratorial ou medicamentoso, e aparentemente são conseqüentes aos efeitos da radioterapia.

A incidência de pneumonite actínica sintomática é bastante variável na literatura. Em um levantamento realizado por Kubo et al (2009) ⁸ para neoplasia de mama, é descrita incidência em até 85% dos casos, porém como diversas formas de classificação são utilizadas existe uma dificuldade na comparação desses dados. Rancati et al (2007) ⁵⁰ observaram um aumento de 15% de

pneumonite actínica em pacientes onde foi indicado o tratamento da FSC, assim como no estudo de Kahan et al (2007) ¹¹ onde a inclusão da FSC e os linfonodos axilares aumentaram em duas vezes e meia os risco para a pneumonite actínica.

Os resultados deste estudo foram compatíveis com esses dados da literatura. Em nossa amostra, um total 29 pacientes (78%) foram classificadas em grau 1 (n=19) ou grau 2 (n=10). Na análise dos subgrupos, aquelas com a inclusão da FSC apresentaram maior incidência de pneumonite grau 2 (30% x 22%), dermatite grau 2 (50% x 39%) e alterações mais proeminentes na TC, mostrando que a inclusão da FSC aparentemente está associado à um maior risco de desenvolver quadros mais graves tanto da pneumonite como da dermatite actínica. Essas diferenças encontradas provavelmente estão associadas a uma porcentagem significativamente maior de volume pulmonar que recebeu 25Gy ($V_{25\%}$) no grupo FSC detectado em nosso estudo. O estudo de Krengli et al (2008)⁹ por outro lado observou uma maior incidência de alterações tomográficas grau 2 em pacientes que receberam doses maiores que 25Gy em volumes pulmonares acima de 150cm^3 . Apesar dos nossos dados não mostraram diferença estatística no $V_{25\text{cm}^3}$, estes valores no grupo que tratou a FSC apresentou uma média de $203,9 \pm 127,8 \text{ cm}^3$ contra $114,6 \pm 53 \text{ cm}^3$, achado que corrobora com os resultados do estudo citado anteriormente.

Em relação à toxicidade sobre a pele, Osako et al (2008) ¹⁴, mostraram uma incidência de 85% após radioterapia convencional para neoplasia de mama, e um outro estudo mais recente de Freedman et al (2009) ¹³ observaram uma incidência de 97%. Nossa casuística indicou uma incidência compatível com os estudos citados (89%). Essas alterações dermatológicas cursam com pior resultado

estético, devido à presença de retrações, alteração no trofismo de pele (espessamento) e escurecimento da região irradiada. Nos casos mais graves (a partir do grau 2) podem ocorrer ulcerações, pruridos e feridas que necessitam de intervenção medicamentosa. No presente estudo, 32% (n = 12) dos casos necessitaram de corticóide (betametasona) tópico principalmente a partir do terço final do tratamento, e outro achado importante foi a diminuição na amplitude de movimento do ombro homolateral à lesão em 19% (n = 6). Segundo Whelan et al (2000)³³ e posteriormente Lee et al (2008)⁵¹ essas alterações correspondem aos fatores físicos que mais impactam negativamente a qualidade de vida dessas pacientes logo após o tratamento, uma vez que afetam a auto-estima e diminuem a funcionalidade do membro superior.

Não foram encontrados estudos prévios avaliando a força de músculos respiratórios ou a mobilidade de caixa torácica em pacientes submetidos à radioterapia torácica. Portanto a perda significativa de força e de expansão da caixa torácica encontrados neste estudo são resultados inéditos, porém novos estudos são necessários para a elucidação da fisiopatologia envolvida nestas perdas e os resultados obtidos neste estudo apenas sugerem que estas alterações estão mais relacionadas com os efeitos da RT sobre a caixa torácica do que sobre o parênquima pulmonar. Isto é baseado através da correlação significativa encontrada entre a gravidade da dermatite actínica com a perda de cirtometria xifóidea na análise de variância. Além disso, a diminuição da cirtometria xifóidea foi único parâmetro que mostrou diferença significativa entre os grupos com e sem tratamento da FSC. De acordo com esses resultados a mobilidade de caixa torácica é mais afetada quando se inclui a FSC, que por sua

vez se associa a uma maior gravidade na dermatite actínica como descrito anteriormente, podendo trazer como consequência maior restrição ou retração da caixa torácica.

Segundo Kinsella et al (1985)⁵² o uso de radiação com doses maiores que 60Gy se correlacionaram com quadros de parestesia, dor e fraqueza muscular. Mais recentemente, Dunlap et al (2009)⁵³ descreveram que a toxicidade sobre a caixa torácica inclui derme, músculos, vasos, nervos e ossos. Portanto podemos concluir através destes estudos, que cada uma destas estruturas tem sua contribuição para o desenvolvimento da restrição da caixa torácica. As alterações de pele e tecido subcutâneo também foram visualizadas em algumas pacientes deste protocolo nas imagens da TC (janela de mediastino), sendo descritas como espessamento cutâneo e/ou subcutâneo na análise do radiologista (figura 20). Os tecidos e principalmente os músculos retraídos ou encurtados, perdem a capacidade de se contrair e gerar força, o que pode explicar em parte a diminuição das pressões inspiratória e expiratória máxima (Pimax e Pemax) encontrada nos nossos resultados. Esta fraqueza muscular por sua vez pode ter um papel importante nas perdas detectadas nos testes de função pulmonar.

Em nossa casuística todos os volumes e capacidades pulmonares mensurados apresentaram diminuição significativa, com exceção ao volume residual que apresentou aumento significativo após o tratamento. Essas alterações na função pulmonar concordam com outros estudos previamente realizados. Lind et al (1998)⁵⁴ encontraram uma diminuição entre 3 a 5% na D_LCO , CVF e VEF1 em um estudo com 144 mulheres tratadas por câncer de mama, e estas perdas foram mais importantes quando houve irradiação dos linfonodos

axilares e FSC. Krengli et al (2008) ⁹, encontraram perdas significativas na CVF, VEF1, CPT, FEF25, FEF 50 e D_LCO, após 3 meses de radioterapia em mulheres com neoplasia de mama, todas com os valores prévios à RT dentro da normalidade. Segundo a literatura essas alterações encontradas na espirometria, principalmente do CVF e VEF1, são atribuídas ao processo exsudativo agudo no espaço alveolar e as perdas no FEF 25 e FEF 50 devido à inflamação e lesão dos bronquíolos secundários à radioterapia ^{9,55,56}.

Porém, através dos resultados deste estudo, além do processo inflamatório, uma associação entre as perdas de força muscular respiratória e alterações na função pulmonar também pode ser sugerida. Segundo o consenso da ATS/ERS (2002) ⁵⁷, as pressões inspiratórias e expiratórias sofrem variações de acordo com os volumes pulmonares devido à relação força *versus* comprimento do músculo. Analogamente a fraqueza da musculatura inspiratória afeta a capacidade de inspiração máxima (portanto diminuição do CPT e CI) e a fraqueza dos músculos expiratórios prejudicam a expiração máxima, cursando com o aumento do VR.

Apenas a capacidade de difusão mostrou resultado conflitante com a literatura, mantendo-se inalterado após o tratamento em nossa casuística. A difusão é considerada o teste de função pulmonar mais sensível para as doenças intersticiais e sua redução apresenta boa correlação com a extensão da doença avaliada por biópsia ou TC de tórax ⁵⁸. Nos exames de TC deste estudo, observamos alterações compatíveis com lesão pulmonar por RT em 87%, porém em 67% dos casos, os achados foram classificadas como graus 1 ou 2. Apenas 5,4% (n=2) dos casos foram classificadas em grau 5, onde estão presentes lesões parenquimatosas em vidro fosco e retrações pulmonares que provavelmente

cursam com prejuízos na difusão. Este baixo índice de lesões mais graves pode justificar a preservação da difusão em nossa amostra, e isto reforça o fato de que as alterações descritas parecem estar mais relacionadas ao efeito da RT sobre a caixa torácica do que sobre o parênquima pulmonar para as neoplasias de mama.

Apesar de sua alta sensibilidade em detectar lesões pulmonares agudas, a TC não faz parte dos exames solicitados rotineiramente no seguimento dos doentes após a radioterapia para câncer de mama. Em geral o único exame radiológico solicitado é a radiografia de tórax^{9,10} e as TC são utilizadas em sua maioria apenas para fins de pesquisa. Na análise de variância, observamos que a gravidade das lesões tomográficas se correlaciona positivamente com o grau de perda da CVF. Uma vez que as lesões detectadas na TC são mais graves em pacientes que irradiam a FSC, enfatiza-se que esta inclusão seja considerada um potencial fator de risco, porém nossa casuística é pequena, uma vez que poucos exames foram classificados como grau 3,4 ou 5, fazendo-se necessário estudos futuros ou o aumento da casuística para uma análise estatisticamente mais adequada.

Para a avaliação da capacidade de exercício são utilizados testes de esforço físico que permitem uma avaliação global das respostas integradas dos sistemas respiratório, cardiovascular, hematopoiético e musculatura esquelética durante a atividade⁴⁵. Esta avaliação é importante uma vez que a tolerância aos exercícios apresenta uma melhor correlação com o estado de saúde do indivíduo do que as informações obtidas em testes estáticos (em repouso), além de permitir a avaliação subjetiva dos sintomas durante o exercício dinâmico⁴⁶. Apenas dois estudos foram encontrados utilizando o teste de caminhada de seis minutos como

possível fator preditor de pneumonite actínica em pacientes com neoplasia de pulmão. Muller et al (2005) ⁵⁹, sugeriram que uma boa reserva funcional ou um melhor condicionamento físico poderia agir como um fator protetor dos efeitos tóxicos da radioterapia. Mao et al (2007) ⁶⁰ realizaram o teste em 21 pacientes e após a RT 13 deles apresentaram queda na distância percorrida, e ao se correlacionar este resultado com a incidência de pneumonite actínica foi encontrado um índice de 36% de sintomas para os que apresentaram piora no teste contra 20% dos que mantiveram a distância percorrida (p = 0,06).

Para este estudo a principal ferramenta para se avaliar a capacidade de exercício foi a ergoespirometria para se realizar a avaliação da capacidade física, e foram encontrados resultados que evidenciam uma diminuição significativa na tolerância aos esforços após a radioterapia, indicados através da diminuição da carga máxima atingida no pico do exercício, associados às perdas significativas no consumo de oxigênio no pico do exercício, taxa de troca gasosa máxima (RERmax) e ventilação minuto no pico de exercício (VEmax).

A carga ou potência representa a quantidade de trabalho que é realizado durante a execução ou duração do teste. O consumo de oxigênio depende da intensidade do exercício, portanto para uma menor carga, menor será a extração de O₂ do ar inspirado pela ventilação pulmonar ⁴². A relação dinâmica entre o VO₂ com a carga aplicada ($\Delta\text{VO}_2/\Delta W$, ml/kg/w) oferece informações relativas à eficácia em suprir, principalmente pela via aeróbica, as demandas metabólicas durante a atividade, e esta relação é tipicamente aumentada em relação ao valor de normalidade em indivíduos sedentários ⁴⁷. Neste estudo esta resposta metabólica

apresentou aumento significativo após a RT, sugerindo que houve uma diminuição da eficiência aeróbica após o tratamento.

O VE constitui o volume exalado por minuto, portanto é o resultado do produto entre a frequência respiratória e o volume corrente. O VE atingido no ponto de tolerância máxima do exercício (VE_{max}) depende da taxa de aumento da liberação de CO₂ (VCO₂) e da concentração de H⁺, portanto da intensidade do exercício. Segundo Neder ⁴⁶ é importante considerar o VE em relação ao máximo teórico de acordo com as condições mecânicas da bomba ventilatória, representada pela ventilação voluntária máxima (VVM), e esta relação VE/VVM permite estimar a reserva ventilatória do indivíduo. Em nossos resultados todas as pacientes apresentavam uma grande reserva ventilatória no pico do exercício e isto se manteve inalterado antes e após a radioterapia, indicando que a interrupção do teste não ocorreu por motivo de ordem ventilatória.

Na análise dos dados obtidos neste estudo dois fatores podem estar associados para um menor valor de VE_{max} após a radioterapia. O primeiro fator seria uma menor intensidade de exercício atingida no segundo teste, justificados por uma menor carga atingida no segundo teste, com piora da resposta metabólica ($\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$) e ausência de limitação ventilatória (VE/VVM), indicando que a interrupção do teste provavelmente se deu por limitação periférica (músculo-esquelética), dados reforçados pela sensação subjetiva do paciente indicada no índice de Borg. O segundo fator se relaciona à hipoventilação indicada pela queda do volume corrente no pico de exercício após a radioterapia, provavelmente secundária à restrição da caixa torácica observada em nossa população.

Por fim o RER (VCO_2/VO_2), que reflete a razão entre a liberação de CO_2 e a captação de O_2 medidos no ar expirado. Apesar de ser sujeito a algumas críticas, o RER pode ser utilizado como um indicador de exercício máximo. Em condições de repouso, o VO_2 é maior do que a VCO_2 , portanto o valor do RER <1 . Com o incremento progressivo do teste, a linearidade entre a relação VO_2-VCO_2 é interrompida devido à liberação adicional do CO_2 pelo tamponamento do lactato pelo bicarbonato sanguíneo e o RER passa a apresentar valores > 1 e aumenta gradativamente até o pico do exercício. Desta forma o RER_{máx} apresentará valores mais altos quanto maior for o incremento da carga para o nível de aptidão física do indivíduo e/ou maior for a utilização de carboidratos na mistura de substratos sendo metabolizada. O RER_{máx} em nosso estudo mostrou-se significativamente menor após a RT, e somados aos demais resultados do TCPE discutidos acima, sugerem que houve uma diminuição da tolerância aos esforços caracterizando um provável quadro de descondicionamento físico.

O descondicionamento físico pode potencializar a queixa ou sensação de cansaço e fadiga. A fadiga por sua vez é definida fisiologicamente como a incapacidade de se manter a demanda de força/potência, com percepção de fraqueza e/ou sensação de necessidade de um esforço extra para a realização de determinada atividade ⁶¹. Além disso, também traz alterações de ordem psicológica denominado de fadiga central, tais como falta de concentração, distúrbios de memória, irritabilidade, alterações na qualidade de sono e falta de motivação ³¹. Segundo o autor, este quadro de fadiga central pode agravar ainda mais o quadro de inatividade física, aumentando o catabolismo muscular e piorando o quadro de fadiga.

Uma revisão da Cochrane (2006) ³² sobre tratamento adjuvante e exercício físico em câncer de mama, encontrou um total de 9 artigos, e concluiu que o exercício aeróbico supervisionado durante o período de tratamento resulta em melhora da capacidade física impactando positivamente em suas atividades de vida diária e qualidade de vida. Mais recentemente um estudo piloto em pacientes portadores de câncer de mama e próstata realizaram um programa que além dos exercícios aeróbicos, inclui um programa de exercícios resistidos (com carga progressiva) em nível domiciliar com duração de 4 semanas concomitante à radioterapia, e os resultados preliminares mostraram um efeito positivo dos exercícios em relação à qualidade de vida, maior tolerância aos esforços e menor índice de fadiga⁶². Estes dados, portanto reforçam os nossos resultados de que existe um descondicionamento físico associado ao tratamento e que medidas para minimizá-lo aparentemente são capazes de prevenir o surgimento de sintomas e diminuir as perdas funcionais.

As causas desse descondicionamento durante e após o tratamento oncológico ainda são incertas na literatura, mas existem evidências de que seja multifatorial⁶¹. Um fator estaria associado ao aumento da concentração da serotonina cerebral, o que leva à alteração da função do sistema Hipotálamo / Glândula Pituitária / Adrenal (HPA), que por sua vez leva a alteração endocrinológica, principalmente a diminuição na produção do cortisol, responsável pela regulação da pressão arterial, função cardiovascular, metabolismo de carboidratos e aumento na produção de citocinas. Sabidamente a radioterapia está associada à supressão do sistema HPA.

Um segundo fator é a alteração do metabolismo muscular. Segundo a revisão de Ryan et al (2007) ⁶¹, existem indícios de que a terapia neoadjuvante diminui o metabolismo oxidativo e altera a síntese de ATP, causando diminuição da tolerância aos esforços e fadiga. E um terceiro fator poderia estar associado ao aumento das citocinas inflamatórias secundárias ao tratamento. No caso da radioterapia a interação molecular da radiação com as células do organismo cursa com a estimulação da produção das citocinas TGFβ, IL-1, IL-6, KL-6 ⁶³, os quais também estão diretamente envolvidos na fisiopatologia das lesões pulmonares secundários à RT.

Os resultados obtidos neste estudo não determinam as causas deste descondicionamento, porém levanta algumas hipóteses que podem contribuir para a melhor compreensão e elucidação do problema. Também podemos considerar que estes resultados são generalizáveis para pacientes com neoplasia de mama previamente operadas e tiveram indicação de RT adjuvante. Os critérios utilizados neste estudo foram amplos e apenas pacientes com presença de pneumopatia e dificuldades cognitivas ou alterações neuromusculares que impedissem a realização dos testes funcionais foram excluídas. Porém não temos conhecimento se estes dados podem ser extrapolados para pacientes que realizaram RT neoadjuvante ou esquemas de tratamento radioterápico alternativo (por exemplo, a RT hipofracionada), representando uma limitação do estudo.

Durante a fase de coleta de dados, após a primeira avaliação, não completaram o protocolo um total de 4 pacientes (3 por recidiva ou detecção de metástases da doença e um caso por abandono de tratamento), representando uma perda de dados de 9,7%. Portanto a opção pela exclusão destes pacientes

da casuística não foi relacionada ao desfecho dos resultados (perda de capacidade funcional respiratória e de exercício) e não interferiram na análise dos mesmos.

Como perspectivas futuras consideramos continuar a estudar as hipóteses aqui discutidas, incluindo a investigação dessas alterações em uma fase mais tardia e a possibilidade da introdução de um programa de atividade física visando condicionamento aeróbico e exercícios respiratórios específicos para estimular a expansão e mobilidade de caixa torácica durante o período de tratamento dessas pacientes.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo nos permitiram chegar as seguintes conclusões:

- A radioterapia para o tratamento do câncer de mama traz, agudamente, prejuízos significativos na capacidade respiratória, caracterizada pela perda de força dos músculos respiratórios, diminuição dos volumes e capacidades pulmonares, porém sem prejuízo na capacidade de difusão;
- Existe uma diminuição da mobilidade torácica, caracterizando um quadro de restrição de caixa torácica. Esta perda é maior quanto mais grave for a toxicidade da RT sobre a pele;
- A restrição de caixa torácica aparentemente está envolvida nas perdas de força muscular respiratória, nos volumes e capacidades pulmonares e na hipoventilação no pico do exercício;
- A RT se associa com uma diminuição significativa da tolerância ao esforço físico, assim como para as atividades cotidianas, caracterizando um provável quadro de descondicionamento físico;
- A inclusão da fossa supraclavicular no campo de tratamento cursa com lesões mais proeminentes na TC tórax e se associa com quadros mais graves de pneumonite e dermatite actínica.

ANEXOS

8. ANEXOS

Anexo 1: Escala modificada de avaliação da toxicidade pulmonar RTOG/EORTC

Toxicidade	Sintomas agudos	Sintomas Tardios
Zero	<ul style="list-style-type: none">• Assintomático	
1	<ul style="list-style-type: none">• Sintomas respiratórios leves;• Tosse seca esporádica;• Dispnéia aos grandes esforços;• RX com infiltrado intersticial	<ul style="list-style-type: none">• Assintomáticos ou sintomas leves• Tosse• Infiltrado reticular
2	<ul style="list-style-type: none">• Tosse persistente com necessidade de antitussígeno• Dispnéia aos pequenos esforços• RX com infiltrados reticulares	<ul style="list-style-type: none">• Fibrose moderada• Tosse persistente• Febre baixa
3	<ul style="list-style-type: none">• Tosse persistente não responsiva à medicação• Dispnéia ao repouso• Necessidade de oxigenioterapia	<ul style="list-style-type: none">• Fibrose grave• RX com alterações densas
4	<ul style="list-style-type: none">• Insuficiência respiratória severa• Necessidade de VM	<ul style="list-style-type: none">• IRp severa• Necessidade de VM
5	<ul style="list-style-type: none">• Óbito	<ul style="list-style-type: none">• Óbito relacionados aos efeitos tardios da Rdt

1 Cox et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31(5): 1341-1346

Anexo 2: Classificação das alterações pulmonares na tomografia computadorizada de tórax – Schratter-Sehn

Graduação	Critérios de Schratter – Sehn*
0	<ul style="list-style-type: none">• Sem alterações
1	<ul style="list-style-type: none">• Espessamentos septal• Tênuas opacidades subpleurais
2	<ul style="list-style-type: none">• Espessamento subpleural• Maior que 2cm em paralelo à parede torácica
3	<ul style="list-style-type: none">• Bandas parenquimatosas• $\geq 2,5$ cm do pulmão em direção à superfície pleural
4	<ul style="list-style-type: none">• Faveolamento• Áreas císticas (> 1cm diâmetro)• Paredes espessadas
5	<ul style="list-style-type: none">• Vidro despolido• Alterações radiológicas agudas

Schratter – Sehn et al. *Radiother. Oncol.* 1993; 27(3): 198 - 202

Anexo 3: Critérios de classificação da dermatite actínica – *National Cancer Institute - USA*

Graduação	Sintomas
0	<ul style="list-style-type: none">• Sem alterações
1	<ul style="list-style-type: none">• Eritema leve• Descamação seca
2	<ul style="list-style-type: none">• Eritema moderado• Descamação da pele e supuração no local irradiado• Edema
3	<ul style="list-style-type: none">• Descamação e supuração generalizada• Sangramentos induzidos por pequenos traumas ou abrasão da região afetada
4	<ul style="list-style-type: none">• Necrose tecidual• Ulceração• Sangramento espontâneo
5	<ul style="list-style-type: none">• Óbito

Freedman et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 74(3): 689-694

Anexo 4: Escala de dispnéia MRC modificado

Graduação	Características
0	<ul style="list-style-type: none">• Tenho falta de ar ao exercício intenso.
1	<ul style="list-style-type: none">• Tenho falta de ar quando apresso o meu passo, subo escadas ou ladeiras.
2	<ul style="list-style-type: none">• Preciso para algumas vezes quando ando no meu passo, ou ando mais devagar do que outras pessoas de minha idade.
3	<ul style="list-style-type: none">• Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto dos 100 metros, ou poucos minutos de caminhada no plano.
4	<ul style="list-style-type: none">• Sinto tanta falta de ar que não saio de casa, ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho sozinho.

(Modificado de: Ferre M, Alonso J, Morera J et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health-related quality of life. Ann Inter. Med. 1997; 127:1072-1279.)

Anexo 5: Escala de resultados ou critérios de Karnofsky

<p>Apto para as atividade normais e trabalho; nenhum cuidado especial é necessário.</p>	<ul style="list-style-type: none">• 100: normal, sem queixas, nenhuma evidência de doença.• 90: Capacitado para atividades normais; pequenos sinais e sintomas.• 80: Atividade normal com esforço; alguns sinais e sintomas de doença.
<p>Inapto para o trabalho; apto para viver em caso e cuidar de muito de suas necessidades. A necessidade de assistência e suporte variadas.</p>	<ul style="list-style-type: none">• 70: Cuidados para si; incapaz para seguir atividades normais ou trabalho ativo.• 60: Requer ajuda ocasional; apto a cuidar de suas necessidades pessoais.• 50: Requer ajuda considerável e freqüente assistência médica ou especializada
<p>Inapto para cuidar de si mesmo; requer cuidados hospitalares; doença pode estar progredindo rapidamente</p>	<ul style="list-style-type: none">• 40: Incapacitado. Requer assistência especial• 30: Severamente incapacitado; necessidade de hospitalização, mas a morte não é iminente.• 20: Muito doente; necessidade de cuidados intensivos.• 10: Moribundo, processo de fatalidade progredindo rapidamente.• 0: óbito

Schag et al. *J. Clin. Oncol.* 1984; 2(3):187-193

REFERÊNCIAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2009.
2. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Flemming B et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2007; 337(14): 949-955.
3. Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turrisi AT. Lung cancer, principles and practice. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. Treatment-related lung damage; 545-567.
4. Marks LB, Munley TM, Bentel CG, Zhou M, Hollis D. Physical and biological predictors of changes in whole lung function following thoracic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39(3): 563-570.
5. Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31(2): 361-369.

6. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ Jr. Pulmonary radiation injury. *Chest* 1997; 111(4): 1061-1076.

7. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the european organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31(5): 1341-1346.

8. Kubo A, Osaki K, Kawanaka T, Furutani S, Ikushima H, Nishitani H. Risk factors for radiation pneumonitis caused by whole breast irradiation following breast conservative surgery. *J. Med. Invest.* 2009; 56(3-4): 99-110.

9. Krengli M, Sacco M, Loi G, Masini L, Ferrante D, Gambaro G, et al. Pulmonary changes after radiotherapy for conservative treatment of breast cancer: a prospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70(5): 1460-1467.

10. Jarvenpaa R, Holli K, Pitkanen M, Hyodynmaa S, Rajala J, Lahtela S et al. Radiological pulmonary findings after breast cancer irradiation: a prospective study. *Acta Oncol.* 2006; 45 (1): 16-22.

11. Kahan Z, Csenki M, Varga Z, Szil E, Cserhati A, Balogh A, et al. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 68(3): 673-681.

12. Schratte – Sehn AU, Schurawitzki M, Zach M, Schratte M. High-resolution computed tomography of the lungs in irradiated breast cancer patients. *Radiother. Oncol.* 1993; 27(3):198-202.

13. Freedman GM, Li T, Nicolaou N, Chen Y, Ma CC, Anderson PR. Breast intensity-modulated radiation therapy reduces time spent with acute dermatitis for women of breast sizes during radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 74(3): 689-694.

14. Osako T, Oguchi M, Kumada M, Nemoto K, Iwase T, Yamashita T. Acute radiation dermatitis and pneumonitis in Japanese breast cancer patients with whole breast hypofractionated radiotherapy compared to conventional radiotherapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008; 38(5): 334-338.

15. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosh W, Lockett MA et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 45(2):323-329.

16. Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, Yu E, Dyk JV. Prediction of radiation pneumonitis by dose-volume histogram parameters in lung cancer – a systematic review. *Radiother. Oncol.* 2004; 71(2):127-138.

17. Fay M, Tan A, Fisher R, Manus MM, Wirth A, Ball D. Dose-volume histogram analysis as predictor of radiation pneumonitis in primary lung cancer patients treated with radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61(5): 1355 -1363.
18. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76(3): S70 – S76.
19. Teh AY, Park EJ, Shen L, Chung HT. Three-dimensional volumetric analysis of irradiated lung with adjuvant breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 75(5):1309 - 1315.
20. Adamowicz K, Marczevska M, Jassem J. Combining systemic therapies with radiation in breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2009; 35(5):409-16.
21. Burstein HJ, Bellon JR, Galper S, Lu HM, Kuter I, Taghian AG et al. Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiation therapy after adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for stage II or III breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64(2): 496-504.
22. Yu TK, Whitman GJ, Thames HD, Buzdar AU, Strom EA, Perkins GH, et al. clinically relevant pneumonitis after sequential paclitaxel-based chemotherapy and radiotherapy in breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96(22): 1676-1681.

23. Early breast cancer trialists' collaborative group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351(9114): 1451-1467.

24. Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ, Zouhair A, Mirimanoff RO, Kramar A, et al. Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br. J. Cancer* 2004; 91(7): 1251-1260.

25. Azria D, Rosenstein BS, Ozsahin M. Radiation induced side effects with or without systemic therapies: prime time for prediction of individual radiosensitivity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 71(5): 1293-1294.

26. Colletta AA, Wakefield LM, Howell FV, Van Roozendaal KE, Danielpour D et al. Antioestrogen induce the secretion of active transforming growth factor beta from human fetal fibroblasts. *Br. J. Cancer* 1990; 62(3): 405-409.

27. Canney PA, Dean S. Transforming growth factor beta: a promoter of late connective tissue injury following radiotherapy? *Br. J. Radiol.* 1990; 63(752): 620-633.

28. Abratt RP, Willcox PA, Smith JA. Lung cancer in patients with borderline lung function. *Radiother. Oncol.* 1990; 19(4):317 – 322.

29. Bonnet R, Bush D, Check G, Slater J, Panossian D, Frank C et al. Effects of proton and combined proton/photon beam radiation on pulmonary function in

patients with resectable but medically inoperable NSCLC. *Chest* 2001; 120(6):1803 – 1810.

30. Wang JY, Chen KY, Wang JT, Chen JH, Lin JW, Wang HC et al. Outcome and prognostic factors for patients with NSCLC and severe radiation pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54(3): 735 – 741.

31. Dimeo F, Schwartz S, Wesel N, Voigt A, Thiel E. Effects of an endurance and resistance exercise program on persistent cancer-related fatigue after treatment. *Ann. Oncol.* 2008; 19(8): 1495-1499.

32. Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 18(4): CD005001.

33. Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology group. *Cancer* 2000; 88(10):2260-2266.

34. Provatopoulou X, Athanasiou E, Gounaris A. Predictive markers of radiation pneumonitis. *Anticancer Res.* 2008; 28(4C):2421-2432.

35. Kim JY, Kim YS, Kim YK, Park HJ, Kim SJ, Kang JH et al. The TGF-beta 1 dynamics during radiation therapy and its correlation to symptomatic radiation

pneumonitis in lung cancer patients. *Radiat. Oncol.* 2009; 4:59 doi: 10.1186/1748-717X-4-59.

36. II Consenso Brasileiro sobre DPOC. Caracterização da doença pulmonar obstrutiva crônica – definição, epidemiologia, diagnóstico e estadiamento. *J. Bras. Pneumol.* 2004; 30(5): S1-S5.

37. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J. Clin. Oncol.* 1984; 2(3):187-193.

38. Volianitis S, McConnell AK, Jones DA. Assesment of maximal inspiratory pressure. *Respiration* 2001; 68(1):22-27.

39. Souza BR. Pressões respiratórias estáticas máximas. *J. Bras. Pneumol.* 2002; 28(supl. 3): S155-S165.

40. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference value for lung function test II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1999; 32(6): 719-727.

41. Kakizaki F, Shibuya M, Yamazaki T, Yamada M, Suzuki H, Homma I. Preliminary report on the effects of respiratory muscle stretch gymnastic on the chest wall mobility in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care* 1999; 44(4): 409-414.

42. Diretrizes para testes de função pulmonar. J. Bras. Pneumol. 2002; 28(supl. 3):S2-S162.

43. O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Chest 1994; 106(3): 904–912.

44. Weiser PC, Mahler DA, Ryan KP. Dyspnea: symptom assessment and management. In Pulmonary Rehabilitation 1999; pp. 478–512. JB Lippincott Co., ed. J.E. Hodgkin, Philadelphia, PA.

45. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Borri A, Salati M, Fianchini A. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung resection. Chest 2002; 121(4):1106-1110.

46. American Thoracic Society / American college of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2003; 167(2): 212-277.

47. Neder JA, Nery LE, Peres C, Whipp BJ. Reference values for dynamic responses to incremental cycle ergometry in males and females aged 20 to 80. Am. J. Respir. Crit. Care 2001; 164(8Pt1):1481-1486.

48. Robnett JT, Machtay M, Vines FE, Mckenna GM, Algazy MR. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive

chemorradiation for lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48(1): 89-94.

49. Mock V, Pickett M, Ropka ME, Muscari Lin E, Stewart KJ, Rhodes VA et al. Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract.* 2001; 9(3):119-127.

50. Rancati T, Wennberg B, Lind P, Svane G, Gagliardi G. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models. *Radioth. Oncol.* 2007; 82(3): 308-316.

51. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Pendlebury SC, Beith JM, Lee MJ. Quality of life of women treated with radiotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2008; 16(4):399-405.

52. Kinsella TJ, Sindelar WF, Deluca AM, Pezeshkpour G, Smith R, Maher M et al. Tolerance of peripheral nerve intraoperative radiotherapy (IORT): clinical and experimental studies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11(9):1579-1585.

53. Dunlap NE, Cai J, Biedermann GB et al. Chest wall volume receiving > 30Gy predicts risk of severe pain and/or rib fracture after lung stereotactic body radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76(3):796-801.

54. Lind P, Rosfors S, Wennberg B, Glas U, Bevergard S, Fornander T. Pulmonary function following adjuvant chemotherapy and radiotherapy for breast cancer and the issue of three-dimensional treatment planning. *Radiother. Oncol.* 1998; 49(3): 245-254.
55. Abratt RP, Morgan DW. Lung toxicity following chest irradiation with lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 35(2): 103-109.
56. Jaen J, Vazquez G, Alonso E, Leon A, Guerrero R, Almansa JF. Changes in pulmonary function after incidental lung irradiation for breast cancer: a prospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 65(5):1381-1388.
57. American Thoracic Society / European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am. J. Crit. Care Med.* 2002; 166(4): 518 – 624.
58. Pereira CAC, Viegas ACC, Alves RR. Capacidade de difusão do monóxido de carbono. *J. Bras. Pneumol.* 2002; 28(supl 3): S122-S138.
59. Miller KL, kocak Z, kahn D, Zhou SM, Baydush A, Hollis D et al. Preliminary report of the 6-minute walk test as a predictor of radiation induced pulmonary toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62(4): 1009-1013.

60. Mao J, Zhang J, Zhou S, Shiva D, Hollis D, Folz RJ et al. Update assessment of the six minute walk test as predictor of acute radiation induced pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67(3): 759-767.
61. Ryan JL, Carrol JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; 12(supl1): 22-34.
62. Mustian KM, Peppone L, Darling TV, Palesh O, Heckler CE, Morrow GR. A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy: a pilot randomized clinical trial. *J. Support Oncol.* 2009; 7(5): 158-167.
63. Kong FM, Ao X, Wang L, Lawrence TS. The use of blood biomarkers to predict radiation lung toxicity: a potential strategy to individualize thoracic radiation therapy. *Cancer Control.* 2008; 15(2): 140-150.