



# Impacto da radioterapia torácica na função respiratória e capacidade de exercício em pacientes com câncer de mama

Milena Mako Suesada<sup>1,a</sup>, Heloisa de Andrade Carvalho<sup>2,b</sup>,  
André Luis Pereira de Albuquerque<sup>1,c</sup>, João Marcos Salge<sup>1,d</sup>,  
Sílvia Radwanski Stuart<sup>2,e</sup>, Teresa Yae Takagaki<sup>1,f</sup>

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
  2. Departamento de Radiologia e Oncologia / Radioterapia, Instituto de Radiologia – InRad – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-7665-9704>  
b. <http://orcid.org/0000-0003-0979-7768>  
c. <http://orcid.org/0000-0003-3486-5240>  
d. <http://orcid.org/0000-0001-5121-0129>  
e. <http://orcid.org/0000-0002-0504-776X>  
f. <http://orcid.org/0000-0003-2277-2100>

Recebido: 9 maio 2017.

Aprovado: 13 fevereiro 2018.

Trabalho realizado no Departamento de Radiologia e Oncologia / Radioterapia, Instituto de Radiologia – InRad – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o impacto da radioterapia torácica na função respiratória e capacidade de exercício em pacientes com câncer de mama. **Métodos:** Pacientes com câncer de mama com indicação de radioterapia torácica após tratamento cirúrgico e quimioterápico foram submetidas a TCAR, avaliação respiratória e avaliação da capacidade de exercício antes da radioterapia torácica e três meses após o término do tratamento. Foram realizados teste de força muscular respiratória, medição da mobilidade torácica e prova de função pulmonar completa para a avaliação respiratória; realizou-se teste de exercício cardiopulmonar para avaliar a capacidade de exercício. A dose total de radioterapia foi de 50,4 Gy (1,8 Gy/fração) na mama ou na parede torácica, incluindo ou não a fossa supraclavicular (FSC). Histogramas dose-volume foram calculados para cada paciente com especial atenção para o volume pulmonar ipsilateral que recebeu 25 Gy ( $V_{25}$ ), em números absolutos e relativos, e a dose pulmonar média. **Resultados:** O estudo incluiu 37 pacientes. Após a radioterapia, observou-se diminuição significativa da força muscular respiratória, mobilidade torácica, capacidade de exercício e resultados da prova de função pulmonar ( $p < 0,05$ ). A DLCO permaneceu inalterada. A TCAR mostrou alterações relacionadas à radioterapia em 87% das pacientes, o que foi mais evidente nas pacientes submetidas à irradiação da FSC. O  $V_{25}$  correlacionou-se significativamente com a pneumonite por radiação. **Conclusões:** Em nossa amostra de pacientes com câncer de mama, a radioterapia torácica parece ter causado perdas significativas na capacidade respiratória e de exercício, provavelmente por causa da restrição torácica; a irradiação da FSC representou um fator de risco adicional para o desenvolvimento de pneumonite por radiação.

**Descritores:** Neoplasias da mama; Radioterapia; Pneumonite por radiação; Testes de função respiratória; Teste de esforço.

## INTRODUÇÃO

Em câncer de mama, a radioterapia torácica pós-operatória é amplamente utilizada para reduzir os riscos de recorrência locorregional e para melhorar a sobrevida global.<sup>(1,2)</sup> No entanto, a irradiação de estruturas torácicas envolve riscos, principalmente para os pulmões.

A pneumonite por radiação (PR) é o efeito adverso mais significativo e geralmente aparece de um a quatro meses após o término da radioterapia.<sup>(3,4)</sup> A etiologia e a fisiopatologia da PR estão relacionadas à cascata de sinalização mediada por citocinas que causa dano precoce das células no espaço alveolar, progredindo para um processo inflamatório exsudativo agudo. Os sintomas clínicos incluem tosse, febre baixa, dispneia, fadiga e dor torácica pleurítica.<sup>(3-5)</sup> Esses sintomas podem se refletir em alterações nos valores da prova de função pulmonar (PFP), com redução da CVF, VEF<sub>1</sub>, CPT e DLCO.<sup>(3,4)</sup> A avaliação radiológica da toxicidade pulmonar geralmente tem sido realizada por meio da radiografia de tórax. No entanto, a TCAR provou se

sensível para detectar alterações precoces, mas não faz parte do seguimento de rotina.<sup>(6,7)</sup>

A lesão induzida por radioterapia também pode levar agudamente a comprometimento sistêmico, frequentemente definido como diminuição da capacidade de exercício e piora da qualidade de vida.<sup>(8-10)</sup> Essas mudanças têm sido avaliadas por meio de questionários específicos, mas a quantificação objetiva de tais mudanças, até onde sabemos, não foi realizada anteriormente. Em câncer de mama, isso deve ser cuidadosamente considerado em razão da melhora do prognóstico e da expectativa de vida nessas pacientes. Portanto, é essencial quantificar e investigar a limitação ao exercício após a radioterapia torácica a fim de identificar os mecanismos envolvidos.

O objetivo do presente estudo foi, portanto, quantificar o impacto agudo da radioterapia torácica na função respiratória e na capacidade de exercício em pacientes com câncer de mama três meses após a irradiação.

## Endereço para correspondência:

Helôisa de Andrade Carvalho. InRad, Travessa da Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 75, Portaria 3, CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brasil.  
Tel.: 55 11 2661-6722. Fax: 55 11 3885-7036. E-mail: heloisa.carvalho@hc.fm.usp.br  
Apoio financeiro: Nenhum.

## MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, e foi obrigatória a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido para a admissão. Os critérios de inclusão foram diagnóstico histológico confirmado de câncer de mama, indicação de irradiação pós-operatória, de acordo com o protocolo de rotina da instituição, e exigência de um período de pelo menos quatro semanas sem tratamento antes da radioterapia. Todas as pacientes tinham que ser tratadas inteiramente na instituição e foram selecionadas consecutivamente durante o período de um ano. Foram excluídas as pacientes com doença metastática, doença respiratória concomitante, doença neuromuscular ou reumatológica ou distúrbios cognitivos que impedissem a realização de PFP ou testes de exercício. As pacientes foram submetidas a TCAR de tórax, PFP completa, teste de exercício cardiopulmonar (TECP), teste de força muscular respiratória e medição da mobilidade torácica. Além disso, a escala de dispneia do *Medical Research Council* (MRC) foi aplicada para avaliar sintomas respiratórios durante as atividades cotidianas no período estudado.<sup>(11)</sup>

Todas as medições foram realizadas alguns dias (média de 2 a 5 dias) antes do início da radioterapia e três meses após o término do tratamento.

### Radioterapia

A radioterapia foi realizada com técnica conformada 3D. Toda a mama ou parede torácica foi irradiada com campos tangenciais opostos, e, quando necessário, foi realizada a irradiação adicional da fossa supraclavicular (FSC) com campo anterior direto. As pacientes foram tratadas com feixes de fótons de 6 MV e uma dose total de 50,4 Gy (28 × 1,8 Gy; 5 dias/semana). Histogramas dose-volume para o coração, pulmões e mama contralateral foram calculados sem correção de heterogeneidade dos tecidos (sistema de planejamento Eclipse; Varian®, Palo Alto, CA, EUA). O volume pulmonar ipsilateral que recebeu pelo menos 50% da dose (25 Gy = V<sub>25</sub>), correspondendo aos limites dos campos (ou ao real volume pulmonar irradiado), e a dose pulmonar média foram correlacionados com os resultados dos testes funcionais. O V<sub>25</sub> foi calculado em números absolutos (cm<sup>3</sup>) e relativos (%).

### Avaliação da função pulmonar

As PFP completas foram realizadas com um pletismógrafo corporal (Elite DX; MedGraphics Corp., Saint Paul, MN, EUA). Foram medidos os seguintes parâmetros: CVF, VEF<sub>1</sub>, capacidade inspiratória (CI), CPT, VR, ventilação voluntária máxima e DLCO. As medições foram expressas em volumes absolutos e percentuais dos valores previstos para a população brasileira<sup>(12-14)</sup> e foram realizadas de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society* (ATS)/*European Respiratory Society*.<sup>(15)</sup>

A força muscular respiratória foi avaliada por meio da medição da pressão inspiratória máxima (PI<sub>máx</sub>) e da pressão expiratória máxima (PE<sub>máx</sub>) de acordo

com as diretrizes da ATS.<sup>(16)</sup> Essas variáveis foram medidas por um transdutor de pressão (OEM Medical, Marshalltown, IA, EUA).

A cirtometria torácica foi utilizada para avaliar a mobilidade torácica ao nível axilar e ao nível do processo xifoide.<sup>(17)</sup> Foi solicitado às pacientes que realizassem uma expiração até o VR e então realizassem uma inspiração até a CPT, e calculou-se a diferença entre as duas medições.

### Avaliação da capacidade de exercício

O protocolo incremental máximo em cicloergômetro foi realizado de acordo com as recomendações da ATS,<sup>(18)</sup> utilizando o *CardiO<sub>2</sub> System*® (MedGraphics). Foram determinados os seguintes parâmetros: consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>; ml·min<sup>-1</sup>); produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>; ml·min<sup>-1</sup>); razão de troca respiratória; ventilação minuto (V<sub>E</sub>, l·min<sup>-1</sup>); volume corrente (V<sub>T</sub>, ml); e FR (ciclos/min). O VO<sub>2</sub> médio dos últimos 15 segundos de rampa foi considerado como sendo o consumo de oxigênio no pico do exercício (VO<sub>2pico</sub>). Durante o teste, o eletrocardiograma de 12 derivações, a pressão arterial e a oximetria de pulso foram monitorados. Além disso, dispneia e fadiga nos membros inferiores foram avaliados pela escala de Borg modificada a cada dois minutos.<sup>(19)</sup> Relações dinâmicas foram determinadas para avaliar as respostas metabólica ( $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{carga de trabalho [W]}$ ; ml·min<sup>-1</sup>·W<sup>-1</sup>), cardiovascular ( $\Delta\text{FC}/\Delta\text{VO}_2$ ; batimentos·min<sup>-1</sup>·l·min<sup>-1</sup>), e respiratória ( $\Delta\text{V}_E/\Delta\text{VCO}_2$ ; l·min<sup>-1</sup>·l·min<sup>-1</sup>), conforme descrito anteriormente.<sup>(20)</sup> A reserva ventilatória foi calculada utilizando a relação V<sub>E</sub> no pico do exercício/ventilação voluntária máxima como referência.

### TCAR

A TCAR foi realizada com cortes de 1 mm de espessura em incrementos de 10 mm, do ápice até a base dos pulmões, durante a inspiração máxima, sem o uso de meio de contraste i.v. As imagens foram analisadas e classificadas de acordo com a escala de Schratte-Sehn et al.<sup>(6)</sup> Resumidamente, a graduação dessa escala varia de zero (sem alterações) a 5 segundo a gravidade das anormalidades radiológicas. Um único radiologista, especializado em doenças pulmonares, avaliou e classificou todas as imagens de acordo com o protocolo.

### Classificação da PR e da dermatite por radiação

A PR foi classificada de acordo com os critérios de toxicidade de Cox et al.,<sup>(21)</sup> e a dermatite por radiação, de acordo com os critérios para eventos adversos cutâneos descritos por Freedman et al.<sup>(22)</sup> Os dois sistemas se baseiam na gravidade dos sintomas respiratórios e dermatológicos após a radioterapia, respectivamente.

### Análise estatística

As análises das variações entre os resultados do teste respiratório e de exercício obtidos antes e após a radioterapia foram realizadas utilizando o teste t de Student. Utilizou-se ANOVA para analisar a variância

dos resultados de TCAR, da gravidade da PR e da gravidade da pneumonite por radiação em relação a alterações nas variáveis da PFP e do TECP após o término da radioterapia. As diferenças nas alterações observadas nas variáveis respiratórias e de capacidade de exercício entre o grupo submetido a irradiação da FSC e o grupo submetido apenas a radioterapia torácica/de mama foram analisadas com o teste t de Student. As diferenças em mobilidade torácica e força muscular inspiratória entre as pacientes submetidas a mastectomia e as submetidas a sectorectomia foram analisadas por meio do teste t de Student para amostras independentes. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ). A análise estatística dos dados foi realizada com o programa IBM SPSS Statistics, versão 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

## RESULTADOS

O estudo incluiu 40 pacientes do sexo feminino; sendo que 2 foram excluídas por terem desenvolvido metástase pleural e 1, por não ter comparecido à avaliação do terceiro mês. Portanto, a amostra final incluiu 37 pacientes. A média de idade da população estudada foi de  $53,5 \pm 10,9$  anos. Sete pacientes (18,9%) tinham histórico de tabagismo, mas apenas 1 era fumante durante o período estudado. Não foram observadas alterações significativas na média do índice de massa corpórea entre os dois momentos estudados, ou seja, antes e três meses após a radioterapia ( $28,2 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$  vs.  $28,2 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ ). A Tabela 1 apresenta as mamas acometidas e as características do tratamento antes da radioterapia. A média de tempo entre a quimioterapia e a radioterapia foi de  $107,0 \pm 81,8$  dias. A FSC foi irradiada em 20 (54%) dos casos. Três meses após a radioterapia, 29 (78%) das pacientes haviam desenvolvido PR e 33 (89%) apresentavam toxicidade cutânea de acordo com as escalas adotadas (Tabela 2). Também foi observada piora dos sintomas respiratórios de acordo com a escala do MRC. Antes da radioterapia, 30 (81,2%) das pacientes não relataram sintomas (escore zero), e 7 (18,9%) apresentaram escore 1. Após a radioterapia, o número de pacientes sem sintomas diminuiu para 8 (21,6%), 24 (64,9%) apresentaram escore 1, e 5 (13,5%) apresentaram escore 2.

A Tabela 3 mostra a comparação dos valores calculados de dose pulmonar média (DPM) e de  $V_{25}$  (em números absolutos e relativos) entre as pacientes submetidas ou não a irradiação da FSC. Apenas o  $V_{25}$  % apresentou diferença significativa entre os dois grupos de pacientes.

Três meses após a radioterapia, constatou-se que houve uma perda significativa da  $PI_{\text{máx}}$  e da  $PE_{\text{máx}}$  ( $p < 0,0001$  para ambas), bem como diminuição significativa da mobilidade torácica axilar e xifoide ( $p < 0,0001$ ). Quanto à PFP, com exceção da DLCO, detectou-se diminuição significativa da CVF,  $VEF_{1,}$  CPT e CI após a radioterapia (Tabela 4).

Os resultados do TECP máximo mostraram que houve diminuição significativa da carga de trabalho e do  $VO_{2\text{pico}}$  após a radioterapia ( $p < 0,05$ ). Também

foram detectadas reduções significativas do  $V_{E,}$  do  $V_T$  e da razão de troca respiratória, mas não da FR (Tabela 4). Todas essas alterações foram observadas apenas no pico do exercício.

As relações dinâmicas mostraram alterações significativas na resposta metabólica, e houve uma tendência de diminuição da resposta respiratória em comparação com a condição pré-radioterapia (Tabela 4). Todas as pacientes utilizaram uma média de 40% da reserva ventilatória no pico do exercício antes e após a radioterapia.

Todos os parâmetros respiratórios, bem como os obtidos a partir do teste de exercício, mostraram-se diminuídos quando foram incluídas pacientes submetidas a irradiação da FSC; no entanto, a única diminuição significativa foi para a mobilidade torácica ao nível do processo xifoide ( $p = 0,03$ ; Tabela 3).

Após a radioterapia, alterações foram identificadas em 87% das TCAR (Figura 1), e a distribuição segundo a classificação adotada<sup>(6)</sup> é apresentada na Tabela 5. Essas alterações foram mais proeminentes nas pacientes submetidas a irradiação da FSC.

Uma pior classificação da TCAR correlacionou-se significativamente com maior perda da CVF ( $p = 0,01$ ). Nenhuma das pacientes apresentou dermatite por radiação de grau maior que 2, e a presença de sintomas cutâneos correlacionou-se significativamente com reduções da mobilidade torácica ao nível do processo xifoide ( $p = 0,05$ ).

**Tabela 1.** Mama acometida e tratamentos realizados antes da radioterapia na amostra estudada (N = 37).

Parâmetros	Pacientes, n (%)
Lado da doença	
Direito	22 (59,5)
Esquerdo	14 (37,8)
Bilateral	1 (2,7)
Cirurgia	
Mastectomia	22 (59,5)
Sectorectomia	15 (40,5)
Quimioterapia	30 (81,1)
AC	10 (33,3)
Taxol	3 (10,0)
AC + taxol	13 (43,3)
FAC	3 (10,0)
CMF	1 (3,3)
Terapia hormonal	23 (62,1)
Tamoxifeno	14 (37,8)
Outro	9 (24,3)

AC: adriamicina + ciclofosfamida; FAC: fluorouracil + doxorrubicina + ciclofosfamida; e CMF: ciclofosfamida + metotrexate + fluorouracil.

**Tabela 2.** Incidência de pneumonite por radiação e dermatite por radiação três meses após a radioterapia na amostra estudada (N = 37).

Grau	0	1	2
Pneumonite por radiação	8 (21,6%)	19 (51,3%)	10 (27,1%)
Dermatite por radiação	4 (10,8%)	16 (43,3%)	17 (45,9%)

**Tabela 3.** Comparação dos valores dosimétricos, bem como dos resultados do teste respiratório e de exercício, entre as pacientes submetidas ou não a irradiação da fossa supraclavicular.

Variáveis	Irradiação da FSC		p
	Não	Sim	
Valor dosimétrico			
Dose pulmonar média, cGy	539,2 ± 168,1	738,5 ± 339,5	0,10
V <sub>25</sub> , cm <sup>3</sup>	114,6 ± 53	203,9 ± 127,8	0,10
V <sub>25</sub> %	6,9 ± 3,0	11,7 ± 6,4	0,04
Teste respiratório e de exercício			
Força muscular, cmH <sub>2</sub> O			
Σ Plmáx	25,0 ± 16,3	24,7 ± 14,6	0,98
Σ PEmáx	15,5 ± 15,1	22,6 ± 16,5	0,27
Mobilidade torácica, cm			
Σ Axilar	1,3 ± 1,0	1,7 ± 0,8	0,21
Σ Xifoide	1,0 ± 1,4	1,9 ± 1,2	0,03
Prova de função pulmonar			
Σ CVF, l	0,14 ± 0,22	0,23 ± 0,23	0,13
Σ VEF <sub>1</sub> , l	0,11 ± 0,2	0,16 ± 0,17	0,19
Teste de exercício			
Σ Carga de trabalho, Watts	4,2 ± 1,49	17,4 ± 22,0	0,21
Σ VO <sub>2pico</sub> , ml/kg/min	0,96 ± 3,0	0,98 ± 2,1	0,98

FSC: fossa supraclavicular; V<sub>25</sub>: volume pulmonar ipsilateral que recebeu 25 Gy; e VO<sub>2pico</sub>: consumo de oxigênio no pico do exercício.

**Tabela 4.** Variação dos resultados de força muscular respiratória, mobilidade torácica, prova de função pulmonar e teste de exercício cardiopulmonar antes e três meses após a radioterapia.

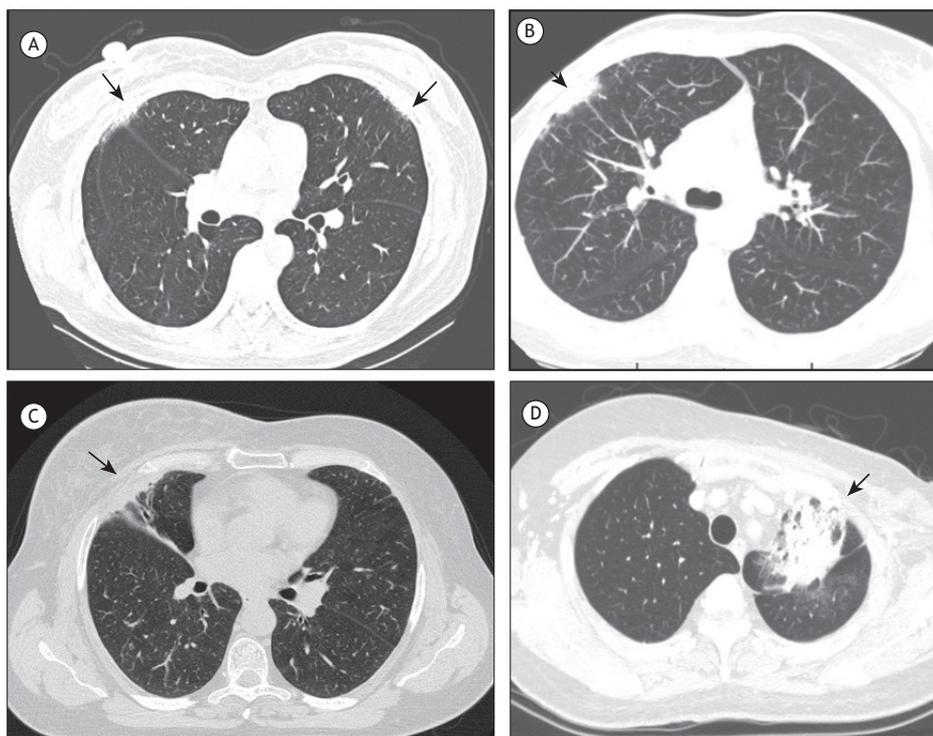
Variáveis	Pré-RT	Pós-RT	p
Força muscular, cmH <sub>2</sub> O			
Σ Plmáx	-95,6 ± 22,4	-71,8 ± 14,7	0,0001
Σ PEmáx	100,0 ± 23,0	80,9 ± 16,8	0,0001
Mobilidade torácica, cm			
Σ Axilar	4,1 ± 0,9	2,5 ± 0,7	0,0001
Σ Xifoide	3,0 ± 1,7	1,6 ± 1,4	0,0001
VVM, l/min	124,0 ± 33,6	111 ± 32,6	0,0001
Prova de função pulmonar			
Σ CVF, l	3,0 ± 0,8	2,8 ± 0,7	0,0001
Σ VEF <sub>1</sub> , l	2,4 ± 0,6	2,2 ± 0,6	0,0001
Σ CI, l	2,3 ± 0,5	2,1 ± 0,6	0,008
Σ CPT, l	4,7 ± 1,0	4,5 ± 0,9	0,01
Σ DLCO, mL/min/mmHg	21,4 ± 4,5	21,13 ± 4,5	0,56
Teste de exercício cardiopulmonar			
Σ W, Watts	96,5 ± 30	88,0 ± 20,8	0,04
Σ VO <sub>2pico</sub> , ml/kg/min	16,8 ± 3,0	15,6 ± 3,9	0,04
Σ V <sub>E</sub> <sub>pico</sub> , l/min	51,4 ± 14,0	45,0 ± 11,9	0,01
Σ RER <sub>pico</sub>	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,009
Σ FR <sub>pico</sub> , ciclos/min	35,6 ± 6,6	34,7 ± 5,9	0,46
Σ V <sub>Tpico</sub> , l	1,4 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,003
Relação dinâmica			
Σ Metabólica (ΔVO <sub>2</sub> /ΔW)	9,2 ± 1,6	10,0 ± 1,5	0,02
Σ Respiratória (ΔV <sub>E</sub> /ΔVCO <sub>2</sub> )	33,1 ± 5,0	31,4 ± 5,5	0,07
Σ Cardiovascular (ΔFC/ΔVO <sub>2</sub> )	73,6 ± 18,6	75,2 ± 18,2	0,50

RT: radioterapia; VVM: ventilação voluntária máxima; CI: capacidade inspiratória; W: carga de trabalho; VO<sub>2pico</sub>: consumo de oxigênio no pico do exercício; V<sub>E</sub><sub>pico</sub>: ventilação minuto no pico do exercício; RER<sub>pico</sub>: respiratory exchange ratio (razão de troca respiratória) no pico do exercício; FR<sub>pico</sub>: FR no pico do exercício; V<sub>Tpico</sub>: volume corrente no pico do exercício; e VCO<sub>2</sub>: produção de dióxido de carbono.

As pacientes submetidas a mastectomia apresentaram maior perda da mobilidade torácica quando comparadas às outras pacientes (p = 0,06). A presença de dermatite por radiação grau 2 foi mais prevalente no primeiro grupo de pacientes (51% vs. 33% nas submetidas a cirurgia conservadora da mama).

## DISCUSSÃO

O presente estudo relata os resultados de uma análise prospectiva dos efeitos precoces da radioterapia torácica sobre a função respiratória em repouso e durante o exercício em pacientes tratadas para câncer de mama. Alterações nos resultados da PFP e nos



**Figura 1.** Imagens de TCAR mostrando características de pneumonite por radiação. Em A, imagem classificada como grau 1 em paciente submetida a tratamento bilateral. Em B, C e D, respectivamente, imagens classificadas como graus 2, 3 e 5.

**Tabela 5.** Classificação da TCAR após radioterapia na população total estudada (N = 37) e nas pacientes submetidas ou não a irradiação da fossa supraclavicular, segundo a escala de Schratte-Sehn et al.<sup>(6),a</sup>

Classificação da TCAR, grau	Total	Irradiação da FSC	
		Não (n = 17)	Sim (n = 20)
0	5 (13,5%)	3 (17,7%)	2 (10%)
1	17 (45,9%)	9 (52,9%)	8 (40%)
2	8 (21,6%)	3 (17,6%)	5 (25%)
3	5 (13,5%)	2 (11,8%)	3 (15%)
4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
5	2 (5,4%)	0 (0,0%)	2 (10%)

FSC: fossa supraclavicular. <sup>a</sup>Gradação: 0 = sem alterações; 1 = espessamento septal, opacidades reticulares subpleurais; 2 = espessamento subpleural > 2 cm paralelo à parede torácica; 3 = bandas parenquimatosas ≥ 2,5 cm do pulmão em direção à superfície pleural; 4 = faveolamento, áreas císticas (> 1 cm de diâmetro), paredes espessadas; 5 = opacidades em vidro fosco, alterações radiológicas agudas.

achados radiológicos após a irradiação em pacientes com câncer de mama já foram descritas em estudos anteriores.<sup>(3,4,5,7)</sup> Em nosso estudo, a irradiação levou a efeitos negativos sobre a capacidade de exercício, a força muscular respiratória e a mobilidade torácica. Até onde sabemos, esses achados nunca foram publicados e revelam uma abordagem fisiológica da fadiga relacionada ao câncer, presente em mais de 30% dos pacientes com câncer de mama ao término da terapia.<sup>(23)</sup> Esses sintomas podem limitar as atividades cotidianas e aumentar a atrofia muscular, contribuindo para o comprometimento do desempenho físico. A incidência relatada de PR em pacientes com câncer de mama submetidos a radioterapia varia de 4,5% a 80%

em estudos prospectivos,<sup>(24-29)</sup> e esses resultados estão relacionados a volume pulmonar irradiado,<sup>(24,25)</sup> DPM,<sup>(6,27)</sup> idade,<sup>(4)</sup> *performance status* (estado de desempenho),<sup>(28)</sup> uso de quimioterapia<sup>(28)</sup> e uso de tamoxifeno.<sup>(29)</sup> No presente estudo, observamos uma incidência de PR de 78%, sendo 51% e 27% classificados como grau 1 e grau 2, respectivamente. A incidência de PR no presente estudo correlacionou-se com os resultados da escala do MRC, reforçando que a gravidade dos sintomas correlacionou-se com a diminuição das atividades cotidianas e da tolerância ao exercício.

A maioria das pacientes (81%) incluídas no presente estudo havia sido tratada anteriormente com quimioterapia, o que impede a análise de diferenças

entre pacientes tratadas ou não com quimioterapia. A quimioterapia por si só pode causar toxicidade pulmonar, entre outros efeitos colaterais. Portanto, um maior risco de PR pode estar presente quando a quimioterapia é associada à radioterapia.<sup>(30)</sup>

Constatamos que as pacientes que utilizaram tamoxifeno antes da radioterapia (61%) apresentaram perdas mais relevantes da mobilidade torácica do que as que não o utilizaram. No entanto, as alterações na força muscular e nos parâmetros de função pulmonar foram semelhantes em ambos os grupos.

No presente estudo, a alta incidência de dermatite por radiação (grau 1, em 43% dos pacientes; e grau 2, em 46%) corrobora outros estudos.<sup>(22,31)</sup> Tanto o grau da dermatite por radiação quanto o tratamento com irradiação da FSC correlacionaram-se significativamente com a diminuição da mobilidade torácica ao nível do processo xifoide. Esses resultados sugerem fortemente que a perda da mobilidade torácica pode estar associada à gravidade da toxicidade cutânea e à irradiação da FSC. No entanto, esses achados podem estar relacionados não apenas à irradiação da FSC, mas também ao fato de que pacientes com tumores mais avançados haviam sido submetidas a mastectomia ou a cirurgia axilar mais extensa, e, consequentemente, a irradiação da FSC havia sido prescrita.

Dunlap et al.<sup>(32)</sup> sugeriram que a toxicidade torácica pode afetar os músculos, o tecido conjuntivo, o feixe neurovascular e os ossos. Além disso, Kinsella et al.<sup>(33)</sup> mostraram que doses acima de 60 Gy correlacionaram-se com sintomas de disfunção nervosa, incluindo parestasia, fraqueza e dor. Esses estudos reforçam a hipótese de que a radioterapia para tratamento do câncer de mama pode acabar causando restrição torácica, o que diminuiria a capacidade de contração muscular e de geração de força muscular, por fim levando a fraqueza muscular. Nossas pacientes apresentaram diminuição da PÍmáx e da PEmáx, que também pode ser encontrada no comprometimento da função pulmonar. A fraqueza da musculatura inspiratória afeta o esforço de CI máximo, causando redução da CPT e da CI. Por outro lado, a fraqueza muscular expiratória afeta o esforço expiratório máximo, levando a aumento do VR.

Alguns estudos<sup>(3,4,7)</sup> demonstraram anormalidades nas trocas gasosas, na PFP e radiológicas causadas pela irradiação do câncer de mama. No presente estudo, a DLCO foi a única variável sem alteração significativa, diferentemente de outros estudos na literatura. Erven et al.<sup>(34)</sup> sugeriram que a CPT foi o parâmetro mais afetado e que essa redução provavelmente se relacionou à diminuição da elasticidade do parênquima na porção irradiada do pulmão, o que poderia ser devido a fibrose e poderia explicar novas reduções da DLCO. Nossos resultados indicam que a redução da CPT provavelmente se relacionou às alterações na força muscular respiratória e na mobilidade torácica. Além disso, as TCAR mostraram uma alta incidência de alterações parenquimatosas após a radioterapia; no entanto, elas estavam confinadas principalmente

ao parênquima pulmonar junto à superfície pleural e à parede torácica — a TCAR foi classificada como grau 1-2 em 66% dos casos, e, em apenas 2 (5,4%), como grau 5. A baixa incidência de alterações parenquimatosas graves provavelmente preservou a DLCO em nossas pacientes, mas esse fato também limitou o poder estatístico da análise de eventos graves.

Como esperado, a inclusão da irradiação da FSC no tratamento relacionou-se a maior gravidade da PR e das alterações radiológicas. A perda da mobilidade torácica ao nível do processo xifoide também foi significativamente maior nessas pacientes. Mais uma vez, esse achado pode ser confundido com o tipo de cirurgia realizado em casos mais avançados.

Do mesmo modo, o  $V_{25}\%$  foi significativamente maior nas pacientes submetidas a tratamento de irradiação da FSC. O  $V_{25}$  já foi descrito anteriormente como preditor de toxicidade pulmonar em um estudo com escalonamento de dose em radioterapia para câncer de pulmão.<sup>(35)</sup> No entanto, valores de  $V_{20}\%$  maiores que 30% também foram definidos como causadores de maior risco de PR, resultando em comprometimento radiológico e funcional.<sup>(36)</sup> Optamos pelo  $V_{25}$  para correlacionar nossos resultados com os volumes pulmonares, que são incluídos nos limites dos campos para radioterapia em pacientes com câncer de mama. Apenas o  $V_{25}\%$  correlacionou-se com o comprometimento funcional/radiológico, em concordância com as restrições já definidas que estão relacionadas à porcentagem de volume pulmonar irradiado que recebe uma determinada dose.<sup>(37)</sup> No entanto, minimizar o  $V_{25}$  para 100 cm<sup>3</sup> ou menos também pode ser uma estratégia para reduzir a toxicidade pulmonar<sup>(4)</sup> por irradiação do câncer de mama. A DPM não se relacionou a nenhuma anormalidade, provavelmente em razão da pequena quantidade de tecido pulmonar irradiado em pacientes com câncer de mama.

Poucas investigações avaliaram a capacidade de exercício como um preditor de PR. Miller et al.<sup>(38)</sup> utilizaram o teste de caminhada de seis minutos em pacientes com câncer de pulmão e constataram que uma boa capacidade funcional e bons resultados na PFP antes da radioterapia aparentemente reduziram o risco de PR. Em nosso estudo, o TECP foi escolhido para essa avaliação, pois permite uma avaliação global das respostas integradas ao exercício.<sup>(18)</sup> Observamos uma diminuição significativa da carga de trabalho, do  $VO_{2\text{pico}}$  e do  $V_{E_T}$ ,  $V_T$  e razão de troca respiratória no pico do exercício.

Normalmente, o  $VO_2$  aumenta quase que no mesmo ritmo que a carga de trabalho, e essa relação ( $\Delta VO_2/\Delta W$ ) reflete a eficiência do componente metabólico ligado aos músculos esqueléticos. Uma alta relação  $\Delta VO_2/\Delta W$  após a radioterapia pode refletir uma grande sobrecarga relacionada ao excesso de trabalho realizado pelos músculos ventilatórios, restrição da mobilidade torácica e redução na expansão do  $V_T$  durante o exercício. Menor ventilação e  $V_T$  reforçam a restrição torácica após a intervenção, o que está de acordo com os menores resultados de citometria e volume pulmonar encontrados

em nosso estudo. Apesar dessa possível sobrecarga dos músculos ventilatórios, não encontramos limitação ventilatória definitiva. Por fim, não podemos excluir um componente adicional de limitação muscular periférica, já que o  $VO_2$  estava reduzido e a fadiga de membros inferiores segundo a escala de Borg modificada estava aumentada após a radioterapia.

A diminuição do desempenho no exercício, sem limitação ventilatória ou cardiovascular, indica que nossos pacientes apresentaram menor tolerância ao exercício três meses após a radioterapia. Esses achados reforçam nossos resultados qualitativos da escala do MRC e podem ser parte da chamada fadiga relacionada ao câncer<sup>(39-41)</sup>; no entanto, são necessários mais estudos para melhorar a determinação dos mecanismos envolvidos.

O fato de o presente estudo ter sido projetado para avaliar os efeitos precoces da radiação pode representar uma limitação, pois esses efeitos podem ser reversíveis

ou não. Espera-se que reações tardias estejam presentes pelo menos seis meses após o final do tratamento, podendo se refletir em fibrose, com ou sem sintomas ou manifestações clínicas.<sup>(5,34)</sup> Portanto, é necessário um período de acompanhamento de longo prazo para avaliar o desfecho dessas pacientes e o impacto dos nossos achados em sua qualidade de vida.

Concluindo, a radioterapia torácica para câncer de mama pode levar agudamente a comprometimento da capacidade funcional e do desempenho no exercício. O impacto negativo sobre o sistema respiratório foi caracterizado por fraqueza muscular e restrição da mobilidade torácica que podem causar diminuição nos resultados da PFP. Houve diminuição significativa nos resultados do TECP máximo. O  $V_{25}$  % correlacionou-se com maior risco de PR. Por fim, a inclusão de irradiação da FSC nos campos de tratamento representa um potencial fator de risco para o desenvolvimento de PR com repercussões funcionais.

## REFERÊNCIAS

- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med*. 1997;337(14):949-55. <https://doi.org/10.1056/NEJM199710023371401>
- Minor GI, Yashar CM, Spanos WJ Jr, Jose BO, Silverman CL, Carrascosa LA, et al. The relationship of radiation pneumonitis to treated lung volume in breast conservation therapy. *Breast J*. 2006;12(1):48-52. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2006.00180.x>
- Jaèn J, Vázquez G, Alonso E, León 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):1381-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.03.008>
- 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):1460-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.050>
- Chopra RR, Bogart JA. Radiation therapy-related toxicity (including pneumonitis and fibrosis). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(3):625-42. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2010.03.009>
- Schratter-Sehn AU, Schurawitzki M, Zach M, Schratter M. High-resolution computed tomography of the lungs in irradiated breast cancer patients. *Radiother Oncol*. 1993;27(3):198-202. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(93\)90074-I](https://doi.org/10.1016/0167-8140(93)90074-I)
- Järvenpää R, Holli K, Pitkänen M, Hyödynmaa S, Rajala J, Lahtela SL, et al. Radiological pulmonary findings after breast cancer irradiation: a prospective study. *Acta Oncol*. 2006;45(1):16-22. <https://doi.org/10.1080/02841860500334921>
- 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):2260-6. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000515\)88:10<2260::AID-CNCR9>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000515)88:10<2260::AID-CNCR9>3.0.CO;2-M)
- Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;18(4):CD005001. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005001.pub2>
- 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):1495-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn068>
- Kovellis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-18. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>
- Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-17. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X199900600006>
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
- Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):729-37. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X199900600008>
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):518-624. <https://doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>
- Kakizaki F, Shibuya M, Yamazaki T, Yamada M, Suzuki H, Homma I. Preliminary Report of the Effects of Respiratory Muscle Stretch Gymnastics on Chest Wall Mobility in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 1999;19(6):390-1. <https://doi.org/10.1097/00008483-199911000-00015>
- American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):212-77.
- O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Mechanisms and management. *Chest* 1994;106(3):904-12.
- 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 Resp Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1481-6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.8.2103007>
- 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):1341-6. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)
- Freedman GM, Li T, Nicolau N, Chen Y, Ma CC, Anderson PR. Breast intensity-modulated radiation therapy reduces time spent with acute dermatitis for women of all breast sizes during radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(3):689-94. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.071>
- Evans ES, Battaglini CL, Groff DG, Hackney AC. Aerobic exercise intensity in breast cancer patients: a preliminary investigation. *Integr Cancer Ther*. 2009;8(2):139-47. <https://doi.org/10.1177/1534735409335506>
- 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. <https://doi.org/10.2152/jmi.56.99>
25. 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):673-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.12.016>
  26. 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. *Radiother Oncol.* 2007;82(3):308-16. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.12.001>
  27. 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):127-38. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.02.015>
  28. Hernberg M, Virkkunen P, Maasilta P, Keyriläinen J, Blomqvist C, Bergh J, et al. Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(1):128-36. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01760-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01760-6)
  29. 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):1251-60. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602146>
  30. Segawa Y, Takigawa N, Kataoka M, Takata I, Fujimoto N, Ueoka H. Risk factors for development of radiation pneumonitis following radiation therapy with or without chemotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(1): 91-8. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00297-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00297-6)
  31. 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):334-8. <https://doi.org/10.1093/jco/hyn030>
  32. Dunlap NE, Cai J, Biedermann GB, Yang W, Benedict SH, Sheng K, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.027>
  33. Kinsella TJ, Sindelar WF, Deluca AM, Pezeshkpour G, Smith R, Maher M, et al. Tolerance of peripheral nerve to intraoperative radiotherapy (IORT): clinical and experimental studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985;11(9):1579-85. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(85\)90209-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(85)90209-3)
  34. Erven K, Weltens C, Nackaerts K, Fieuws S, Decramer M, Lievens Y. Changes in pulmonary function up to 10 years after locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):701-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.12.058>
  35. Armstrong JG, Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman C, Han C, Harrison LB, et al. Strategy for dose escalation using 3-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Ann Oncol.* 1995;6(7):693-7. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a059286>
  36. Blom Goldman U, Anderson M, Wennberg B, Lind P. Radiation pneumonitis and pulmonary function with lung dose-volume constraints in breast cancer irradiation. *J Radiother Pract.* 2014;13(2):211-217. <https://doi.org/10.1017/S1460396913000228>
  37. 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 Suppl):S70-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.091>
  38. 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):1009-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.12.054>
  39. 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):119-27. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5394.2001.009003119.x>
  40. Griffith K, Wenzel J, Shang J, Thompson C, Stewart K, Mock V. Impact of a walking intervention on cardiopulmonary fitness, self-reported physical function, and pain in patients undergoing treatment for solid tumors. *Cancer* 2009;115(20):4874-84. <https://doi.org/10.1002/cncr.24551>
  41. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007;12 Suppl 1:22-34. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-22>