

Função pulmonar em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia: um estudo piloto

Pulmonary function in women with breast cancer undergoing radiotherapy: a pilot study

Renata de Carvalho Schettino¹, Lícia Maria Garcia Nogueira Jotta², Geovanni Dantas Cassali³

Estudo desenvolvido no Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil

¹ Mestranda em Patologia Geral na Faculdade de Medicina da UFMG

² Fisioterapeuta especialista em Fisioterapia Respiratória do Hospital Felício Rocho

³ Prof. Dr. associado do Depto. de Patologia Geral da UFMG

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Renata C. Schettino
R. Matipó 177 apto 202 Santo Antônio
30350-210 Belo Horizonte MG
e-mail:
renataschettino@gmail.com;
liciajotta@oi.com.br;
geovanni.cassali@gmail.com

APRESENTAÇÃO
jan. 2010

ACEITO PARA PUBLICAÇÃO
maio 2010

RESUMO: O câncer de mama é a forma de câncer que mais causa mortes entre mulheres no Brasil. O tratamento consiste em intervenção cirúrgica, quimioterapia, hormonioterapia e radioterapia, esta última responsável por uma significativa diminuição na taxa de recorrência local do câncer, mas que pode afetar a função pulmonar. O objetivo deste estudo foi detectar alterações pulmonares funcionais decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama. Participaram do estudo 10 mulheres submetidas a tratamento do câncer de mama, avaliadas quanto à função pulmonar antes e após a radioterapia. Foram mensuradas capacidade inspiratória e capacidade vital forçada, por espirômetro de incentivo, e pressões inspiratória e expiratória máximas, por manovacuômetro. Embora tenha havido redução, em vários casos, dos valores medidos antes e depois da radioterapia, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. Nas pacientes avaliadas, pois, a radioterapia não parece ter prejudicado a função pulmonar.

DESCRIPTORES: Neoplasias da mama; Radioterapia adjuvante/efeitos adversos; Sistema respiratório/efeitos de radiação

ABSTRACT: Breast cancer is the cancer that most causes death among women in Brazil. The treatment consists in surgery, chemotherapy, hormonotherapy, and radiotherapy, the latter being responsible for important decrease in recurrence rates, though it may affect pulmonary function. The aim of this study was to detect lung function changes due to radiotherapy in breast cancer treatment. Ten women who were undergoing breast cancer treatment were assessed as to pulmonary function before and after radiotherapy. Measurements taken were inspiratory capacity and forced vital capacity, by means of incentive spirometer, and maximum inspiratory and expiratory pressures, using a pressure meter. Though in many cases measures found after radiotherapy were lower, no significant difference could be found. Thus radiotherapy did not seem to affect lung function in the assessed sample of women with breast cancer.

KEY WORDS: Breast neoplasms; Radiotherapy, adjuvant/adverse effects; Respiratory system/radiation effects

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é provavelmente o mais temido pelas mulheres, devido à sua alta frequência e, sobretudo pelos seus efeitos psicológicos que afetam a percepção da sexualidade e a própria imagem pessoal. É relativamente raro antes dos 35 anos de idade, mas acima dessa idade sua incidência cresce rápida e progressivamente¹.

Esse tipo de câncer representa nos países ocidentais uma das principais causas de morte entre as mulheres. As estatísticas indicam o aumento de sua frequência tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 1960 e 1970 registrou-se um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos registros de câncer de base populacional de diversos continentes¹.

No Brasil, o câncer de mama é o que mais causa mortes entre as mulheres. De acordo com a estimativa de incidência de câncer no Brasil para 2010, o câncer de mama será o segundo mais incidente, com 49.240 casos¹. Em Minas Gerais a taxa estimada é de 88,3 casos para cada 100.000 mulheres².

O tratamento do câncer de mama consiste em: intervenção cirúrgica, podendo ser radical, mioconservadora ou conservadora; quimioterapia, tratamento sistêmico que reduz a taxa de progressão da doença e é geralmente oferecido às pacientes com maior risco de metástase³; hormonioterapia, recomendada para mulheres pré e pós-menopausa desde que hormônio-responsivas durante 5 anos⁴; e radioterapia, responsável por uma significativa diminuição na taxa de recorrência local do câncer de mama⁵. A correta associação de cirurgia, tratamentos sistêmicos e radioterapia desempenha um importante papel no controle local do câncer de mama e na sobrevida⁶.

A radioterapia é utilizada com o objetivo de destruir as células remanescentes após a cirurgia ou para reduzir o tamanho do tumor antes da mesma. Após cirurgias conservadoras, deve ser aplicada em toda a mama da paciente, independente do tipo histológico, idade, uso de quimioterapia ou hormonio-

terapia ou mesmo com margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico⁷. Sintomas pulmonares decorrentes da radioterapia ocorrem em aproximadamente 1 a 8% das pacientes irradiadas devido ao câncer de mama⁸. Durante a irradiação na mama, uma porção do pulmão é afetada, podendo ocasionar prejuízos irreversíveis tanto radiológicos como funcionais, sem associação com sintomas clínicos⁹. Lesões pulmonares induzidas pela radioterapia são comuns após o tratamento de tumores torácicos ou próximos ao tórax¹⁰. Algumas das alterações pulmonares decorrentes são anormalidades radiológicas como aumento da densidade, pneumonite radioativa sintomática (tosse, febre e dispnéia), aumento da depuração (*clearance*) pulmonar e redução quantitativa nos testes de função pulmonar^{9,10-13}. Não é possível prever acuradamente as mudanças na função pulmonar decorrentes da radioterapia. Avaliações de toda a função pulmonar devem ser relevantes à paciente, assim como a da tolerância ao exercício. Dessa forma, Fan *et al.* consideram a modificação de protocolos para incluir medidas fisiológicas e funcionais¹⁰.

Assim, a radioterapia torácica para o câncer de mama pode causar diminuição da capacidade inspiratória e da capacidade vital, interferindo no volume pulmonar e na força muscular respiratória. Nesse sentido, cumpre detectar alterações pulmonares funcionais, por meio de instrumentos de uso rotineiro e acessível. Tal análise das alterações pulmonares funcionais em resposta à radioterapia decorrente do tratamento do câncer de mama pode subsidiar a prática clínica de fisioterapeutas envolvidos na reabilitação dessa clientela, auxiliando na determinação de novos protocolos, complementando o acompanhamento dessas pacientes. Este estudo teve pois como objetivo detectar, por instrumentos de uso rotineiro, alterações pulmonares funcionais decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama.

METODOLOGIA

Este estudo piloto foi realizado no hospital privado Felício Rocho (HFR, Belo Horizonte, MG) no período de junho

a setembro de 2007.

Foram selecionadas inicialmente 15 adultas com diagnóstico documentado de câncer de mama, já submetidas a mastectomia, encaminhadas pelo serviço de Radioterapia do HFR para possível recrutamento; tinham prescrição de radioterapia para tratamento adjuvante, nenhuma evidência clínica de passado ou presente de doença pulmonar e capacidade cognitiva para a compreensão e execução das atividades solicitadas nos testes. Foram excluídas do estudo aquelas que fizeram tratamentos neoadjuvantes. Das 15 mulheres submetidas ao questionário clínico, 5 não puderam participar: duas foram excluídas por apresentarem patologias pulmonares, outras duas por terem iniciado a quimioterapia concomitante à radioterapia e a última por não ter finalizado a coleta, retornando a sua cidade de origem. Assim, a amostra deste estudo foi de 10 pacientes.

Durante o estudo, as participantes não foram submetidas a terapias para promoção de melhoras no desempenho pulmonar. O consentimento livre e esclarecido foi obtido no momento do encaminhamento da paciente, antes da realização de qualquer teste, após leitura e esclarecimento de eventuais dúvidas. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HFR.

Os dados foram coletados antes do início da radioterapia e após a realização das sessões; essa reavaliação ocorreu até no máximo uma semana após o término da radioterapia, cuja duração variou de 30 a 50 sessões. Foram coletados dados de capacidade inspiratória, capacidade vital forçada e força muscular respiratória. Além disso, foi aplicado um questionário clínico antes do início da radioterapia para avaliar a situação e a inclusão de cada paciente. Todas as coletas do estudo foram realizadas no setor de fisioterapia respiratória do HFR. Cada variável foi avaliada por um mesmo examinador durante todo o período do estudo.

A capacidade inspiratória corresponde ao volume corrente somado ao volume de reserva inspiratória; foi medida pelo espirômetro de incentivo (EI) a volume (Voldyne, Temecula, CA, USA), que pode ser usado como uma forma sim-

ples de acompanhar a função pulmonar em indivíduos com respiração espontânea¹⁴. A participante era orientada a sentar-se confortavelmente, com encosto e pés apoiados e, após uma expiração até a capacidade residual funcional, era instruída a realizar uma inspiração lenta e o mais profunda possível no bocal do EI. Para atingir uma expiração até capacidade residual funcional era-lhe solicitado que exalasse o ar dos pulmões sem contrair o abdome; essa não-contracção abdominal foi garantida pelo avaliador, por palpação. Durante a inspiração, foi incentivada a manter o sinalizador amarelo entre duas marcas para garantir um fluxo constante. O valor da capacidade inspiratória (em mililitros, ml) usado para análise foi o melhor de três medidas consecutivas, com variação menor que 10%¹⁴.

A capacidade vital forçada (CVF) corresponde à soma do volume de reserva expiratória, volume corrente e volume de reserva inspiratória. É uma medida bastante reprodutível quando realizada em indivíduos cooperativos. Para aferi-la, solicita-se ao paciente uma inspiração máxima, seguida por uma expiração máxima¹⁵. Em indivíduos saudáveis seu valor é acima de 10 ml/kg. Também foi coletada pelo EI: após uma expiração forçada até o volume de reserva expiratória (expiração máxima), solicitava-se uma inspiração lenta e profunda no bocal até atingir o volume de reserva inspiratória (inspiração máxima). Para garantir a expiração máxima forçada, solicitava-se à participante que exalasse todo o ar do pulmão e a contracção abdominal decorrente era avaliada pelo examinador por palpação.

A força muscular respiratória foi avaliada medindo-se as pressões inspiratória (PI_{máx}) e expiratória (PE_{máx}) máximas por meio de um manovacúmetro (Comercial Médica, SP, BR), utilizando um bocal e clipe nasal. As pressões foram registradas, respectivamente, a partir do volume residual e da capacidade pulmonar total, com a participante sentada confortavelmente, com encosto e pés apoiados¹⁶. O aparelho mede pressões positivas PE_{máx} e negativas PI_{máx} com o intervalo operacional de 0 a 240 cmH₂O. O adaptador do bocal tem um pequeno orifício, de aproximadamente

1,5 mm, para evitar a contracção indesejada da pressão gerada pela musculatura da cavidade oral na PI_{máx}. Para medir a PE_{máx}, solicitava-se que, após expirar todo o ar dos pulmões, a participante realizasse uma inspiração máxima no bocal; e, para a medida da PE_{máx}, que, após uma inspiração máxima, fizesse uma expiração máxima no bocal, sustentando o esforço por pelo menos 1 segundo. Para garantir uma expiração máxima forçada era solicitado exalar todo o ar do pulmão – e a contracção abdominal decorrente era avaliada pelo examinador por palpação. O melhor valor de três medidas reprodutíveis (variação menor que 10%) foi considerado¹⁶.

Na análise estatística, por serem as variáveis quantitativas e não apresentarem distribuição normal, foi aplicado o teste não-paramétrico de Wilcoxon para dados pareados. A significância estatística dos resultados foi considerada quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

A idade das mulheres variou de 48 a 84 anos ($64,1 \pm 11,7$) e a média de sessões de radioterapia foi de $33,1 \pm 1,4$. Sete das dez participantes foram submetidas a tratamento conservador e as outras três à mastectomia à Maden; destas, somente uma foi submetida à reconstrução mamária imediata, com prótese de silicone. As demais não realizaram reconstrução mamária (90%). A maioria das pacientes (70%) apresentou tumor do lado esquerdo da mama. Metade das pacientes submeteu-se a quimioterapia antes da radioterapia; 40% estavam usando tamoxifeno ou semelhante.

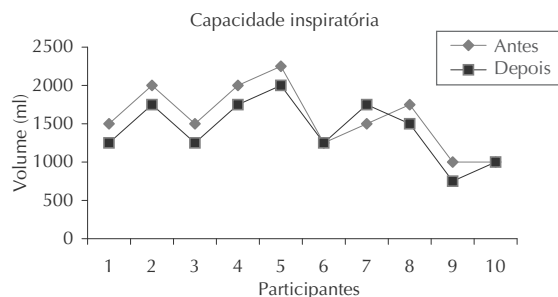


Gráfico 1 Capacidade inspiratória de cada participante, antes e depois da radioterapia ($p=0,06$)

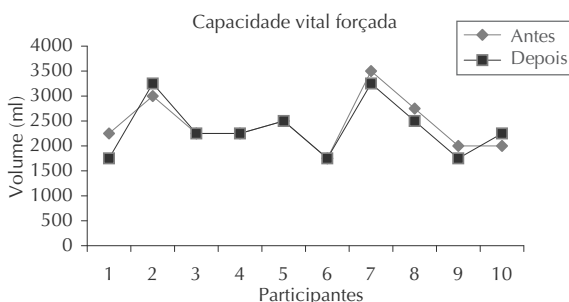


Gráfico 2 Capacidade vital forçada de cada participante, antes e depois da radioterapia ($p=0,053$)

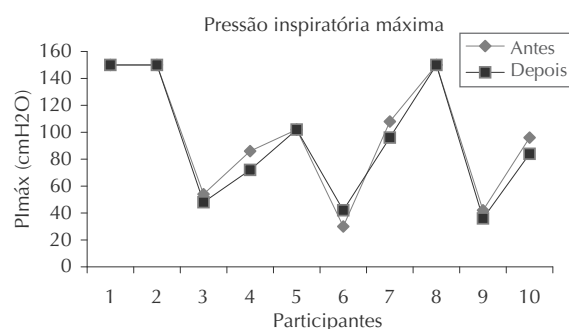


Gráfico 3 Pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) de cada participante, antes e depois da radioterapia ($p=0,22$)

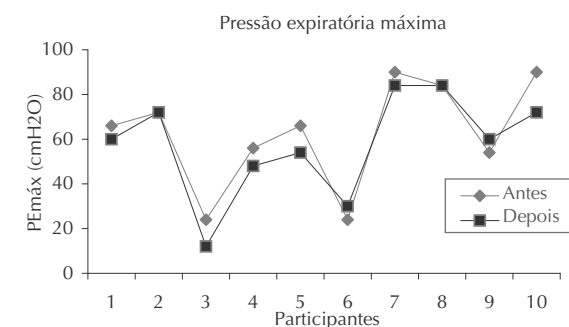


Gráfico 4 Pressão expiratória máxima (PE_{máx}) de cada participante, antes e depois da radioterapia ($p=0,09$)

Nenhuma das pacientes era tabagista. As pacientes foram submetidas a uma média de 33,1 sessões de radioterapia, todas pelo processo extranuclear (acelerador linear).

Os parâmetros de função pulmonar avaliados, antes e após a radioterapia, foram respectivamente: capacidade inspiratória, 1575 ± 426 ml e 1268 ± 536 ml; capacidade vital forçada, 2425 ± 528 ml e 2350 ± 555 ml; pressão inspiratória máxima, $96,8 \pm 44,8$ cmH₂O e 93 ± 45 cmH₂O; pressão expiratória máxima, $62,6 \pm 24,0$ cmH₂O e $57,6 \pm 23,0$ cmH₂O. As diferenças nas quatro variáveis estudadas entre os momentos antes e depois da radioterapia não foram significativas ($p > 0,05$). Os resultados estão representados nos Gráficos 1 a 4.

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou variáveis da função pulmonar, verificando redução dos valores depois da radioterapia na maioria das participantes. No entanto, essa diminuição não foi estatisticamente significativa.

Sabe-se que o tabagismo é um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama¹⁷ e causa de afecções pulmonares. Como neste estudo nenhuma das pacientes era tabagista, o fumo não pôde ser considerado um fator interveniente na indução de disfunções pulmonares durante a radioterapia.

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

A maioria (7) das pacientes foram operadas e irradiadas no lado esquerdo; estudos mostram que, ao se comparar os efeitos pulmonares da radioterapia

entre pacientes irradiadas dos dois lados, não há diferença estatisticamente significativa^{9,18}.

Sabe-se que a radioterapia é um tratamento ambulatorial e diário, realizado nos cinco dias úteis da semana por cinco a seis semanas⁷; a média de sessões de radioterapia deste estudo, de 33,1 está de acordo com a indicada pela literatura.

O tratamento adjuvante sistêmico, que pode ser quimioterapia ou hormonioterapia, é recomendado quando há risco de recorrência da doença. Das pacientes avaliadas, apenas metade delas submeteram-se à quimioterapia, antes da radioterapia; nenhuma delas realizou quimioterapia concomitante à radioterapia, tendo sido este um dos critérios de exclusão, pois ao se associarem quimioterápicos à radiação esperam-se efeitos aditivos, não permitindo avaliar devidamente alterações pulmonares decorrentes da radioterapia¹⁹.

Alguns estudos sugerem que a hormonioterapia potencializa a fibrose pulmonar decorrente da radioterapia, enquanto outros não confirmam tal afirmação^{12,20,21}; neste estudo, 40% das pacientes estavam usando tamoxifeno ou semelhante.

Assim, dentre as variáveis analisadas, somente o uso de tamoxifeno por 40% delas poderia ser um fator de confusão na análise das alterações pulmonares decorrentes da radioterapia, considerando a corrente que relaciona o tamoxifeno à fibrose pulmonar durante a radioterapia^{20,21}. No entanto, para que este estudo pudesse confirmar ou não tal afirmação, seria necessária uma amostra maior e a divisão da amostra em grupos de pacientes submetidas ou não à hormonioterapia, além de um acompanhamento pós radioterapia mais longo. Estudos indicam que a pneumonite actínica é uma complicação pulmonar precoce e a fibrose pulmonar, tardia. A pneumonite actínica classicamente ocorre de 4 a 16 semanas após a finalização das sessões de radioterapia e a fibrose pulmonar, de 24 a 48 semanas após a mesma²². Assim, este estudo piloto deve ser continuado tanto no intuito de aumentar a amostra como

acompanhar essas mulheres periodicamente por um período de tempo maior.

A capacidade vital forçada é uma medida de função pulmonar comumente utilizada em estudos que avaliam alterações pulmonares funcionais decorrentes da radioterapia no tratamento do câncer de mama. Dois desses estudos^{9,23} encontraram uma redução significativa desse parâmetro, ao contrário do presente estudo, em que a redução média após a radioterapia foi de apenas 4%.

Não foram encontrados na literatura estudos que avaliassem as medidas de capacidade inspiratória, pressões inspiratória e expiratória máximas em pacientes submetidas à radioterapia para tratamento do câncer de mama. No entanto, a avaliação dessas variáveis é importante tendo em vista a facilidade de avaliá-las e a relação que estabelecem com as demais variáveis. A redução da capacidade inspiratória está associada à redução da capacidade pulmonar total²³, sendo esta avaliada de uma maneira menos dispendiosa. A avaliação das pressões respiratórias é importante tendo em vista que a capacidade vital só começa a reduzir quando há declínio da força dos músculos respiratórios de pelo menos 50% do valor previsto. Além disso, é necessária uma pressão expiratória máxima de pelo menos 40 cmH₂O para promover tosse efetiva e eliminação de secreções¹⁵.

Limitações deste estudo: o reduzido tamanho da amostra e o pouco tempo de acompanhamento das participantes podem ter contribuído para os resultados não terem mostrado significância estatística.

CONCLUSÃO

Embora a literatura indique que a radioterapia no tratamento do câncer de mama pode causar alterações pulmonares funcionais, como a redução da capacidade inspiratória e da capacidade vital interferindo no volume pulmonar, bem como diminuição da força muscular respiratória, nas pacientes avaliadas neste estudo a radioterapia não parece ter prejudicado a função pulmonar, sugerindo a necessidade de novos estudos.

REFERÊNCIAS

- 1 Inca – Instituto Nacional do Câncer. Mama. Rio de Janeiro; [2010]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama.
- 2 Inca – Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010. Rio de Janeiro; [2010]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=tabelaestados.asp&UF=MG>.
- 3 Furnival CM. Breast cancer: current issues in diagnosis and treatment. *Aust N Z J Surg*. 1997;67(1):47-58.
- 4 Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer, 15: treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *Can Med Assoc J*. 2004;170(6):983-94.
- 5 Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18:1220-9.
- 6 Chaves IG, Leite MTT, Brandão EC, Silva SZC. Mastologia: aspectos multidisciplinares. In: Leite MTT. Tratamento do câncer de mama. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p.172-83.
- 7 Inca – Instituto Nacional do Câncer. Normas e recomendações do Ministério da Saúde: controle do câncer de mama; documento de consenso. *Rev Bras Cancerol*. 2004;50(2):77-90.
- 8 McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1187-203.
- 9 Tokatli F, Kaya M, Kocak Z, Ture M, Mert S, Unlu E, et al. Sequential pulmonary effects of radiotherapy detected by functional and radiological end points in women with breast cancer. *Clin Oncol*. 2005;17:39-46.
- 10 Fan M, Marks LB, Lind P, Hollis D, Woel RT, Bentel GG, et al. Relating radiation-induced regional lung injury to changes in pulmonary function tests. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(2):311-7.
- 11 Marks LB, Munley MT, Bentel GC, Zhou SM. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(3):563-70.
- 12 Wennberg B, Gagliardi G, Sundbom L, Svane G, Lind P. Early response of lung in breast cancer irradiation: radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(5):1196-206.
- 13 Yüksel D, Sürenkok S, Ilgan S, Öztürk E, Pak Y. The effects of tangencial radiotherapy on lung clearance in breast cancer patients. *Radiat Oncol*. 2005;77:262-6.
- 14 Bastin R, Moraine JJ, Bardocsky G, Kahn RJ, Melot C. Incentive Spirometry performance: a reliable indicator of pulmonary function in the early postoperative period after lobectomy? *Chest*. 1997;111:559-63.
- 15 Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*. 2001;58:893-8.
- 16 Rodrigues F, Bárbara C. Pressões máximas respiratórias: proposta de um protocolo de procedimentos. *Rev Port Pneumol*. 2000;6:297-307.
- 17 Boff RA, Wisintainer F. Mastologia moderna: abordagem multidisciplinar. Caxias do Sul: Mesa Redonda; 2006.
- 18 Minor GI, Yashar CM, Spanos WJ, Jose BO, Silverman CL, Carrascosa LA, et al. The relationship of radiation pneumonitis to treated lung volume in breast conservation therapy. *Breast J*. 2006;12:48-52.
- 19 Pereira JR. Complicações pulmonares. In: Baracat FF, Fernandes Jr HJ, Silva MJ. *Cancerologia atual: um enfoque multidisciplinar*. São Paulo: Roca; 2000. p.296-313.
- 20 Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:918-22.
- 21 Butta A, MacLennan K, Flanders KC. Induction of transforming growth factor beta-1 in human breast cancer in vivo following tamoxifen treatment. *Cancer Res*. 1992;52:4261-4.
- 22 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;45:16-22.
- 23 Ooi GC, Kwong DL, Ho JC, Lock DT, Chan FL, Lam WK, et al. Pulmonary sequelae of treatment for breast cancer: a prospective study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2001;50(2):411-9.

Agradecimento

Aos médicos radioterapeutas Dr. Leonardo F. Cunha Pimentel, Dr. Gildásio V. Assumpção, Dr. Lourival da Silveira Filho (*in memoriam*) e funcionários do setor de Radioterapia do Hospital Felício Rocho, que tornaram possível a parte experimental deste estudo.