

Efeito da radioterapia na função pulmonar e na fadiga de mulheres em tratamento para o câncer de mama

Effect of radiotherapy on pulmonary function and fatigue of women undergoing treatment for breast cancer

Efecto de la radioterapia en la función pulmonar y en la fatiga de mujeres en tratamiento para el cáncer de mama

Dayane Evellyn dos Santos¹, Mariana Tirolli Rett², Andreza Carvalho Rabelo Mendonça³, Thaysa Samanta Bezerra¹, Josimari Melo de Santana², Walderi Monteiro da Silva Júnior²

RESUMO | O presente estudo comparou a função pulmonar e a fadiga de mulheres antes e após a radioterapia (RT) adjuvante para tratamento do câncer de mama, e correlacionou a função pulmonar com a dose de radiação e fadiga. Foi conduzido um estudo observacional longitudinal envolvendo 20 mulheres. A função pulmonar foi avaliada pela espirometria (ClementClarke®) e manovacuometria (GlobalMed®, modelo MVD 300), e a fadiga pelo Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue (FACT-F). Todas as avaliações foram realizadas antes da primeira sessão e uma semana após o término da RT adjuvante. Para a análise estatística foram utilizados os testes Wilcoxon Signed Rank Test e correlação de Spearman, adotando-se nível de significância $p < 0,05$. Na espirometria, encontrou-se redução significativa da capacidade vital forçada (23,52%), do volume expiratório forçado no primeiro segundo (26,23%) e do pico de fluxo expiratório (10,12%) ($p = 0,001$). As pressões expiratórias e inspiratórias máximas também diminuíram significativamente (25,45 e 32,92%, respectivamente). Observou-se diminuição significativa do bem-estar físico e do bem-estar funcional, e um aumento significativo da fadiga no FACT-F ($p = 0,001$). Não foram observadas correlações entre as variáveis da função pulmonar com a dose de radiação e fadiga. Em curto prazo, a RT promoveu redução na função pulmonar, mas a mesma permaneceu próxima à normalidade para a amostra estudada. Observou-se aumento significativo da fadiga e diminuição dos escores dos domínios bem-estar físico e funcional.

Descritores | neoplasias da mama; radioterapia; testes de função respiratória; efeitos de radiação; fadiga; fisioterapia.

ABSTRACT | This study compared the pulmonary function and fatigue in patients before and after adjuvant radiotherapy (RT) and correlated the pulmonary function with the radiotherapy dose and fatigue. A longitudinal and observational study was conducted involving 20 women. Pulmonary function was evaluated by digital lung spirometry (ClementClarke®) and manometry (GlobalMed®, model MVD 300) and fatigue was analysed by the Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue (FACT-F). All evaluations were conducted before the first RT session and up to one week after this treatment. Statistical analyses were conducted by the Wilcoxon Signed Rank Test and Spearman, considering $p < 0,05$. There was significant reduction at spirometry parameters: forced vital capacity (23.52%), forced expiratory volume in the first second (26.23%), peak expiratory flow (10.12%) ($p = 0.001$). Maximal expiratory pressure (25.45%) and maximal inspiratory pressure (32.92%) also showed significant reduction at manometry. There was a significant reduction on physical well-being and functional well-being and a significant increase in fatigue evaluated by the FACT-F ($p = 0.001$). There was no correlation between pulmonary function, radiation dose and fatigue. Short-term effects of radiotherapy showed reduction of pulmonary function, but the values were considered similar to normal. There was a significant increase in fatigue, and significant decrease of physical well-being and functional well-being.

Keywords | breast neoplasms; radiotherapy; respiratory function tests; radiation effects; fatigue; physical therapy.

Estudo desenvolvido na Fundação de Beneficência Hospital Cirurgia (FHBC) e no Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE) - Aracaju (SE), Brasil.

¹Fisioterapeuta pela Universidade Federal de Sergipe (UFS) - Aracaju (SE), Brasil.

²Fisioterapeuta; Professor Adjunto da UFS - Aracaju (SE), Brasil.

³Fisioterapeuta; Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFS - Aracaju (SE), Brasil.

Endereço para correspondência: Mariana Tirolli Rett - Rua Claudio Batista, s/n - Santo Antonio - CEP: 49060-100 - Aracaju (SE), Brasil - E-mail: mariana@ufs.br
Apresentação: ago. 2012 - Aceito para publicação: dez. 2012 - Fonte de financiamento: Programa Especial de Inclusão em Iniciação Científica (PIC) e Programa Institucional de Bolsas de Iniciação à Extensão (PIBIX)-UFS - Conflito de interesse: nada a declarar - Parecer de aprovação do Comitê de Ética nº CAAE - 0090.0107.000-11.

RESUMEN | El presente estudio comparó la función pulmonar y la fatiga de mujeres antes y después de la radioterapia (RT) como ayudante para el tratamiento del cáncer de mama, y se correlacionó la función pulmonar con la dosis de radiación y fatiga. Fue realizado un estudio observacional longitudinal involucrando 20 mujeres. La función pulmonar fue evaluada por espirometría (ClementClarke®) y manovacuometría (GlobalMed®, modelo MVD 300) y, la fatiga fue evaluada por la Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue (FACT-F). Todas las evaluaciones fueron realizadas antes de la primera sesión y una semana después del término de la RT. Para el análisis estadístico fueron utilizados los tests Wilcoxon Signed Rank Test y correlación de Spearman, adoptando un nivel de significancia $p < 0,05$. En la espirometría, se encontró reducción significativa de la capacidad vital forzada (23,52%), del volumen espiratorio forzado en

el primer segundo (26,23%) y del peak de flujo espiratorio (10,12%) ($p=0,001$). Las presiones espiratorias e inspiratorias máximas también disminuyeron significativamente (25,45 y 32,92%, respectivamente). Se observó disminución significativa del bienestar físico y del bienestar funcional, y un aumento significativo de la fatiga en el FACT-F ($p=0,001$). No fueron observadas correlaciones entre las variables de la función pulmonar con la dosis de radiación y fatiga. En corto plazo, la RT promueve la reducción de la función pulmonar, pero los valores son considerados similares a los normales. Se observó aumento significativo de la fatiga y disminución de los puntajes en los dominios de bienestar físico y funcional.

Palabras clave | neoplasias de la mama; radioterapia; test de función pulmonar; efectos de radiación; fatiga; fisioterapia (especialidad).

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a principal causa de morte por doenças malignas entre as mulheres brasileiras e para 2012 estima-se 52.680 novos casos¹. Apesar da evolução no diagnóstico e tratamento, os procedimentos cirúrgicos e terapias complementares como a radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia ainda prevalecem²⁻⁴.

A radioterapia (RT) é capaz de destruir células tumorais, reduzir o risco de recorrência local e aumentar a sobrevida^{5,6}. A técnica mais comum de aplicação é a RT externa (teleterapia), na qual a radiação ionizante atravessa diferentes tecidos antes de atingir a área do tumor e dessa forma, órgãos e tecidos normais ficam sujeitos aos efeitos tóxicos dos raios emitidos⁷. A absorção de radiação pode causar alterações bioquímicas e danos em nível celular tanto de forma imediata quanto tardia⁸⁻¹⁰.

Após a RT efeitos colaterais podem ocorrer, como: dor, alterações cutâneas, restrição da mobilidade, alteração sensitiva local e fadiga^{8,9}. Alterações pulmonares com anormalidades radiológicas como aumento da densidade, pneumonite radioativa sintomática, fibrose pulmonar, déficit na ventilação e redução quantitativa nos testes de função pulmonar, também podem ser esperados^{7,10-14}.

Somada às alterações citadas, a fadiga após a RT pode comprometer a execução das atividades de vida diária, o contato social e familiar, além de prejuízos laborais¹⁵. Este sintoma possui causa multifatorial e pode estar relacionado à própria RT, a fatores físicos e psicológicos^{16,17}.

Na literatura nacional, não foi encontrada a avaliação de fadiga concomitante à avaliação da função pulmonar durante o tratamento com RT para câncer de mama. Dessa forma, conhecer os potenciais efeitos da RT poderá facilitar a prevenção e tratamento destas disfunções.

Assim, os objetivos do presente estudo foram comparar a função pulmonar e a fadiga de mulheres submetidas à cirurgia para tratamento do câncer de mama antes e após a RT adjuvante, além de correlacionar a função pulmonar com a dose de radiação e fadiga.

METODOLOGIA

Foi conduzido um estudo observacional do tipo longitudinal de agosto a outubro de 2011. Foram incluídas mulheres submetidas à mastectomia e quadrantectomia, com linfadenectomia axilar e com prescrição de RT adjuvante. Foram excluídas aquelas submetidas à cirurgia bilateral, reconstrução mamária ou colocação de prótese mamária, pneumopatia prévia (câncer de pulmão, enfisema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquiectasia), quimioterapia concomitante e RT neoadjuvante. Foram elegíveis 25 mulheres, entretanto, 5 excluídas por interrupção da radioterapia, permanecendo, então, 20 mulheres.

A RT foi realizada durante cinco ou seis semanas (dependendo da dose) com aplicações diárias. As regiões irradiadas foram: região da mama (ou plastrão) e, na região da axila e fossa clavicular em doses menores.

A função pulmonar foi avaliada pelos testes de espirometria (ClementClarke®) e manovacuometria (GlobalMed®, modelo MVD 300), que mensuram capacidades e volumes, e a força muscular respiratória, respectivamente.

A espirometria foi conduzida segundo os critérios da *American Thoracic Society*¹⁸. Foram avaliadas a capacidade vital forçada (CVF) em litros (L), o volume expiratório forçado (VEF1) em L, a relação VEF1/CVF % e o pico de fluxo expiratório (PFE) em litros por minuto (L/min).

Para este teste, as pacientes foram instruídas a realizar uma inspiração máxima, até a capacidade pulmonar total (CPT), e em seguida uma expiração forçada e contínua, até o volume residual (VR), no bocal do aparelho. Foram consideradas a obtenção de 3 curvas aceitáveis (com variação dos valores de PFE obtidos menor que 10%) e reprodutíveis (com os 2 maiores valores de VEF1 e CVF com variação menor que 0,15 L), adotando-se os maiores valores mensurados de cada variável.

A manovacuometria seguiu o procedimento proposto por Neder et al.¹⁹. Foi solicitada uma inspiração profunda e prolongada, até a CPT, seguida de uma expiração forçada no bocal do aparelho para obter a pressão expiratória máxima (PE_{máx}). Para a pressão inspiratória máxima (PI_{máx}), foi solicitada uma expiração forçada, até o VR, seguida de uma inspiração profunda. Foram realizadas três manobras de PE_{máx} e PI_{máx}, com intervalo de um minuto. Registrou-se o maior valor obtido, considerando a realização de 3 manobras aceitáveis e reprodutíveis, com diferença máxima de 10% entre as mesmas.

Para avaliar a fadiga, foi utilizado o questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue* (FACT-F), que consiste em 40 itens, sendo 27 relativos ao *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) e 13 itens específicos sobre fadiga²⁰. As questões do FACT-G são distribuídas em domínios sobre o bem-estar físico, bem-estar social/familiar e bem-estar funcional (cada um com 7 itens e escore de 0 a 28) e o bem-estar emocional (7 itens e escore de 0 a 24). Nestes domínios, quanto maior o escore, melhor o bem-estar avaliado. A subescala de fadiga possui um escore de 0 a 52 e quanto maior a pontuação, menor a fadiga. Há um escore total correspondente à somatória dos domínios e da subescala de fadiga, variando de 0 a 160, e quanto maior a pontuação, menor é a fadiga.

Todas as avaliações foram conduzidas pelo mesmo avaliador e realizadas em dois momentos: antes da primeira sessão de RT e uma semana após sua finalização. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade Federal de Sergipe (UFS) – CAAE 0090.0.107.000-11. A análise estatística foi conduzida pelo BioEstat 5.0 e utilizados os testes *Wilcoxon Signed Rank Test* e correlação de Spearman, com nível de significância $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características gerais e clínico-cirúrgicas das 20 mulheres estão descritas na Tabela 1. Apenas uma já havia trabalhado em ambiente com poeira, duas

eram tabagistas e três já haviam fumado por cerca de quatro anos.

Na espirometria foi observada diminuição significativa da CVF (23,52%), da VEF1 26,23%) e da PFE (10,12%), ($p=0,001$). A relação VEF1/CVF não apresentou alteração significativa ($p=0,430$) (Tabela 2).

Encontrou-se redução significativa na força dos músculos respiratórios: sendo a PE_{máx} inicialmente de $73 \pm 12,47$ e após a RT de $55 \pm 7,90$ cmH₂O, que equivale a uma redução de 25,45% e a PI_{máx} de $69,50 \pm 10,41$ para $46,25 \pm 5,32$ cmH₂O, correspondente a uma redução de 32,92% ($p=0,001$) (Figura 1).

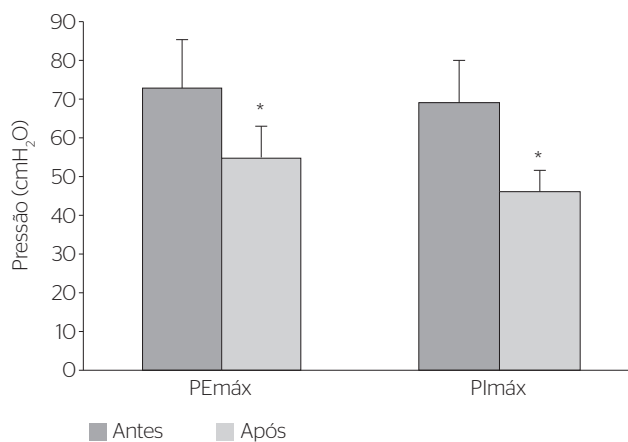
Observou-se piora significativa dos domínios bem-estar físico, diminuindo de $22,45 \pm 5$ para $16,75 \pm 5,5$, bem-estar funcional, de $17,35 \pm 5,5$ para $14,95 \pm 5,2$ e da subescala de fadiga, de $46,1 \pm 4,9$ para $26,1 \pm 6,8$ ($p=0,001$) (Figura 2). O escore total do FACT-F também apresentou uma redução significativa de $114,70 \pm 12,60$ para $85,10 \pm 14,00$ ($p=0,001$).

Não foram encontradas correlações significativas entre a função pulmonar após a RT com a dose total

Tabela 1. Características gerais e clínico-cirúrgicas (n=20)

Idade (anos)	53,5±11,22
IMC (kg/m ²)	26,47±3,41
Tratamento cirúrgico	
Mastectomia radical	10 (50%)
Quadrantectomia	10 (50%)
Lateralidade	
Lado esquerdo	6 (30)
Lado direito	14 (70)
Tempo entre a cirurgia e RT (meses)	5,9±2,8
Radioterapia	
Dose diária (cGy)	186,75±23,22
Dose total (cGy)	5,054±805,92
Duração (dias)	27±2,21

IMC: índice de massa corporal; kg/m²: quilograma/metro²; RT: radioterapia; cGy: Centigrays



PE_{máx}: pressão expiratória máxima; PI_{máx}: pressão inspiratória máxima. * $p < 0,05$, comparação antes versus após a radioterapia.

Figura 1. Comparação da manovacuometria (PE_{máx} e PI_{máx}) antes e após a radioterapia

de radiação, com o escore da subescala de fadiga e como escore total do FACT-F (Tabela 3).

DISCUSSÃO

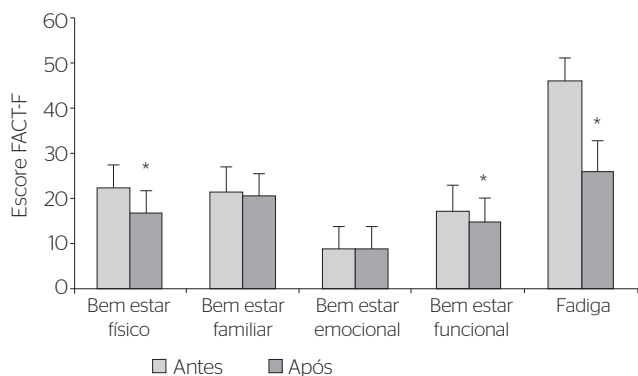
Foi observada redução nas principais medidas de função pulmonar (CVF, VEF1, PEmáx e Plmáx) e piora do bem-estar físico, funcional e fadiga. Apesar da diminuição da função pulmonar e redução de mais de 20% da CVF e da VEF1, os valores permaneceram dentro da normalidade, de acordo com o peso, a idade e altura da amostra estudada^{18,19}. Alterações nos volumes e capacidades pulmonares são esperadas após a RT^{11,21-25}, pois existem riscos potenciais de danos do parênquima pulmonar, de perda de pneumócitos tipo II, perda de surfactante e edema na membrana basal²⁶. Mas, também existe a possibilidade da paciente permanecer assintomática

ou nunca apresentar alteração, seja no parênquima ou na função pulmonar, pela “compensação em relação ao pulmão sadio”, que não recebeu radiação²⁴.

Em curto prazo, os efeitos da RT não causaram impacto na função pulmonar, mesmo com diminuição de alguns parâmetros da espirometria e da manovacuometria, talvez pela dose de radiação, pelo pouco tempo de seguimento, ou ainda pela “compensação do pulmão sadio”. No estudo de Schettino, Jotta e Cassali²⁵, os autores utilizaram os mesmos instrumentos para avaliar a função pulmonar, mas não encontraram nenhuma alteração imediatamente após a RT. No entanto, este estudo envolveu apenas dez mulheres.

Maiores prejuízos na função pulmonar e na capacidade de difusão alveolar são retratados por estudos com maior tempo de seguimento e maior número de reavaliações após a RT^{4,5,23-25}. Ooi et al.²⁴, em um estudo prospectivo, realizado em 1, 3, 6 e 12 meses após o término da RT, mostraram que a RT pode estar associada a uma redução irreversível da CVF, VEF1 e a capacidade de difusão do monóxido de carbono.

O déficit na ventilação e na capacidade de difusão alveolar que surgem no pulmão irradiado podem estar relacionados à técnica utilizada, a dose total, a dose fracionada e o volume do pulmão que recebeu a radiação^{8,12,13}. As desordens em nível pulmonar podem ser classificadas temporalmente em pneumonite actínica, que surge de três a seis meses e fibrose pulmonar, que aparece cerca de um ano após a RT²⁶. Devido ao período em que foram reavaliadas, até uma semana após o término da RT, as pacientes não apresentaram nenhum sintoma característico das lesões crônicas supracitadas. Além disso, não foram encontradas correlações significativas entre a função



*p<0,05, comparação antes versus após a radioterapia

Figura 2. Escores dos domínios do *Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue* e da subescala de fadiga antes e após a radioterapia

Tabela 2. Comparação da espirometria antes e após a radioterapia (n=20)

Espirometria	Antes	Após	% redução	Valor p
CVF (L)	2,56±0,38	1,95±0,37	23,52±5,98	0,001*
VEF1 (L)	2,04±0,37	1,50±0,31	26,23±10,15	0,001*
PFE (L/min)	315,05±26,45	282,25±20,34	10,12±6,32	0,001*
VEF1/CVF (%)	76,05±3,73	72,20±3,73	0,7±7,53	0,43

%redução: 100*(final - inicial)/inicial; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado; PFE: pico de fluxo expiratório; L: litro; L/min: litro/minuto; *p<0,05, comparação antes versus após a radioterapia

Tabela 3. Correlação dos valores da função pulmonar (espirometria e manovacuometria) após a radioterapia com a dose total de radioterapia, o escore da subescala de fadiga e o escore total do *Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue* (n=20)

Função pulmonar	Dose total de RT		Escore subescala de fadiga		Escore total do FACT-F	
	r	Valor p	r	Valor p	r	Valor p
CVF	-0,36	0,11	-0,07	0,75	0,32	0,12
VEF1	0,20	0,37	-0,14	0,54	-0,03	0,86
PFE	-0,28	0,21	-0,09	0,70	0,02	0,29
VEF1/CVF	-0,29	0,90	-0,16	0,49	0,18	0,42
PEmáx	-0,41	0,17	-0,32	0,15	0,41	0,15
Plmáx	-0,32	0,16	-0,22	0,34	0,38	0,11

RT: radioterapia; FACT-F: *Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue*; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expiratório forçado; PFE: pico de fluxo expiratório; PEmáx: pressão expiratória máxima; Plmáx: pressão inspiratória máxima; r: correlação de Spearman

pulmonar e a dose de radiação total recebida, que está de acordo para o perfil de paciente estudado²³.

Exames de imagem também podem ser úteis^{5,6,12}, pois em uma fase aguda, a radiação pode levar ao aparecimento de áreas de atenuação ou consolidação em radiografias pulmonares, enquanto que, em uma fase tardia, áreas de bronquiectasia e perda de volume podem ser observadas^{10,12}. Contudo, não foi possível demonstrar alterações radiológicas no presente estudo, pois foram conduzidas apenas provas de função pulmonar e avaliação da fadiga.

Vale ressaltar que mesmo sem repercussões clínicas, foi observada diminuição da PEmáx e PImáx. A PEmáx está ligada a promoção de uma tosse efetiva e eliminação de secreções²⁵, portanto, seu prejuízo pode comprometer o quadro clínico destas pacientes, se em longo prazo apresentarem alguma desordem pulmonar. Tal redução na força muscular respiratória pode estar associada às modificações que ocorrem no parênquima pulmonar, além do cansaço e esgotamento físico relatados pelas pacientes após a RT.

Além das repercussões pulmonares, a RT pode provocar fadiga. Isso foi evidenciado pela diminuição da subescala de fadiga, do score geral do FACT-F e piora do bem-estar físico e funcional. Nestes domínios identificaram-se queixas sobre indisposição, falta de energia, sono, prejuízo no desempenho das atividades laborais, presença de dor, entre outros. De acordo com a literatura e com a prática clínica, a presença de fadiga, cansaço e esgotamento físico como efeito secundário à RT⁸ repercutem negativamente na realização das tarefas de vida diária, socialização, atividades recreativas e no condicionamento físico global^{15,26}.

Embora não tenham havido correlações entre a função pulmonar e a fadiga, a redução dos valores de volumes, capacidades e força dos músculos respiratórios também podem influenciar no aparecimento da fadiga²⁶. Os sintomas de falta de energia, cansaço, intolerância a esforços podem ser reflexos da própria RT, de fatores psicológicos, da necessidade de dormir/descansar durante o dia^{8,15,21,26} ou ainda potencializado pelas repercussões negativas da RT na função respiratória²⁶. Clinicamente, é esperado que em situações de comprometimento da função pulmonar, ainda que transitórias ou sem grandes repercussões, as pacientes possam experimentar situações de indisposição e esgotamento.

Os escores dos domínios bem-estar familiar e emocional estão em concordância com a literatura, quando consideradas mulheres em tratamento do câncer de mama²⁰ e não apresentaram diferença após a RT. Acredita-se que

estas mulheres tenham um suporte familiar adequado e recebam apoio dos amigos, em casa e no meio social, que justifica o não comprometimento neste aspecto. Além disso, elas podem ter estratégias de enfrentamento da doença, o que não compromete o bem-estar emocional.

Embora os valores das capacidades, volumes e força muscular respiratória estejam dentro da normalidade para a amostra estudada e, considerando a espirometria como um importante indicador de risco de desenvolvimento de doenças pulmonares¹⁸, a redução dos parâmetros avaliados confirma o efeito potencialmente negativo, promovido pela RT a curto prazo, sobre a reserva funcional pulmonar⁶. Fica exposto que estes resultados devem ser valorizados, visto que a expectativa de vida de mulheres com câncer de mama tem aumentado, que elas têm levado um estilo de vida mais ativo e ao fato desta amostra representar diversar mulheres que na mesma faixa etária, um dia poderão ser submetidas à RT.

Mesmo não havendo grupo controle e pequeno tempo de seguimento, avaliar a fadiga é um importante parâmetro clínico que reflete diversos aspectos físicos, funcionais, emocionais e familiares. Espera-se que estes resultados possam contribuir para os serviços de Oncologia, para os profissionais envolvidos com a reabilitação e também para estratégias preventivas ou terapêuticas das potenciais lesões pulmonares, da fadiga e prejuízos físico-funcionais, uma vez que a RT ainda faz parte do tratamento complementar do câncer de mama.

CONCLUSÃO

Verificou-se que, em curto prazo, a RT promoveu impacto negativo na função pulmonar, aumento significativo da fadiga e comprometimento do bem-estar físico e funcional. Contudo, não foram observadas correlações significativas entre a função pulmonar, dose total de radiação e fadiga.

AGRADECIMENTOS

Às pacientes, à Fundação de Beneficência Hospital Cirurgia, ao Ministério da Educação, ao Programa Especial de Inclusão em Iniciação Científica (PIIC/ POSGRAP/PROEST/UFS) e Programa Institucional de Bolsas de Iniciação à Extensão (PIBIX).

REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA [cited 2012 Feb 12] Estimativas 2012: incidência de câncer no Brasil. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>
- Bregagnol KR, Dias SA. Alterações funcionais em mulheres submetidas à cirurgia de mama com linfadenectomia axilar total. *Rev Bras Cancerol.* 2010;56(1):25-33.
- Campbell A, Mutrie N, White F, McGuires F, Kearney N. A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9(1):56-63.
- Camargo MC, Marx AG (ed). *Reabilitação física no câncer de mama.* São Paulo: Roca; 2000. p. 9-15.
- 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.
- Kahán Z, Csenki M, Varga Z, Szil E, Cserhádi 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.
- Gomide LB, Filho JT, Matheus JP, Milani JG, Carrara HH, Reis FJ. The long-term impact of breast radiotherapy on dyspnea and pulmonary function. *Breast J.* 2009;15(5):560-1.
- Schnur JB, Graff Zivin J, Mattson Jr DM, Green S, Jandorf LH, Wernicke AG, et al. Acute skin toxicity-related, out-of-pocket expenses in patients with breast cancer treated with external beam radiotherapy: a descriptive, exploratory study. *Support Care Cancer.* 2012;20(12):3105-13.
- Dagnelie PC, Pijls-Johannesma MC, Lambin P, Beijer S, De Ruyscher D, Kempen GI. Impact of fatigue on overall quality of life in lung and breast cancer patients selected for high-dose radiotherapy. *Ann Oncol.* 2007;18(5):940-4.
- Coggle JE, Lambert BE, Moores SR. Radiation effects in the lung. *Environ Health Perspect.* 1986;70(1):261-91.
- Botterman J, Tasson J, Schelstraete K, Pauwels R, Van der Straeten M, De Schryver A. Scintigraphic, spirometric, and roentgenologic effects of radiotherapy on normal lung tissue. Short-term observations in 14 consecutive patients with breast cancer. *Chest.* 1990;97(1):97-102.
- Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, Park KJ, Chung WK, Jeon SC, et al. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics.* 2004;24(4):985-97.
- Cudkovic L, Cunningham M, Haldane EV. Effects of mediastinal irradiation upon respiratory function following mastectomy for carcinoma of breast. A five-year follow-up study. *Thorax.* 1969;24(3):359-67.
- 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.
- Schmidt ME, Chang-Claude J, Vrieling A, Heinz J, Flesch-Janys D, Steindorf K. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: temporal courses and long-term pattern. *J Cancer Surviv.* 2012;6(1):11-9.
- Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JA, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):743-53.
- Tchen N, Juffs HG, Downie FP, Yi QL, Hu H, Chemerynsky I, et al. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4175-83.
- 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.
- Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719-27.
- Ishikawa NM, Thuler LC, Giglio AG, Baldotto CS, de Andrade CJ, Derchain SF. Validation of the Portuguese version of functional assessment of cancer therapy-fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. *Support Care Cancer.* 2010;18(4):481-90.
- Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol.* 2003;42(5-6):532-45.
- Marta GN, Hanna SA, Martella E, Silva JL, Carvalho HA. Early stage breast cancer and radiotherapy: update. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(4):459-64.
- 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 (R Coll Radiol).* 2005;17(1):39-46.
- 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 Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(2):411-9.
- Schettino RC, Jotta LM, Cassali GD. Função pulmonar em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia: um estudo piloto. *Fisioter Pesqui.* 2010;17(3):248-52.
- Reidunsdatter RJ, Rannestad T, Frengen J, Frykholm G, Lundgren S. Early effects of contemporary breast radiation on health-related quality of life - predictors of radiotherapy-related fatigue. *Acta Oncol.* 2011;50(8):1175-82.